

Thyroid Papillary Microcarcinoma: Diagnostic and Treatment Approaches

Tiroid Papiller Mikrokarsinoma: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Review
Derleme

Evren Erkul

Department of Otolaryngology, GATA Haydarpaşa Training Hospital, İstanbul, Turkey

Abstract

The commonly occurring differentiated thyroid cancer is microcarcinoma, which is diagnosed by high-resolution ultrasound and fine-needle aspiration cytology. In view of their low morbidity and mortality, the crucial point is how to manage such microcarcinomas. American and European guidelines aim to minimize the diagnostic and treatment procedures without affecting the diagnostic accuracy and the therapeutic effectiveness. This goal is important for papillary thyroid microcarcinoma

patients, who have a good prognosis and almost normal life expectancy. The present review will summarize the clinical and pathological features of thyroid papillary microcarcinoma, including its definition, presentation, pathology, clinical impact, and therapeutic modalities.

Key Words: Thyroid, papillary, microcarcinoma, treatment, prognosis

Özet

Mikrokarsinomalar diferansiye tiroid kanserlerinin sık görülen bir tipidir ve yüksek çözünürlüklü ultrason ve ince iğne aspirasyon sitolojisi ile tanısı konulabilir. Önemli olan nokta düşük morbidite ve mortalite ile görülen bu mikrokarsinomaların nasıl tedavi edileceğidir. Amerikan ve Avrupa kılavuzları, tanısal doğruluk ve tedavi etkinliğini etkilemeden, tanı ve tedavi işlemlerini en aza indirmeyi hedeflemektedir. Bu amaç, iyi prognoz

ve hemen hemen normal yaşam beklentisine sahip tiroid mikrokarsinoma hastaları için önemlidir. Bu derleme, tiroid papiller mikrokarsinomalarının klinik ve patolojik özelliklerini tanı, görülme özellikleri, klinik etkisi ve tedavi modaliteleri dahil edilerek özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, papiller, mikrokarsinoma, tedavi, prognoz

Giriş

Tiroid kanseri Dünya Uluslararası Kanser Araştırma Derneğinin 2008 verilerine göre sıklık sırasında 18. sırada olup (%1.7) erkeklerde 21. (%0.07) ve kadınlarda 9. (%2.7) sırada bulunmaktadır (1). Türkiye de erkeklerde 11. (%3.9) ve kadınlarda 2. (%16.2) sıklıkta görülen tiroid kanseri dünya ortalamalarına göre daha sık görülmektedir (2). Kadınlarda 2004 yılından sonra bir artış söz konusudur ve ortalama görülme yaşı 50-54 yaş aralığıdır (2). Yaşam süresinin uzaması, görüntüleme tetkiklerinin kullanım ve yaygınlığının artması ve insidental yakalanan olguların artması prevelanstaki bu artışı açıklayabilecek nedenler arasında sayılabilir.

Tiroid Papiller Karsinomu (TPK) tiroid kanserlerinin en sık görülen tipidir (%70-80) (3, 4). Bu kanser tipinin tüm evrelerde 5 yıllık yaşam süresi %96'dır (5). TPK'lar tiroitte ve boyunda kitle ile ortaya çıkabilecekleri gibi, insidental olarak veya ektopik tiroid dokusu içinde de tespit edilebilirler (6).

Dünya Sağlık Örgütüne göre en geniş çapı 1 cm

ve altında olan TPK'lara mikrokarsinoma denmektedir (4, 6-10). Bununla beraber mikrokarsinoma için geçmişte "okült karsinoma, palpe edilemeyen karsinoma, minimal karsinoma" gibi isimler de verilmiştir (5, 11, 12). Mikrokarsinomalar diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %30'u oluşturur (4, 5). Mikrokarsinomalar 4 farklı şekilde tespit edilebilir; 1) Benign patolojiler nedeni ile çıkarılan tiroid bezinde tesadüfen tespit edilebilir (insidental). 2) Otopsilerde tespit edilebilir (insidental). Otopsilerde %2-36 oranlarında tiroid dokusunda mikrokarsinoma tespit edilmiştir (5, 6, 8). 3) Başka bir patoloji için boyun görüntülemesi sonrası tespit edilen nodülden (insidental) veya bilinen ve takip edilen tiroid bezindeki nodülden, kitleden ve boyundaki lenf nodundan alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu tespit edilebilir (5). 4) Ektopik tiroid dokusu veya boyundaki konjenital bir lezyondan alınan biyopsi sonucunda tespit edilebilir (5). Son 30 yıl içinde Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) en sık görülen 45 yaş üstü TPK tipi mikrokarsinomadır (5, 13). Bunun nedeni görüntüleme yöntemlerinin sık kullanılması ve benign tiroid hastalıkları için



Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
 Evren Erkul, Department Of Otolaryngology,
 GATA Haydarpaşa Training Hospital,
 İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 542 20 20-4353
E-mail: evrenerkul@yahoo.com
Received Date/Geliş Tarihi: 29.11.2014
Accepted Date/Kabul Tarihi: 02.12.2014

© Copyright 2014 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotolaryngol.net
 © Telif Hakkı 2014 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotolaryngol.net web sayfasından ulaşılabilir.
 DOI:10.5152/tao.2014.784

Tablo 1. Bazı çalışmalardaki mikrokarsinoma vakalarının klinik ve patolojik özellikleri

Çalışma	Hasta Sayısı	Multifokalite (%)	Bilateral Görülme (%)	Lenf Nodu Metastazı (%)	Yaşam Süresi (%)	Nüks (%)
Ardito ve ark. (3)	149	35	-	-	-	19
Küçük ve ark. (4)	120	15	-	-	45 ay (100)	7
Lee ve ark. (7)	2441		-	-	10 yıl (98.4)	6.3
Hay ve ark. (8)	900	23	-	30	-	-
So ve ark. (9)	551		-	37	-	0
Haymart ve ark.R (10)	107	30	-	-	-	
Elliott ve ark. (15)	228	28	47		-	1.8
Yu ve ark. (16)	18445		-	12	10 yıl (94.6)	-
Erol ve ark. (18)	137	24	33		-	-
Shi ve ark. (20)	153	37	25	48	-	-
Dzepina ve ark. (21)	321	25	60	18	-	-
Zhou ve ark. (22)	211	11	25	49	-	-
Friguglietti ve ark. (23)	448	25	-	11	-	-
Koo ve ark. (24)	132	-	16	-	-	-
Lee ve ark. (25)	275	-	20	39	-	-
Kim ve ark. (26)	483	-	-	28	-	-
Zheng ve ark. (27)	977	-	-	23	-	-
Pelizzo ve ark. (28)	403	-	-	11	-	1.48
Ito ve ark. (29)	340	-	-	2.1	-	-
Pelizzo ve ark. (31)	149	-	-	2	-	-
Buffet ve ark. (32)	1669	31	-		-	3.3

yapılan total tiroidektomi (TT) sayısının giderek artması olarak gösterilmiştir (9, 13-15). Bununla beraber bu kanser tipine bağlı ölüm oranları artmamaktadır ve bunun nedeni kanserin kendine has iyi ve yavaş ilerleyen bir seyir göstermesi ve tiroid tarama ve tanısal görüntüleme yöntemlerinin artması olduğu söylenmektedir (5, 13). Mikrokarsinomalar için ABD'de yapılan 18.445 hastayı içeren yaşam süresi analizlerinde 10 yıllık hastalığa özgü sağ kalım %99.5, 15 yıllık %99.3 olarak bulunmuştur (16).

Klinik Önemi

Mikrokarsinomalarda kötü prognostik faktörler klasik TPK'larla aynı olup 15 yaşın altında ya da erkeklerde 40, kadınlarda 50 yaşın üstünde olmak, erkek cinsiyet, radyasyon maruziyeti, ailede tiroid kanseri hikayesinin varlığı, histopatolojik olarak tiroid dışına çıkması, vasküler tutulum, lenf nodu ve uzak metastaz yapması ve tall ve kolumnar hücreli tipte olması istenmeyen özelliklerdir (5, 11, 17).

Mikrokarsinomalara multinodüler guatrda otoimmün hastalıklardan daha sık rastlanmaktadır (%1.3-21.6) (18, 19). Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Avrupa Tiroid Derneği (ETA) 1 cm'den küçük fakat şüpheli ultrasonografik görüntüleri olan, radyasyon maruziyet hikayesi olan, şüpheli servikal lenfadenopatisi olan ve ailede tiroid kanser hikayesi olan hastalardan İİAB önermektedir (6). Bu özellikleri taşımayan 1 cm'den daha küçük

nodüllerin ise takibini önerir (6). Bu nedenden dolayı otopsi sonucunda daha yüksek oranda mikrokarsinomanın tespit edildiği düşünülmektedir (5, 8, 13).

Çalışmalar ve derlemeler sonucunda mikrokarsinomalarda multifokal tümör %11-40, bilateral görülme oranları (karşı lobda okült mikrokarsinoma riski) %16-60 arasında bulunmuştur (Tablo 1) (3, 4, 13, 10, 11, 15, 18, 20-25). Ekstratiroidal invazyon %2-21, lenf nodu metastazı %2.1-56 ve uzak metastaz ise %0-3 oranları arasında değişmektedir (8, 9, 13, 15, 16, 21, 25-31). Ortalama nüks oranları %0-19 (Tablo 1) (3, 4, 7, 15, 28, 31, 32), ölüm oranları çok düşük olup %0-0.5 arasındadır (5, 16, 32). Mikrokarsinomalar multifokalite, bilateral olma, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu ve uzak metastaz yapma meyline sahiptir ve bu tedavi yöntemini tamamı ile değiştirebilmektedir. Bu durumların varlığı nüks, bölgesel ve uzak metastaz yapma oranlarını artırır (3-5, 15, 32). Nüks nedenlerinin en önemlileri multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal invazyon olarak tespit edilmiştir (3, 18, 30, 32). Nüks ve mortaliteyi beraber etkileyen faktörler birçok çalışmada farklı bulunsun da multifokalite ve lenf nodu metastazı en önemli faktörler olarak göze çarpar (5, 8, 9, 30, 32). Bazı yazarlar mikrokarsinomalara klasik TPK gibi yaklaşmanın gerektiğini savunsa da, araştırmalar multifokalite, bilateral görülme ve ekstratiroidal invazyon görülme oranlarının TPK ile benzer fakat lenf nodu metastazı ve uzak metastaz oran-

Tablo 2. Mikrokarsinomali hastalarda boyutun prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Boyut (mm)	Prognostik özelliği
Elliot ve ark. (15)	2013	228	5	Lenf nodu metastaz artışı
So ve ark. (9)	2010	551	5	Lenf nodu metastaz artışı
Haymart ve ark. (10)	2009	107	8	Lenf nodu metastaz, multifokalite ve ekstraparotidial invazyon artışı
Zheng ve ark. (27)	2013	977	5	Lenf nodu metastaz, bilateralite, multifokalite ve tümör evre artışı
Pelizzo ve ark. (28)	2006	372	5	Ekstraparotidial invazyon artışı
Lee ve ark. (34)	2013	396	5	Lenf nodu metastaz artışı
Lee ve ark. (25)	2011	275	7	Lenf nodu metastaz, ekstraparotidial ve lenfovasküler invazyon artışı

larının TPK'dan daha düşük oranlarda olduğu tespit edilmiştir (5). So ve ark.(9) ameliyat öncesi lenf nodu metastazı tespit edilmeyen (N0) 551 hastaya TT ve santral lenf nodu diseksiyonu yapmışlar ve %37 oranında lenf nodu metastazı tespit etmişler, bu nedenle de santral lenf nodu diseksiyonunu önermişlerdir (9). Başka bir çalışma ise özellikle multifokal tümörlerde santral lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (8, 22, 26, 33).

Mikrokarsinomalarda tedavi yaklaşımlarını belirlemek ve boyuta bağlı prognostik faktörleri araştırmak amacı ile boyutla ilgili bazı çalışmalar da yapılmıştır. Boyutun prognozda önemli olduğu çalışmalar vardır (9, 10, 15, 25, 27, 28, 34) (Tablo 2). Bir çalışmada 5 mm'den büyük tek taraflı lobektomili hastalara tamamlamalı tiroidektomi önerilmektedir (9). 5 mm'den büyük mikrokarsinomalarda lenf nodu metastazı, ve ekstraparotidial invazyonun daha sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak bununla beraber 5 mm'den küçük tümörlerde multifokalite olma durumunda boyun bölgesinin lenf nodu metastazı açısından yakın takip edilmesini önermektedirler (10, 27, 28, 34). Bir başka çalışmada 7 mm'den büyük ve multifokal tümörlere TT yapılmasını önermektedirler (22). Lee ve ark. (25) mikrokarsinomali 275 hastada yaptığı çalışmada 7 mm'den büyük tümörlerde kapsül ve lenfovasküler invazyonunun anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve bu nedenle TT ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (25). Bir başka çalışmada ise 8 mm ve üzerinde olma ile multifokal özellikleri agresiflik özelliği olarak bulunmuştur (10). Bununla beraber boyutun mikrokarsinomalar için prognostik bir faktör olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (7, 32). TPK'larda 4 cm'den büyük tümörlerin kötü prognostik faktör olduğu klasik kitaplar ve kılavuzlarda belirtilmekle beraber mikrokarsinomalar için kabul görmüş bir boyut yoktur. Bu nedenle mikrokarsinomalarda boyutun prognostik faktör olarak kullanılması mevcut bulgular ışığında mümkün değildir.

Önemli bir prognostik faktör de mikrokarsinomaların insidental veya insidental olmadan tespit edilmesidir. İnsidental olmayan grupta nüks, multifokalite, bilateral görülme, invazyon, genç yaşta görülme ve lenf nodu metastazı insidental yakalanan gruba göre daha sık bulunmuştur (3, 5, 13, 15, 32). Pacini ve ark. (5) bu durumu

insidental yakalanan gruba yapılan TT ve boyun diseksiyonu ameliyatı gibi ilk basamak tedavinin tam yapılmasına ve kanser tanısını önceden bilen patoloğun daha dikkatli olarak preparatları değerlendirmesine bağlamıştır. Ardito ve ark.(3) 149 hasta ile yaptığı çalışmada, Danimarka da yapılan ulusal bir çalışmada (35) ve Arora ve ark.larının (36) yaptığı başka bir çalışmada insidental yakalanan grubun yüksek risk olarak kabul edilmesi ve tedavi yaklaşımının klasik TPK tedavisi gibi olması gerektiğini fakat insidental yakalanan gruba lobektominin yeterli olacağını belirtmişlerdir. İnsidental ve insidental olmayan grupları karşılaştıran başka çalışmalarda insidental olmayan grubun daha agresif seyrettiği, daha genç ve daha büyük boyutlarda karşımıza çıktıklarını belirtmişler ve TT önermişlerdir (13, 15, 28).

Prognozu ve tedaviyi etkileyen başka bir durum da moleküler analizlerdir. TPK tanısı ve prognostik faktörlerin belirlenmesinde *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS* mutasyonları ve *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARγ* yeniden düzenlenmeleri (*rearrangement*) en sık karşılaşılan genetik değişikliklerdir ve şüpheli tiroid nodüllerinin İİAB'sinde kanser tespitinde kullanılmaktadırlar (37). Mikrokarsinomalarda *RET/PTC* ve *BRAF* mutasyonları klasik TPK ile benzer oranlarda bulunmuştur (38). *BRAF* mutasyonu TPK'larda ortalama %50 oranında görülürken mikrokarsinomalarda bu oran %30-40 arasında görülmektedir (5, 27, 38). *BRAF V600E* mutasyonu, *Cyclin D1* ve *S100A4* proteininin varlığı kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (12, 16, 27, 37, 38). *BRAF* mutasyonu olan hastaların tümörlerinin daha agresif ve invazif olduğu gösterilmiştir (12, 16, 27, 37, 38). *BRAF V600E* mutasyonu varlığı mikrokarsinomaların agresif bir seyir seyredeceğini gösterebilir (ileri evre, ekstraparotidial invazyon ve nodal metastaz). *BRAF V600E* mutasyonu olan mikrokarsinomali hastaların yaklaşık %50'si evre 3 veya evre 4'dür. Bu mutasyonun varlığında, mikrokarsinomaların boyutu artarak klasik TPK'ya dönüştüğünü gösteren çalışmalar vardır (37, 38). Önemli bir nokta da *BRAF* mutasyonlu hastalarda multifokalite boyuttan bağımsız olarak daha sık görülmektedir (37, 38). Bununla beraber *AntiBRAF* ve protein tedavileri yüz güldürücü sonuçlar vermeye başlamıştır (12, 16, 38).

Tüm bu farklı özelliklere rağmen uzun süreli mikrokarsinomalar sağkalımı %90'ın üzerinde olan bir tümördür (5, 7). Sugitani ve ark. (39) 5 yıllık süre ile mikrokarsinomali 230 hastayı takip etmişler ve bu süre sonunda ortalama %90'ında boyutlarının değişmediğini, %7'sinin büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Ito ve ark. (29) yaptığı çalışmada ise hastaların %70'inde mikrokarsinoma boyutlarında büyüme olmadığını tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar papiller tiroid kanserinin yavaş büyüme özelliği gösterdiğini ortaya koymuştur (14, 15, 29, 39).

Mikrokarsinomaların yukarıdaki özelliklerini belirten birçok çalışmalar ve analizlere rağmen dünyada mikrokarsinomaların tedavisi için kesinleşmiş bir yöntem yoktur. Tedavi yöntemi olarak TT öneren yazarlar olduğu gibi (4, 8, 10, 11, 14-16, 20, 21, 28, 30-32, 34, 39, 40), lobektomi önerenler (6, 7, 13, 41) ve cerrahiden farklı olarak yalnızca takip önerenler de (29) vardır (Tablo 3). Cerrahi tedavilere boyun diseksiyonu ve RAI eklenilebilmektedir.

Tablo 3. Tiroid mikrokarsinomali hastalarda cerrahi yaklaşımları gösteren çalışmalar

Total Tiroidektomi Öneren Çalışmalar	Lobektomi Öneren Çalışmalar
Küçük ve ark. (4)	Cooper ve ark. (6)
Hay ve ark. (8)	Lee ve ark. (7)
Haymart ve ark. (10)	Hughes ve ark. (13)
Sakorafas ve ark. (11)	Hyun ve ark. (41)
Wartofsky ve ark. (14)	
Elliott ve ark. (15)	
Yu ve ark. (16)	
Shi ve ark. (20)	
Dzepina ve ark. (21)	
Pelizzo ve ark. (28)	
Bernet ve ark. (30)	
Pelizzo ve ark. (31)	
Buffet ve ark. (32)	
Lee ve ark. (34)	
Sugitani ve ark. (39)	
Wu ve ark. (40)	

ABD ve Avrupa'da standart tedavi yaklaşımları sağlamak için mikrokarsinoma tedavileri için öneriler kılavuzlarda bulunulmaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*The National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) kılavuzuna göre biyopsi ile tanı konulan mikrokarsinomalarda tedavi olarak TT veya bazı kriterler için lobektomi önermektedir (42). Düzeltilmiş ATA, ETA ve NCCN kılavuzları 1 cm'den küçük ve kötü prognostik faktörlere sahip olmayan tümörlere lobektomi önermektedir (5-7, 42). Ayrıca lobektomi sonrası 1 cm'den küçük, tek odaklı, lenf nodu negatif ve düşük riskli TPK'larda da tamamlayıcı tiroidektomi yerine takip önerilmektedir (6). Düşük risk grubunu; lokal ve uzak metastazı olmayan, makroskopik olarak tüm tümörü çıkarılan, lokal ve bölgesel tümör invazyonu olmayan, kötü histolojik özellikleri (tall, insular, kolumnar hücreli tümör) veya vasküler invazyonu olmayan ve ilk tedavi sonrası tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında I¹³¹ tutulumu olmayan hastalar oluşturur (6).

Uzun süreli sağkalım olması (16), otopsi sonuçlarında %30'lara varan oranlarda tespit edilmesi ve düşük mortalite oranları mikrokarsinomalar için "acaba fazla ve gereksiz tedavi uygulamaları mı?" yapıldığını akla getirmektedir. Bununla beraber yüksek nüks ve lenf nodu metastazı oranlarının olması bazen daha agresif tedavilerin uygulanması gerektiğini gösterir. Uzun yaşam oranları olan mikrokarsinomalarda TT'nin gerekliliği halen tartışılmaktadır. Lobektomi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla tedavi için gerekli prognostik ve prediktif faktörler bulunmaya çalışılmaktadır.

Yıllardan beri TPK'larda en önemli tedavi seçeneği cerrahi olmuştur. Özellikle mikrokarsinomaların diğer kanserlere göre daha benign bir seyir izlemesi, düşük ölüm oranları, otopsi sonuçlarının yüksek olması nedeni ile normal bir bulgu gibi düşünülmesi gerektiği, cerrahi komplikasyon gelişme ihtimali nedenleri ile hastaların

yalnızca takip ile gözlemlenmesini belirten bir çalışma da vardır (29). Ito ve ark. (29) mikrokarsinomali 304 hastayı takip ederek değerlendirmişler, boyutlardaki 3 mm'lik büyümeyi artış olarak kabul etmişlerdir ve sonuçta 5 yıllık takipte %6.4, 10 yıllık takipte %15.9 oranında büyüme tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada lenf nodu metastazı oranı 5 yıllık %1.4 ve 10 yıllık %3.4 olarak bulunmuştur. Bu hasta grubunun 109'u ameliyat olmuş ve bu grupta da nüks ve ölüme rastlanmamıştır (29). Bu çalışmanın sonucunda yazarlar mikrokarsinomaların gözlemlenmesi takip edilebileceği, takip sonrası yapılacak cerrahinin hiçbir zaman geç bir karar olmayacağı ve bu nedenle takip sırasında büyüme ve/veya lenf nodu metastazının ortaya çıkması sonrası yapılacak cerrahinin hastanın yaşam süresini kısaltmadığını ortaya koymuşlardır (29). Tümörün büyüme özelliğinin yavaş olması da bu durumu desteklemektedir (15). Buna ek olarak ABD'de yapılan 1975-2009 yılları arasındaki 9 bölgeyi kapsayan ABD Ulusal Kanser Enstitüsünün veri sonuçlarına göre 1975 yılı ile karşılaştırıldığında özellikle son 7 yıl içinde TPK insidansı üç kat artmıştır ve bu artış kadınlarda erkeklere göre dört kat daha fazla olmuştur (43). İlginç olarak mikrokarsinoma tanısı %25'lerden %39'lara çıkarken, 2 cm'den büyük TPK tanısı %42'lerden %33'lere gerilemiştir (43). Bu dönem boyunca ölüm oranları aynı kalmıştır (100.000'de 0.5 kişi) (43). Araştırmacılar bu nedenle TPK'nın teşhisi ve tedavisinin gereksiz şekilde fazla yapıldığını belirterek bu durumu "tanı epidemisi" olarak isimlendirmişlerdir (43). Özellikle mikrokarsinomalar için takip seçeneğini içeren randomize klinik çalışmaların gerekliliğini savunmuşlar ve hatta ABD'de seyri ve insidental yakalanma oranları nedeni ile son bir yıl içinde bu kanser için *tiroid proliferasyonu* kelimeleri telaffuz edilmeye başlanmıştır (43). Bununla beraber kanser tanısı alan bir hastaya etik açıdan takip önermek ne kadar gerçekçi bir yaklaşımdır, bu da ayrı bir tartışma konusu olarak devam etmektedir.

TT diğer cerrahi yöntemlere göre daha radikal bir cerrahidir. Bu cerrahi grubun içine totale yakın tiroidektomi eklenebilir (1 gr'dan az tiroid dokusunun bırakılması). TT sonrası komplikasyon oranları daha fazla olmaktadır. En sık kalıcı veya geçici hipoparatiroidizm ve vokal kord paralizisi görülmektedir (14). Bununla beraber deneyimli cerrahlarda bu oranlar kabul edilebilir seviyelere düşmektedir (10). Mikrokarsinomali hastalarda TT'nin yapılmasının öneren cerrahların en sık ortaya koydukları neden multifokalite ve bilateral hastalıktır (7, 10, 14, 15, 30, 39). Yukarıda da belirtildiği gibi multifokal olma özelliği kötü prognostik faktördür ve nüksü ve lenf nodu metastazı şansını artırmaktadır (3, 8, 30). Çalışmalarda TT sonrası lobektomiye göre daha az nüks gözlenmiştir. Bundan dolayı mikrokarsinomlu hastalara TT öneren çalışmalar da vardır (4, 8, 10, 11, 14-16, 20, 21, 28, 30-32, 34, 39, 40). Hay ve ark.larının (8) Mayo Klinikte'ki 60 yıllık hasta takiplerinde hastalarının %80'den fazlasına TT ve santral lenf nodu diseksiyonu yaptıklarını ve cerrahi farklılıkların ve lenf nodu pozitifliğinin yaşam süresini etkilemediğini, TT sonrası RAI tedavisinin anlamlı olmadığını ve nüksün multifokalite, bilateralite ve lenf nodu metastazına bağlı olduğunu göstermişlerdir. He ve ark. (32) 273 mikrokarsinomlu hastaya 162 aylık takip sonucunda birden fazla risk faktörü olan hastalara TT ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmasını önermişlerdir. Küçük

ve ark.nın (4) yaptığı 120 hastalık klinik vaka derlemelerinde TT'e RAİ tedavisinin eklenmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Yu ve ark.nın (16) 18165 hastalık geriye dönük araştırmasında, risk faktörleri 45 yaş, erkek hasta, Afrika Amerikalı olmak, lenf nodu metastazı, ekstratiroidal invazyon ve uzak metastaz varlığı olarak belirlenmiş ve iki ve daha fazla risk faktörü olan hastaya TT yapılmasını önermişlerdir. Multifokalite oranlarının yüksek olmasından dolayı multinodüler guatr sonrası mikrokarsinoma çıkan hastalarda TT önerilmektedir (18). Tamamlayıcı TT'nin anlamlı olup olmadığı konusunda farklı çalışmalar vardır (7,33,35). Bununla beraber ilk seansta TT yapılması ile ikinci bir ameliyat gereksinimi ortadan kalkmaktadır ve ikinci ameliyatın komplikasyonlarından kaçınılmış olunacaktır (14). TT'nin bir başka avantajı ise ameliyat sonrası takiplerde tiroglobülin ve sintigrafik görüntülemenin yapılabilmesi ve ameliyat sonrası RAI tedavisinin kullanılmasına imkan sağlamasıdır (6, 7).

Diğer tedavi yaklaşımı ise lobektomi olup iki şekilde uygulanmaktadır. Birincisi; benign bir hastalık nedeni ile tek taraflı lobektomi uygulanan hastada insidental yakalanan mikrokarsinoma, ikincisi ise İİAB ile tanı sonrası tedavi tercihi olarak uygulanan lobektomidir. Birinci gruptaki insidental yakalanan ve kötü prognostik faktörler içermeyen mikrokarsinomalarda tek taraflı lobektomi hem bazı yayınlarda hem de kılavuzlarda yeterli görülmektedir (6, 7, 13, 41). Tamamlayıcı TT'nin faydalı olduğunu belirten yayınlar olsa da (9), gerekli olmadığını belirten yayınlar da vardır (7, 35). Bu durumlarda prognostik faktörler önem kazanmaktadır (33). Bir çalışmada 5 mm'den büyük, yüksek riskli ve ekstratiroidal invazyonlu mikrokarsinomlarda tamamlayıcı tiroidektomi önermektedirler (33). Tamamlayıcı tiroidektominin gerekliliğinin kararı için kanıtlanmış prognostik faktörler veya moleküler belirteçlere ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Lee ve ark. (7) takip süresi 11.8 yıl olan mikrokarsinomalı 2014 hastanın 1015'ine TT, 999'ına lobektomi yapmış ve iki gruba da santral lenf nodu diseksiyonu uygulamışlardır. İki cerrahi arasında nüks ve yaşam süresi açısından fark bulunmamış ve düşük risk grubunda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek olmadığını belirtmişlerdir. Hyun ve ark. (40) 152 vakalık serilerinde lokal ve bölgesel kontrol için profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu ile tek taraflı lobektominin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Lobektomi yapılarak hem ameliyat komplikasyonlarının en aza indirilmiş olacağını hem de hayat boyunca ilaç kullanma gereksinimi olmayacağını belirtmişlerdir (7). TT'nin hem komplikasyon oranları hem de ameliyat sonrası tüm hayat boyunca ilaç kullanım gereksinimi nedeniyle lobektomiye göre dezavantajları vardır (7). Bununla beraber lobektomi yapılan hastalar ultrasonografi ile yakın takip edilmelidirler. Ek olarak ATA ve ETA kılavuzları unifokal, ekstratiroidal invazyon yapmayan, lenf nodu metastazı olmayan ve klasik papiller tiroid karsinomu histopatolojisine sahip hastalara tek taraflı lobektominin yeterli olacağını belirtmektedirler (6).

Mikrokarsinomalı hastaların takibinde ultrasonografi ve serum tiroglobulin değerleri kullanılır. Boyun ultrasonografisi ile hem cerrahi sahasındaki hem de boyundaki nüksler en iyi şekilde tespit edilebilir (5, 6). TT'li hastalarda serum tiroglobulin tetki-

kinin sensitivitesi yüksek olup, antitiroglobülin antikoru yokken 1 ng/mL'den düşük olması bir remisyon göstergesi olarak kabul edilebilirken (5, 6) TT yapılmayan hastalarda ameliyat sonrası serum tiroglobulin seviyesi takibinde, tiroglobulinin artış eğilimi bir nüks göstergesi olarak düşünülebilir (5).

RAİ tedavisi mikrokarsinomalar için halen tartışmalı bir konudur. TT yapılan mikrokarsinomalı hastalarda multifokalite olsa bile RAİ yapılması önerilmeyen çalışma ve kılavuzlar olmakla (5, 6, 14, 15, 18, 30) beraber yapılan bazı çalışmalar RAİ tedavisinin nüks ve yaşam süresine pozitif katkıları olduğunu göstermektedir (4, 10, 14, 28, 31).

Sonuç

Bu derlemede amaç, uzun bir yaşam süresine sahip mikrokarsinomaların klinik ve histopatolojik özelliklerini ortaya koyarak tedavi seçeneklerinden hangisinin daha etkili olduğunu literatürler eşliğinde sunmaktır. TPK'ların yaklaşık %30'unu oluşturan mikrokarsinomalar, insidental olarak tespit edilebilen, yavaş büyüme yapısına ve uzun yaşam sağkalım oranlarına sahip tümörlerdir. Bununla beraber multifokalite, bilateral yerleşim, ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı özelliklerine sahip agresif seyreden bir grup da mevcuttur.

Kılavuzlar ve yayınlar arasında tedavi farkları olsa da kötü prognostik faktörler (yaş, hikaye, lenf nodu metastazı), insidental tespit edilip edilmediği, iyi ve tecrübeli ellerde yapılan ultrasonografi görüntülemesi, dikkatli ve detaylı yapılan histopatolojik değerlendirme, moleküler analizler, hastanın tercihi ve yakın hasta takibinin yapıp yapılamaması hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağını belirlemede önemlidir. Bu nedenlerden dolayı hastaya özgü tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Uzun süreli, randomize, ileriye dönük çalışmalar az olduğu için net bir tedavi yaklaşımı henüz belirlenememiştir. Tüm hastalar kendi özelliklerine göre değerlendirilmeli, tedavi seçenekleri hastalara sunulmalı ve bunların sonucunda karar verilmelidir. Tüm sonuçlara rağmen uzun dönem, ileriye yönelik, randomize, geniş serili, prognostik faktörleri net olarak ortaya koyan ve etik açıdan değerlendirilerek gözlem grubunun da eklendiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Kaynaklar

1. World Cancer Research Fund International Available from: URL:http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php
2. Türk Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı Available from: URL:<http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>

3. Ardito G, Revelli L, Giustozzi E, Salvatori M, Fadda G, Ardito F, et al. Aggressive papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and therapeutic strategy. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 25-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Küçük NO, Tari P, Tokmak E, Aras G. Treatment for microcarcinoma of the thyroid-clinical experience. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 279-81. [\[CrossRef\]](#)
5. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 421-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid* 2009; 19: 1167-214. [\[CrossRef\]](#)
7. Lee J, Park JH, Lee CR, Chung WY, Park CS. Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid* 2013; 23: 1408-15. [\[CrossRef\]](#)
8. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008; 144: 980-7; discussion 987-8. [\[CrossRef\]](#)
9. So YK, Son YI, Hong SD, Seo MY, Baek CH, Jeong HS, et al. Sub-clinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery* 2010; 148: 526-31. [\[CrossRef\]](#)
10. Haymart MR, Cayo M, Chen H. Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3132-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 423-38. [\[CrossRef\]](#)
12. Boucek J, Kastner J, Skrivan J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29: 296-304.
13. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 2011; 21: 231-6. [\[CrossRef\]](#)
14. Wartofsky L. Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1169-72. [\[CrossRef\]](#)
15. Elliott MS, Gao K, Gupta R, Chua EL, Gargya A, Clark J. Management of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 17-23. [\[CrossRef\]](#)
16. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg* 2011; 254: 653-60. [\[CrossRef\]](#)
17. Lai S, Mandel S, Weber R. Management of Thyroid Neoplasms. In: Flint P, Haugney BH, Niparko KJ, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JG, editors. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery Philadelphia: Mosby; 2010: 1750-72.*
18. Erol V, Makay Ö, Ertan Y, İçöz G, Akyıldız M, Yılmaz M, et al. Tiroid papiller mikrokarsinomlarında multisentrisite *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2010; 26: 199-202.
19. He Q, Zhuang D, Zheng L, Fan Z, Zhou P, Lv Z, et al. The surgical management of papillary thyroid microcarcinoma: a 162-month single-center experience of 273 cases. *Am Surg* 2012; 78: 1215-8.
20. Shi L, Chen JH, Wang ST, Xiong YQ, Huang T. Treatment for papillary thyroid microcarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17: 20-3.
21. Dzepina D, Bedeković V, Cupić H, Kruslin B. Papillary thyroid microcarcinoma: clinical and pathological study of 321 cases. *Coll Antropol* 2012; 36: 39-45.
22. Zhou YL, Gao EL, Zhang W, Yang H, Guo GL, Zhang XH, et al. Factors predictive of papillary thyroid micro-carcinoma with bilateral involvement and central lymph node metastasis: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 67. [\[CrossRef\]](#)
23. Friguglietti CU, Dutenthefner SE, Brandão LG, Kulcsar MA. Classification of papillary thyroid microcarcinoma according to size and fine-needle aspiration cytology: Behavior and therapeutic implications. *Head Neck* 2011; 33: 696-701. [\[CrossRef\]](#)
24. Koo BS, Lim HS, Lim YC, Yoon YH, Kim YM, Park YH, et al. Occult contralateral carcinoma in patients with unilateral papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1101-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg* 2011; 35: 318-23. [\[CrossRef\]](#)
26. Kim KE, Kim EK, Yoon JH, Han KH, Moon HJ, Kwak JY. Pre-operative prediction of central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma using clinicopathologic and sonographic features. *World J Surg* 2013; 37: 385-91. [\[CrossRef\]](#)
27. Zheng X, Wei S, Han Y, Li Y, Yu Y, Yun X, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: clinical characteristics and BRAF(V600E) mutational status of 977 cases. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2266-73. [\[CrossRef\]](#)
28. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1144-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34: 28-35. [\[CrossRef\]](#)
30. Bernet V. Approach to the patient with incidental papillary microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3586-92. [\[CrossRef\]](#)
31. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 547-52. [\[CrossRef\]](#)
32. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, et al. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 267-75.
33. Muntean V, Domsa I, Zolog A, Piciu D, Fabian O, Bosu R, et al. Incidental papillary thyroid microcarcinoma: is completion surgery required? *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108: 490-7.
34. Lee HS, Park HS, Kim SW, Choi G, Park HS, Hong JC, et al. Clinical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to 5 mm on ultrasonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 2969-74. [\[CrossRef\]](#)
35. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Trolle W, Pedersen HB, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance. *Thyroid* 2013; 23: 1159-64. [\[CrossRef\]](#)
36. Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid* 2009; 19: 473-7. [\[CrossRef\]](#)
37. Hsiao SJ, Nikiforov Y. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer*. 2014; 21: 301-13.
38. Nucera C, Pontecorvi A. Clinical outcome, role of BRAF(V600E), and molecular pathways in papillary thyroid microcarcinoma: is it an indolent cancer or an early stage of papillary thyroid cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 33.
39. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46: 209-16. [\[CrossRef\]](#)
40. Wu LS, Milan SA. Management of microcarcinomas (papillary and medullary) of the thyroid. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
41. Hyun SM, Song HY, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Han MW, et al. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 591-6. [\[CrossRef\]](#)
42. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), nccn guidelines for treatment of cancer by site. *Thyroid Carcinoma Version 2.2013 (Slides13-19)* Available from: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#thyroid.
43. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 317-22. [\[CrossRef\]](#)