



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PREOPERATİF SERUM TİROGLOBULİN  
SEVİYESİNİN PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ İLE  
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Ali MELİK  
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ  
Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üye. Latif YILMAZ**

**MART - 2018**

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

PREOPERATİF SERUM TİROGLOBULİN SEVİYESİNİN  
PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ İLE İLİŞKİSİ

DR. MEHMET ALİ MELİK

05.04.2018

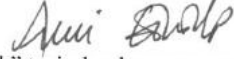
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

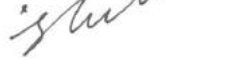
Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. M. Avni GÖKALP  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı



Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ  
Tez Danışmanı



TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. M. Avni GÖKALP ( )
2. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ ( )
3. Prof. Dr. Ali UZUNKÖY( <sup>Hatay</sup> Üniversitesi. )



Yedek Liste

- 1.Dr. Öğr. Üye Ersin BORAZAN
- 2.Dr. Öğr. Üye Alper AYTEKİN
- 3.Dr. Öğr. Üye Latif YILMAZ

**T.C.**  
**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PREOPERATİF SERUM TİROGLOBULİN**  
**SEVİYESİNİN PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ İLE**  
**İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Ali MELİK**

**GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üye Latif YILMAZ**

## I. ÖNSÖZ

Tecrübe ve bilgilerini benden esirgemeyen, eğitimim süresince her konuda yardımlarına başvurduğum başta tez danışmanım olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm genel cerrahi ekibine, istatistik konusundaki yardımlarından ötürü Sayın Doç. Dr. Seval Kul'a ve bireyi olduğum için kendimi çok şanslı saydığım aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Ali MELİK

Gaziantep 2018



- Benign Tiroid Hastalıkları _____	14
<b>Tanı Yöntemleri _____</b>	<b>14</b>
- Klinik Bulgular _____	14
- Fizik Muayene _____	14
- Ultrasonografi (USG) _____	15
- Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT) _____	15
- Sintigrafi _____	15
- Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB) _____	15
- Bilgisayarlı Tomografi (BT) _____	16
<b>Papiller Tiroid Kanserinin Histopatolojik Alt Tipleri _____</b>	<b>16</b>
- Papiller Mikrokarsinom (PMK) _____	16
- Enkapsüle Varyant _____	17
- foliküler Varyant _____	17
- Makrofoliküler Varyant _____	17
- Onkositik Varyant _____	17
- Diffüz Sklerozan Varyant _____	18
- Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant _____	18
- Prizmatik Hücreli (Kolumnar Cell) Varyant _____	18
- Solid (Trabeküler) Varyant _____	18
- Kribriform Varyant _____	19
- Berrak Hücreli Varyant _____	19
<b>Papiller Tiroit Kanserinde Prognoz ve Prognozu Etkileyen Faktörler _____</b>	<b>19</b>
- Yaş _____	19
- Cinsiyet _____	20
- Aile Öyküsü _____	21
- Radyasyon Öyküsü _____	21
- Otoimmün Hastalık Öyküsü _____	21
- Tümör Çapı ve Multifokalite _____	21
- Lenf Nodu Metastazı _____	21
- Histopatolojik Faktörler _____	22
- I-131 Tedavisi ve TSH Süpresyonu _____	22

- Tiroid Dışı İnvazyon	22
- Uzak Metastaz	22
- Primer Cerrahinin Derecesi	23
<b>Papiller Tiroid Kanserinde Tedavi</b>	<b>23</b>
- Primer Tümör Tedavisi	23
- Radyoaktif İyot (RAI) Tedavisi	23
- TSH Baskılama Tedavisi	24
<b>C. Tiroglobulin (Tg)</b>	<b>24</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>27</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>41</b>

### III. ÖZET

## PREOPERATİF SERUM TİROGLOBULİN SEVİYESİNİN PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Ali MELİK

Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ

Yardımcı Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üye. Latif YILMAZ

Mart 2018, 66 Sayfa

**AMAÇ:** Papiller tiroid kanserleri (PTK) endokrin kanserleri arasında en sık görülen kanserdir. Primer tedavisi cerrahi olup prognozu çok iyidir. Erken tanı için birçok yöntem olmasına karşın, daha basit ve non invaziv yöntemler aranmaktadır. Bu çalışma, kanda ölçülen tiroglobulinin (Tg) papiller tiroid kanseri ile ilişkisinin olup olmadığının ortaya çıkarılması amacını taşımaktadır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Prospektif olarak Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda çeşitli endikasyonlarla total tiroidektomi yapılan 159'u kadın 44'ü erkek olmak üzere 203 hastadan preoperatif Tg değeri ölçüldü. Operasyon sonrası benign 61 hasta ile PTK tanılı 142 hastanın patolojik sonuçları Tg değerleri ile karşılaştırıldı. ROC analizi ve Mann Whitney u testi ile analiz edildi.

**BULGULAR:** PTK tanılı hastalarda ortalama preoperatif Tg değeri 105,05 ng/ml, benign hastalarda 76,80 ng/ml olarak bulundu. ROC analizine göre kesme noktası 102 ng/ml olarak belirlendi. Mann Whitney u testinde preoperatif Tg' e göre benign grup ile PTK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Preoperatif Tg düzeyinde kesme noktası olan 102 ng/ml üstündeki değerlerde olan hastalarda PTK bulunma ihtimali daha fazla olabilir. Yeni çalışmalarla da desteklenmesi gereken bu sonuca göre Tg' nin tanı yöntemlerine eklenebilir bir kriter olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Tiroid, Tiroglobulin, Tanı, Diferansiye



## IV. ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE SERUM THYROGLOBULIN LEVELS WITH PAPILLARY THYROID CANCER

Mehmet Ali MELİK M.D.

Residency Thesis, General Surgery Department

Supervisor: İlyas BAŞKONUŞ M.D. Assoc. Prof.

Assist Supervisor: Latif YILMAZ M.D. Asst. Prof.

March 2018, 66 Pages

**BACKGROUND:** The papillary thyroid cancers (PTC) are the most common cancer of endocrine cancers. The primary therapy is the surgery and the prognosis is very good. In spite of there are many methods for the early diagnosis; the simpler and non-invasive methods are being sought. The aim of this study is to find out whether the caloric value of thyroglobulin (Tg) is related to the papillary thyroid cancer.

**MATERIALS AND METHODS:** Prospectively; we measured the preoperative thyroglobulin value of 203 (159 female and 44 male) patients who underwent a total thyroidectomy with various indications in General Surgery Department of Gaziantep University. Postoperatively; 61 patients with benign lesions, and 142 papillary thyroid cancers (PTC) patients had pathologic results compared with thyroglobulin (Tg) values. ROC analysis and Mann Whitney U test.

**RESULTS:** In the patients with PTC; the mean preoperative thyroglobulin value was 105.05 ng / ml, and 76.80 ng / ml in the benign patients. According to ROC analysis; The cut-off point was determined to be 102 ng / ml. According to the preoperative Tg in Mann Whitney U test There was a statistically significant difference between the benign group and PTC one ( $p < 0,05$ ).

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Patients with a cut-off point of a preoperative Tg values above 102 ng / mL may more likely to have PTC. It is thought that Tg can be considered as a criterion that can be added to the diagnostic methods according to this result which should be supported with new studies.

**Key words:** Thyroid, Thyroglobulin, Diagnosis, Differentiated

## V. KISALTMALAR

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer

**Anti-Tg** : Antitiroglobulin

**Ark.** : Arkadaşları

**ATA** : American Thyroid Association

**ATP**: Adenozin trifosfat

**BT** : Bilgisayarlı tomografi

**DİT**: Di iyodotirozin

**ELISA**: Enzyme linked immuno sorbent assay

**ETA**: European Thyroid Association

**I-131**: İyot 131

**İMA**: İmmunoradiometric assay

**MİT**: Mono iyodotirozin

**PMK** : Papiller mikrokanser

**PTK**: Papiller Tiroid Karsinomu

**RAİ**: Radyoaktif İyot

**RET**: Rearranged during transfection

**RIA**: Radioimmunoassay

**T3** : Triiyodotironin

**T4** : Tetraiyodotironin

**TBG**: Tiroksin bağlayan globulin

**TBPA**: Tiroksin bağlayan prealbumine

**TFT**: Tiroid Fonksiyon Testleri

**Tg**: Tiroglobulin

**TİİAB** : Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

**TK** : Tirozin kinaz

**TRH**: Tirotropin releasing hormon

**TSH** : Tiroid Stimulan Hormon

**USG** : Ultrasonografi



## VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. AJCC' nin TNM sınıflaması-----	7
Tablo 2. ATA' ya göre tiroid kanserleri risk sınıflaması-----	8
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü' ne göre tiroid tümör sınıflaması -----	9
Tablo 4. AMES ve AGES' e Göre Hastaların Prognostik Risk Kalsifikasyonu -----	11
Tablo 5. AJCC' ye Göre Yaşa Bağlı Evreleme (8th edition)-----	20
Tablo 6. Hastaların yaşa bağlı görünümü-----	29
Tablo 7. Cinsiyetlerin yaşa bağlı görünümü -----	29
Tablo 8. Hastaların kadın-erkek dağılımı-----	29
Tablo 9. Hastaların PTK - Benign dağılımı-----	30
Tablo 10. PTK Tanısı Alan Hastaların Tümör Boyutu-----	30
Tablo 11. PTK Tanılı Hastalarda Mikropapiller Karsinom Oranı -----	30
Tablo 12. PTK Tanılı Hastalarda Kapsül Varlığı (Enkapsüle Varyant)-----	31
Tablo 13. PTK Tanılı Hastaların Alt Tiplerine Göre Dağılımı-----	31
Tablo 14. PTK ve Benign Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı -----	32
Tablo 15. PTK ve Benign Hastaların Yaşa Göre Dağılımı-----	32
Tablo 16. Enkapsüle Varyantlarda Preoperatif Tg Değeri-----	32
Tablo 17. Mikropapiller Karsinomda (<1 cm) Preoperatif Tg Değeri-----	33
Tablo 18. PTK ve Benign Hastaların Preoperatif Tg Değeri -----	35

## VII. ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

**Şekil 1.** Tiroid Anatomisi..... 4

**Grafik 1.** Preop tiroglobulin değerlerinin PTK ve benign gruplar arasında karşılaştırılması .... 33

**Grafik 2.** Preop tiroglobulin değerlerinin PTK ve benign grupları ayırma başarısı için ROC... 34



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin sistemin en sık görülen malignitesi tiroid kanseridir. Papiller tiroid kanseri tiroid kanserleri içinde en sık görülen tip olup, bu grubun yaklaşık % 80'nini oluşturur. Çocukluk çağı ayrı olmak üzere bütün yaş gruplarında kadınlarda, erkeklerden üç kat daha sık rastlanır[1]. Primer tedavisi cerrahi olup, prognozu gayet iyidir. Foliküler hücrelerden köken alır. Tanıda görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra ince iğne aspirasyon biyopsisi önemli yer tutmaktadır[2].

Tiroglobulin 660000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir ve folikül içerisindeki kolloid matriksin primer komponentidir. Tiroglobulin, Mono iyodotirozin (MIT) ve Di iyodotirozinin (DIT) T3 ve T4'e dönüşümünü kolaylaştırır. Bu işlem sırasında periferik kan dolaşımına tiroglobulin kaçağı olur ve bu ölçülür[3].

Benign veya malign tiroid neoplazmlarının değerlendirilmesinde, periferik kandaki tiroglobulin ölçülebilir. Periferik tiroglobulin ölçümünün, iyi diferansiye tiroid karsinomlarda total tiroidektomiye takiben lokal veya metastatik nüksün saptanmasında değeri vardır[3].

Bu çalışmadaki amaç, total tiroidektomi sonrası tedavi takibi ve nükste kullanılan tiroglobulin değerinin preoperatif olarak papiller tiroid kanseri saptanan ve benign tiroid hastalar arasında değişkenlik gösterip göstermediğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### A. Tiroid Bezi

#### Tarihçe

Tiroid bezi terimi Thomas Wharton'ın 1656 Adenographia eserine atfen verilmiştir. Albrecht von Haller 1776'da tiroidi kanalsız bir bez olarak sınıflandırarak larinksin kayganlaşmasından, beyne giden kan akımının sürekli olması için depo görevi görmekten, kadınların boyunlarını güzelleştirmeye kadar birçok görevi olduğunu ileri sürmüştür[2].

19. yüzyılın ikinci yarısında genel anestezi, antisepsi ve hemostazdaki gelişmeler, anlamlı derecede düşük morbidite ve mortalite oranlarıyla tiroid cerrahisi yapılmasına izin verecek kadar ilerleyene dek, tiroid cerrahisi yüksek mortalite oranları (>%40) nedeniyle tehlikeli olmaya devam etmiştir.

En bilinen tiroid cerrahları artan bir başarıyla binlerce ameliyat yapan Emil Theodor Kocher ve C.A. Theodor Billroth'tur[2].

On dokuzuncu yüzyıla kadar, tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde ciddi bir ilerleme görülmemiştir. 1878 yılında Theodor Kocher tarafından tiroid cerrahisi ile ilgili tıp literatüründe ilk büyük eser yazılmıştır[4]. Kocher, 1909 yılında tiroid bezi çalışmalarına yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır[2].

Yirminci yüzyılda tiroid fizyolojisi, hipotiroidizm, hipertiroidizm ve tiroid bezi kanserleri ile ilgili bilgilerin artmasını, görüntülemeledeki ilerlemeler, epidemiyoloji ve yakın zamanda minimal invaziv tanı ve tedavi konusundaki gelişmeler izlemiştir[3].

### **Embriyoloji**

Tiroid bezi gestasyonun üçüncü haftasında primitif ön barsağın dışı doğru cepleşmesi olarak gelişir. Foramen çekum düzeyinde dilin tabanından köken alır. Primitif farinksin tabanını oluşturan endoderm hücreleri, boyunda hyoid kemik ve larinksini oluşturan yapıların önünde aşağı doğru inen medyal tiroid tomurcuğunu oluşturmak için kalınlaşır.

Aşağı iniş sırasında tomurcuk, tiroglossal kanal adı verilen epitel döşeli bir tüp ile foramen çekuma bağlı kalır. Tomurcuğu oluşturan epitel hücreleri tiroid foliküler hücrelerine dönüşür. Dördüncü bronşiyal cepten köken alan bir çift lateral tomurcuk, gestasyonun beşinci haftasında mediyan tomurcuk ile birleşir. Lateral tomurcuklar nöroektodermal orjinlidir ve bezin superoposterior bölgesinde uzanır duruma gelerek kalsitonin üreten parafoliküler veya C hücrelerini oluştururlar. Tiroid foliküler ilk sekizinci haftada belirir ve kolloid oluşumu gebeliğin 11. haftasında başlar. [2, 3, 5, 6]

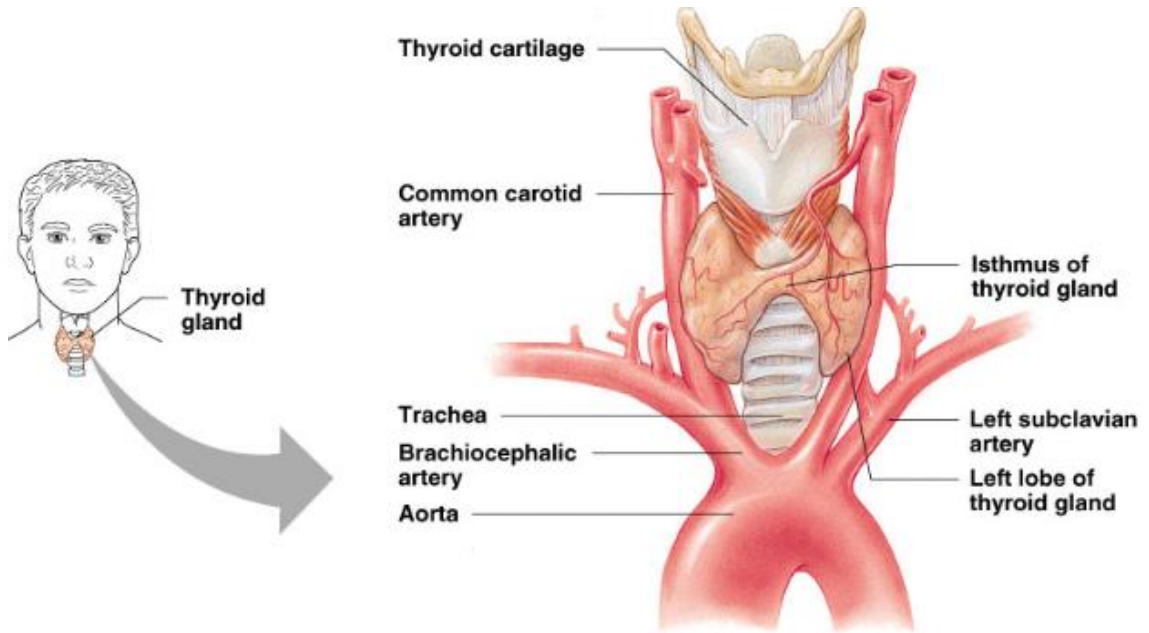
### **Anatomi**

Normal tiroid bezi, larinksin tiroid kıkırdağı düzeyinde, larinks ve trakea birleşim yerinin anterior ve lateralinde yer alan iki loblu bir yapıdır[3]. Erişkin bir tiroid bezi, açık kahverengi renkte, sert ve yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır. Ortada isthmus ile birleşen iki lobdan oluşur[7].

Tiroid, larinks ve üst solunum yolunun yaklaşık dörtte üçünü çevreler. İki tiroid lobunu krikoid kıkırdağın hemen önünde veya biraz aşağısında yer alan isthmus birleştirir. Tiroglossal kanalın distal parçası olan piramidal lob, erişkinde isthmusun orta bölümünden yukarıya hyoid kemiğe doğru uzanan bir yapı olarak kalabilir[3].



Tiroid bezini normal anatomik lokalizasyonunda ince bir bağ dokusu tabakası sarar. Bu doku, trakeayı çevreleyen fasyanın bir parçasıdır. Bu fasya tiroid kapsülünden ayrı bir yapıdır ve kapsülü tiroid bezinden ayırmak çok zorken, bu fasya kolayca ayrılabilir. Bu fasya, tiroidin arka kapsülü bölümünde kalınlaşır; arkaya ve laterale doğru uzanan tiroidin suspensor Berry ligamanına dönüşür[3].



**Şekil 1.** Tiroid Anatomisi

Zuckermandl tüberkülü, tiroid bezinin lateral lobunun posterior uzantısıdır ve Berry Ligamanına komşudur. Bu tüberkül, tiroidektomi yapılan hastaların %14-55'inde görülür. Rekürren laringeal sinir bu tüberkülün posteromedialinden geçer. Cerrahi açıdan bu nedenle önemlidir. Ayrıca, total tiroidektomi yapılan vakalarda her iki lobun posteriorunda aranmalıdır.[7]

### **Fizyoloji**

Tiroid, iyodun konsantre edilmesi, T4 ve T3 hormonlarının sentezi, depolanması ve gerektiğinde dolaşıma verilmesi görevi görür. Ayrıca parafoliküler hücrelerden de kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanır[8].

T3 ve T4 hormonları metabolizmayı düzenlerler. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Mitokondrielerde oksidasyon olaylarını hızlandırır. Ayrıca membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır[9].

Tiroidten T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH tarafından kontrol edilir. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, buna karşılık kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını süprese eder (negatif feedback). TSH salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonunun (TRH) kontrolü altındadır. T3 ve T4 sekresyonunun artmasına bağlı olarak metabolizma hızı %60-100 oranında artabildiği gibi, salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürebilir[10, 11].

Tiroid hormonlarının oluşumu dışarıdan iyot alımına bağlıdır. Folikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleşerek T4, bir MIT ile bir DIT birleşerek T3 meydana getirir. Tiroid hormonları Tg'ye bağlı olarak folikül içindeki kolloidde depolanır[10, 11].

Bu depo vücudun bir-üç aylık ihtiyacını karşılayabilir. T3 ve T4 Tg'den ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve bu hormonların tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein, bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) dir ki hormonların 2/3'ünü bağlar ve T3'e bağlanma eğilimi T4'e göre daha düşüktür[10, 11].

Hormonların 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0.02'si serbest halde bulunur ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluştururlar[10, 11].

Tiroid bezinden salgılanan hormonların %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e dönüştürülür (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu dönüşüm çok önemlidir, çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunmasına rağmen, T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken, T4'ün ise yedi gündür[10, 11].

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya adenozin trifosfat (ATP) bağımlı aktif transport yoluyla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanır ve etkilerini başlatırlar [10, 11].

## **B. Tiroid Hastalıkları**

### **Malign Tiroid Hastalıkları**

ABD'de tiroid maligniteleri tüm malignitelerin <%1 'ini oluşturmaktadır ve kadınlarda sıklığı giderek artmaktadır. Tiroid kanserlerinin insidansı son otuz yılda yükselme göstermektedir. Kanser ölümleri arasında ise her 1 milyonda 6-8 oranındadır[3].

Çoğu hasta boyunda şişlik şikayeti ile tanı testlerine, fizik muayene, ultrasonografi (USG), tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) yönlendirmektedir[2].

Tiroid kanserleri, tiroid dokusunun epitelyal ve non-epitelyal olan bölümlerinden gelişir. Tiroidin foliküler olan epitelinden papiller, foliküler ve anaplastik tiroid kanserleri köken alır. Tiroidin diğer kanserleri ise medüller, primer lenfoma, sarkom ve diğer organlardan tiroide yayılan yani metastaz yapan kanserlerdir[3, 12].

Metastatik tiroid kanserleri en sık memeyi, kolonu ve böbreği tutar. Bunların dışında multiple endokrin neoplazi ve izole ailesel medüller tiroid kanserleri de görülmektedir[13].

Tiroid kanserleri "American Joint Commission on Cancer (AJCC)'e göre "Tümör, Lenf nodu, Metastaz" sınıflamasına alınmıştır. AJCC'e göre TNM sınıflaması tabloda gösterilmiştir (Tablo 1). Ayrıca bu TNM sınıflaması tam olarak risk faktörlerini, rekürrensi ve prediktif değeri belirtmediğinden, "American Thyroid Association" (ATA) düşük, orta ve yüksek risk olarak belirlenen ayrı bir sınıflama oluşturmuştur (Tablo 2) [14].

**Tablo 1.** AJCC'nin TNM sınıflaması

<b>Primer tümör (T)</b>	
Tx	Primer tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T1 a	Tm <1 cm ve tiroid dokusu içinde
T1 b	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T2	Tm çapı 2-4 cm ve tiroid dokusu içinde veya tümörün küçük bir kısmı tiroid dışında
T3	Tm >4 cm ve tümörün küçük bir kısmı tiroid dışına yayılmış
T4 a	Tm çapı farklı olabilir, fakat tümör tiroid kapsülünün dışında yumuşak doku veya komşu organlara invaze
T4 b	Tümör prevertebral fasyayı veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş
<b>Anaplastik kanserler T4 kabul edilir</b>	
T4 a	Intratiroidal anaplastik kanser
T4 b	Ekstratiroidal anaplastik kanser
<b>Bölgesel lenf nodu (N)</b>	
Nx	Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor
N0	Lenf metastazı yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1 a	Level 6'da metastaz
N1 b	Unilateral, bilateral veya kontırlateral servikal bölgeye metastaz (Level 1,2,3,4,5) veya retrofaringeal, süperior mediastinel lenf nodlarına metastaz
<b>Uzak metastaz (M)</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

**Tablo 2.** ATA' ya göre tiroid kanserleri risk sınıflaması

<b>Düşük (Low) Risk</b>	<b>Orta (Intermediate) Risk</b>	<b>Yüksek (High) Risk</b>
Aşağıdakilerden hepsinin olmasında	Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında	Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında
Lokal ve uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokuya invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş	Servikal lenf nodu metastazı veya postop I 131 verilmesinin tiroid yatağının dışında tutulması	Tamamen tümörün çıkartılmaması
Lokal invazyon yok	Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri) veya damar invazyonu	Uzak metastaz
Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri)		
Damar invazyonu yok		
I 131 tutulumu tiroid yatağının dışında yok		

### **Tiroid Kanserlerinin Histopatolojik Sınıflaması**

Tiroid kanserleri iki ana epitelyal hücreden kaynaklanır. Papiller, foliküler ve hurthle hücreli kanserler primitif ön barsaktan kaynaklanan hücrelerden gelişirken, medüller tiroid kanseri ise nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişmektedir. Ön barsaktan kaynaklı hücreler tiroksin ve tri iyodotironin yapımından sorumludur[15].

foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid kanserleri diferansiye (DTC) ve anaplastik tiroid kanseri (ATC) gibi iki ana gruba ayrılırlar. Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen karsinomlar, diferansiye kanserlerdir. Diferansiye kanserler tüm tiroid kanserlerinin %80-90'nını oluşturur ve alt grupları ile birlikte papiller ve foliküler kanserlerden oluşur. Diferansiye tiroid kanserleri iyi diferansiye ve

yavaş büyüme özellikleri vardır[15-17]. Anaplastik tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluştururken, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır[17].

Dünya sağlık örgütünün belirttiği tiroid tümör sınıflaması Tablo 3'te gösterilmektedir[17].

**Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütü' ne göre tiroid tümör sınıflaması

<b>Epitelyal</b>	<b>Non-epitelyal</b>
Papiller karsinom	Teratom
Foliküler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma
İndiferansiye (anaplastik) karsinom	Anjiosarkom
Skvamöz hücreli karsinom	Düz kas tümörü
Mukoepidermoid karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörü
Sklerozan epidermoid karsinom ile eozinofili	Paraganglioma
Müsinöz karsinom	Soliter fibröz tümör
Medüller karsinom	Foliküler dendritik hücreli tümör
Medüller-foliküler mikst karsinom	Langerhans hücreli histiyositoz
İğsi hücreli tümör ile timus benzeri diferansiyasyon	Sekonder tümörler (metastaz)
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom	

### **Tiroid Kanserlerinin Etiyolojisi**

- Genetik faktörler
- Radyasyon
- Diyette iyot yetersizliği
- Coğrafi bölgeler

- Kimyasallar
- Geçirilmiş tiroidal hastalıklar ve operasyonlar
- İlaçlar
- Yaş
- Cinsiyet
- İrk (Yahudi ırkı )
- Aile öyküsü
- Paratiroid Adenomu
- Obezite
- Alkolizm [18]

### **Tiroid Kanserlerin Prognostik Faktörleri**

Tiroid kitleleri kadınlarda ve erkeklerde herhangi bir yaşta oluşabilirler. Ağrısız ve sert kitlelere şüphe ile yaklaşılmalıdır. Papiller karsinomlarda prognoz oldukça iyidir. Yaklaşık 10 yıllık sağ kalım %95'lerdedir. Ancak, klinik başlangıç ve patolojik evrelendirmede çeşitli faktörler iyi prognozu değiştirebilir[3].

AMES klinik skorlama sistemi, Cady ve arkadaşlarının 30 yıllık çalışmalarının sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Bu sistemin temelinde yaş, uzak metastaz varlığı, primer tümörün yayılımı, ve büyüklüğü yer alır[3, 19].

AGES ise Hay ve arkadaşlarının yaş, tümörün patolojik grade' i ve primer tümörün yayılımına dayanarak kurulmuştur[3, 20].

Hastaların prognostik faktörleri Tablo 4' te gösterilmiştir[3, 18].

**Tablo 4.** AMES ve AGES'e Göre Hastaların Prognostik Risk Kalsifikasyonu

	<b>Düşük Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>
Yaş	< 40 yaş	> 40 yaş
Cinsiyet	Kadın	Erkek
Yayılım	Lokal yayılım yok, intratiroidal, kapsüller invazyon yok	Kapsüller invazyon,ekstratroidal yayılım
Metastaz	yok	Var
Boyut	< 2 cm	> 2 cm
Grade	İyi Diferansiye	Kötü Diferansiye

### **Diferansiye Tiroid Kanseri**

İyi diferansiye, yavaş büyüme ve foliküler hücrelerden köken alma özellikleridir. Diferansiye tiroid kanserleri papiller ve foliküler olarak iki alt tipe ayrılır[21].

### **Papiller Tiroid Kanseri**

#### **Epidemiyoloji**

Papiller tiroid kanseri tiroid kanserleri içinde en sık görülen tip olup, bu grubun yaklaşık % 80'nini oluşturur. Çocukluk çağı ayrı olmak üzere bütün yaş gruplarında kadınlarda, erkeklerden üç kat daha sık rastlanır[1].

Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış gösterse de, en fazla artış görülme oranı doğurganlık çağındaki kadınlardır[22].



Papiller tiroid kanserinde en iyi bilinen risk faktörü radyasyondur. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalma, papiller tiroid kanserine yatkınlıkta kesin bir göstergedir[23].

Papiller tiroid kanserin yayılımı lenfatiklerledir. Olgularının % 20'sinde tiroid içerisinde lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser görülür[1, 24]. Olguların yarısında boyun lenfatiklerine yayılım görülmektedir[1]. Olguların uzak metastaz görülmesi yaklaşık % 20' idir[2].

Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümörün boyutu, kapsülü aşma, ve agresif histolojik tiple ilgilidir[14, 25].

Papiller tiroid kanserli hastaların 5 yıllık takipte % 2'si, 10 yıllıkta % 4'ü, 20 yıllık takipte ise % 5'i mortal seyrederek[26]. Nadir olgularda papiller kanser, kötü diferansiye tip veya anaplastik kansere dönüşüm gösterebilir[1].

Tanımda altın standart ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Tecrübeli kişilerce değerlendirildiğinde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranlarındadır[1, 27].

PTK tanısı, histolojik olarak papiller yapı, Psammoma cisimciklerinin olması, çekirdekleri çok ince kromatinli ve şeffaf görümlü (Buzlu cam görünümü – Orphan Annie nükleusu) olması Papiller karsinom tanısının konmasında en önemli verilerdir. Papiller yapılar, vasküler-stromal iskelet ve etrafında dizilmiş karakteristik hücrelerden oluşmaktadır[28].

Papiller tiroid kanserinin histolojik olarak bir çok alt tipi vardır. Dünya Sağlık Örgütü 15 farklı alt tip tanımlamıştır[1].

## **Etiyoloji**

### **- Radyasyon**

Boyun bölgesi ve özellikle tiroid loju eksternal ışınlamaya maruz kaldığında, zaman içinde nodüler guatr oluşumu artmaktadır. Bu nodüller papiller tiroid kanserine

dönüşüm gösterebilmektedir. Özellikle erken yaştaki maruziyet riski açısından anlamlıdır [23]. Tanısal ya da tedavi amaçlı verilen radyoaktif I- 131 (iyot-131) tiroid kanseri riskini arttırmaz[29].

### **- Genetik**

Rearranged during transfection (RET) ve tirozin kinaz (TK) protoonkogenlerini içeren gen düzenlemeleri, papiller tip için spesifik bir özellik olarak gösterilmektedir. Papiller kanserlerde bu reseptörün bölümlerini sentez eden genlerde inversiyon ve translokasyon saptanmıştır[30].

Ayrıca Papiller tiroid kanserinin Cowden Hastalığı, Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Papiller Renal Neoplazi ve Familial Nonmeduller Tiroid karsinomu gibi genetik geçişli hastalıklarla birlikteliği de görülmektedir[31].

### **- Hormonlar**

Tiroid bezinin büyümesinde TSH (tiroid stimulan hormon), büyüme faktörleri ve bazı sitokinler etkilidir. Bazı hayvan deneylerinde TSH'nın papiller tiroid kanserine etkisi gösterilmiş olmasına rağmen, TSH'nın insanlarda tiroid kanserine yol açan temel bir faktör olduğu gösterilememiştir. Uzun süre TSH stimülasyonunun neoplazinin büyümesine ve prognozunun kötüleşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda tiroid kanserinin daha fazla olması hormonal faktörlerin rolünü düşündürmektedir. Ancak kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Hormon replasman tedavisi ya da fertilité ilaçlarının tiroid kanseri için riski arttırmadığı bildirilmiştir[32].

### **- İyot Ve Çevre**

İyot eksikliğinin, uzun süreli TSH uyarısı yaparak tiroid kanseri için risk faktörü oluşturduğu öne sürülmüştür. İyot yetersizliği olan bölgelerde tiroid nodülleri daha sık görülür. Buna karşın tiroid kanseri insidansında artış saptanmamıştır[33].

İyot alımı fazla olan bölgelerde papiller tiroid kanserinde artış saptanırken, iyot eksikliği olan bölgelerde ise foliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri daha sık görülmektedir[34].

### **- Benign Tiroid Hastalıkları**

Benign tiroid nodüllerinin tiroid kanseri için risk faktörü olabileceği kabul edilmektedir. Malignite, bu tiroid nodüllerinde %5 olarak bildirilmektedir[29].

Bazı çalışmalarda malign tiroid nodüllerinin, Graves ve Hashimoto hastalıklarında sık görüldüğü bildirilmiştir. [35].

### **Tanı Yöntemleri**

#### **- Klinik Bulgular**

Tanı, genelde semptom olmayan hastalarda tiroid nodülünün incelenmesi ile konulur. Ancak tiroid nodüllerinin çok azı maligndir. Tüm tiroid nodüllerinin sadece %3-5'inde tiroid kanseri görülür. Kanserden ölümlerin % 0.4'ünden tiroid kanseri sorumludur[28]. Nodüle eşlik eden disfaji, ses kısıklığı, hemoptizi, ağrı, çevre dokuya infiltrasyon ya da boyutlarda hızlı artış gibi belirtilerin hikayede olması, malignite ve ilerlemiş hastalık kriterleridir. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması, tiroid nodülünde malignite şüphesini arttırır. Ancak radyasyona maruz kalan kişilerin %30'unda palpabl tiroid nodülü gelişir. Bunların da yalnızca 1/3'ü maligndir. Bu kişilerde nodülün kanser olma olasılığı %35-40'tır. Genel popülasyonda ise bu oran % 5'tir[36].

#### **- Fizik Muayene**

Palpasyonla ele gelen ve yutkunmakla hareket eden nodüller papiller tiroid kanserini akla getirmektedir. Bu nodüller genelde sintigrafik olarak soğuk nodüllerdir[37]. Erkek hastalarda, çocuklarda ve 60 yaş üzerinde nodül varlığı malignite olasılığını arttırmaktadır[36, 38].

Nodülün sert, düzensiz ve aynı tarafta ele gelen lenf nodu varlığı da maligniteyi düşündürmektedir[28]

#### **- Ultrasonografi (USG)**

Tiroid USG' si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup, cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte tiroid hastalıkları için en fazla bilgi verici radyolojik yöntemdir. Düzensiz sınırlı, hipoekoik, periferik halolu, mikrokalsifikasyon içeren ve boyu eninden fazla olan nodüller malignite açısından kuşkuludur[39].

#### **- Tiroid Fonksiyon Testleri (TFT)**

Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak gösteren en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur[2]. Tiroid nodülü olan bir hastanın değerlendirilmesinde standart laboratuvar değerlerinin genellikle bir yararı yoktur.

#### **- Sintigrafi**

Nükleer tıp merkezlerinde tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131'dir. Yarılanma ömrü en kısa olan I-123'tür. I-131 ise hem yarı ömrünün uzun olması hem de fazla radyasyon yayma özelliğinden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Tc-99m ise yarı ömrünün kısalığı, az radyasyon yayması sayesinde günümüzde en yaygın kullanılan tiroid radyofarmasötik ajanıdır. Yarı ömrü 6 saat olup hastaya yüksek dozda verilebilmesi nedeni ile enjeksiyondan 20 dakika sonra tiroid sintigrafisi çekilebilir[40].

#### **- Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)**

Nodüler tiroid hastalıklarının tanısında ve operasyon öncesi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi hem güvenilir hem de ucuz bir yöntemdir. Biyopsiyi yapanın ve değerlendiren sito-patoloğun bu konudaki deneyimi

sonucu etkileyen önemli faktörlerdir. Benign lezyonlar için yalancı negatiflik oranı %6, malign lezyonlar için ise %4 olarak saptanmıştır. Gerek benign gerekse malign lezyonlar açısından tanısal doğruluk oranı %95'tir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin komplikasyonu yok denecek kadar azdır. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu benign, malign, şüpheli veya yetersiz olmak üzere dört farklı şekilde tanımlanabilir[36].

### **- Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Çevre invazyonu, retrosternal veya mediastinal tutulumu ve konjenital anomalileri göstermede avantajlı bir görüntüleme yöntemidir.

### **Papiller Tiroid Kanserinin Histopatolojik Alt Tipleri**

#### **- Papiller Mikrokarsinom (PMK)**

Tümör boyutunun 1 cm ve altında olduğu zaman papiller mikrokanser olarak adlandırılmaktadır. Tanı yöntemleri gelişmesiyle papiller mikrokanser insidansı gün geçtikçe artmaktadır[28, 34].

Genelde başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. Çalışmalarda insidental mikrokanserlerin diğerlerine göre daha düşük persistans ve rekürrens oranına sahip olduğu gösterilmiştir[41]. PMK'nın prognozu daha iyi olarak bilinir[42].

Rekürrens ya da persistan hastalık ile tümör çapının ilişkisi bulunmamasına rağmen, lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılımın tümör küçüldükçe daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir. Olguların yaklaşık beşte biri multifokaldır. Servikal lenf nodu metastazı yaklaşık yüzde 60 civarındadır. Akciğer metastazı nadirdir. Rekürrens ve mortalite neredeyse sıfırdır[42].

Papiller mikrokanserlerde cerrahi sonrası I-131 tedavisi, tümör multisentrik, lenf nodu pozitif, kapsül ya da damar invazyonu varsa önerilmektedir[41].

### **- Enkapsüle Varyant**

Papiller tiroid karsinomlarının klasik çekirdek özelliklerini taşır ve prognozu iyidir. Büyük kısmı kapsülsüz olan PTK'ların yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur[29].

### **- Foliküler Varyant**

Papiller kanserlerin neredeyse %10'udur. Genelde kapsülsüzdür. Bu alt tipin mikrofoliküler yapısal paterni foliküler kansere benzemesine rağmen, papiller kanserin tipik çekirdek özellikleri ayırt etmeye yardımcıdır.

Bu alt tipte vasküler invazyon, multisentrisite ve lenf nodu yayılımı çok görülür. Ayrıca uzak metastaz da oldukça sıktır. Metastazı da papiller kanserinin tipik özelliklerini gösterir ve Psammoma cisimcikleri içerir[43, 44].

### **- Makrofoliküler Varyant**

En nadir görülen alt tiptir. Tamamen veya çoğu makrofoliküllerden oluşur. Birçok makrofolikül hiperkromatik nükleuslu hücreler ile çevrilidir. Periferde vakuolizasyon gösterir. Bazı foliküller, papiller karsinomun tipik psödoinklüzyonlar ve nükleer çentik yapıları içeren büyük berrak nükleuslu hücreler ile döşelidir. Bu alt tipin lenf nodu metastaz insidansı düşüktür[45].

### **- Onkositik Varyant**

Farklı büyüklükte poligonal onkositik (Hurthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikleri papiller karsinoma özgüdür, dar ya da geniş foliküler yapılar içerir[45].

### - Diffüz Sklerozan Varyant

Daha çok adolesan ve çocuklarda görülen bu tip, PTK' nın yaklaşık %5'inden sorumludur. Çernobil olayından sonra çocuklardaki tümörlerin yaklaşık %10'u bu alt tiptir. Sıklıkla bilateraldir.

Tanı anında lenf nodu metastazı genelde sıktır ve yaklaşık dörtte birinde akciğer metastazı vardır[45, 46]

### - Yüksek Silindirik Hücreli (Tall Cell) Varyant

Hücrelerin boyu enine göre yüksektir. PTK' nın yaklaşık %10'undan sorumludur. 50 yaş civarı erkeklerde sık görülür. Genelde büyük boyutlu tümörlerdir. Papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Vakaların neredeyse dörtte birinde vasküler invazyon vardır. Ekstratiroidal çevre dokulara invazyonu ve uzak metastazı fazladır. Mortalite tipik papiller kansere göre daha fazladır[46]

### - Prizmatik Hücreli (Kolumnar Cell) Varyant

Kapsüllü olduklarında prognozu daha iyi olmasına rağmen, yaklaşık %90'ın üzerinde uzak metastazı vardır. Genelde erkeklerde görülür. Papiller ve trabeküler yapıların yanı sıra, oval şekilli, içi boş foliküler yapıları içerir. Metastazları adenokarsinom metastazlarına çok benzer[46].

### - Solid (Trabeküler) Varyant

Daha çok çocukluk yaşlarda görülen bu tipte olguların üçte birinde, vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım gözlenir[46].

### **- Kribriform Varyant**

Daha çok genç kadın hastalarda görülen bu tip; ayrıca ailevi adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu olan hastalarda da görülür [46].

### **- Berrak Hücreli Varyant**

Hücreler berrak tipte görülmektedir[46].

### **Papiller Tiroid Kanserde Prognoz ve Prognozu Etkileyen Faktörler**

Tiroid kanserleri arasında en yaygın olan papiller tiroid kanseridir. Bu yüzden klinik ve patolojik özelliklerine göre bir prognoz tahmini yapılabilir[47]. Tanı konulduğu zaman prognozu belirleyen en önemli üç değişken tümörün evresi, hastanın yaşı ve uygulanan tedavidir[28, 46].

#### **-Yaş**

Yaş en önemli prognostik faktördür. Yaşa göre evrelemesi olan tek kanser tiroid kanseridir. AJCC, yaşa göre bir prognoz tablosu düzenlenmiştir (Tablo 5).

Buna göre yaş  $\leq 45$  yıl olanlarda (daha sonra bu 55 yaşa çıkarılmıştır) evre 3 veya 4 yoktur. Bu hastaların uzak metastazları olsa da prognozları çok iyidir[48].

Genç hastalarda tümörün I-131 tutmasının daha yüksek olması nedeniyle, gençlerde tedavi cevabı daha iyidir[46]. Yaşlı hastalarda kanser daha agresif olma eğilimindedir. Genellikle tanı sırasında uzak metastaz vardır[28].



**Tablo 5.** AJCC' ye Göre Yaşa Bağlı Evreleme (8th edition)

	EVRE	
Genç Hastalar	I	< 55 yaş Tümörün büyüklüğü, lenf nodu durumu veya ekstratiroidal genişlemesine bakılmaksızın uzak metastazı olmayan
	II	< 55 yaş Uzak metastaz varlığı
Yaşlı Hastalar	I	≥ 55 yaş ≤ 4 cm tümör Tiroid ile sınırlı
	II	≥ 55 yaş tümör > 4cm, veya santral ve lateral lenf nodu varlığı, veya strep kaslara yayılım
	III	≥ 55 yaş Larinks, trakea, özefagus gibi çevre dokulara invazyon
	IV	≥ 55 yaş Damarlara invaze lenf nodları, prevertebral fasyaya invazyon, Veya uzak metastaz varlığı

### - Cinsiyet

Prognostik olarak cinsiyetin önemi yaşa göre daha azdır[28]. Rekürrens ve mortalite erkeklerde kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Erkeklerde 30 yıllık kanser ile ilişkili mortalite kadınların iki katı olarak bulunmuş ve cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir[46].

### - Aile Öyküsü

Yakın akrabada tiroid kanseri varlığı prognozu kötüleştirir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %3-7'si aileseldir[49].

### - Radyasyon Öyküsü

Öyküde boyun bölgesine radyasyona maruz kalmış olanlarda iki klinik durum vardır. Bunlar tiroid nodül gelişim riskinin artması ve bu nodülün malignite olasılığının artmasıdır[23]. Anamnezde radyasyon öyküsü, primer tümör boyutunun sıklıkla multisentrik, büyük, daha sıklıkla çevre dokulara invazyon ve daha fazla lenf nodu metastazı olduğu saptanmıştır[50]. Çernobilden sonra, rastlanılan kanserlerin daha agresif olduğu, intraglandüler ve ekstratiroidal yayılımın, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz eğiliminin daha fazla olduğu gözlenmiştir[51]. Eksternal radyoterapi alanlarda rekürrens ve kanser bağlı ölüm oranının arttığı gözlenmiştir[29].

### - Otoimmün Hastalık Öyküsü

Papiller tiroid kanseri ile Hashimoto tiroiditi birlikteliği varsa bağımsız olarak iyi prognostik bir faktör olarak gösterilmiştir[28, 46]. PTK ile Graves Hastalığı birlikteliğinde ise tümör sıklıkla daha büyük boyutlu, daha agresif ve daha invaziv bulunmuş ayrıca lenf nodu metastazı, multisentrisite ve uzak metastaz sıklığının arttığı gözlenmiştir[52].

### - Tümör Çapı ve Multifokalite

PTK' de mortalite ve nüks oranı tümör çapı ile doğru orantılı olarak artmaktadır[28]. Tümör çapı 1,5 cm' den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kansere spesifik mortalite çapı 1,5 cm' nin altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm' nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur[29].

### - Lenf Nodu Metastazı

Genel olarak, çalışmalar servikal lenf nodu metastazı ile kötü prognoz arasındaki ilişkiye işaret etmektedir[53]. Lenf nodu metastazı, primer tümör boyutu ve

multisentrisite ile ilişkilidir. Agresif tümör davranışını yansıtır. Servikal lenf nodu metastazı olması, lokal rekürrens için artmış risk faktörüdür[46]. Başka bir çalışmada da servikal lenf nodu metastazı olanlarda 30 yıllık rekürrens ve kanser mortalitesi daha fazla bulunmuştur [29]. Bilateral lenf nodu metastazı, mediastinal lenf nodu metastazı ve lenf nodu kapsülünü aşip çevre dokuya invazyon olması kanser ile ilişkili mortalitenin artmış olduğuna işaret etmektedir[46].

### **- Histopatolojik Faktörler**

Papiller tiroit kanserinin kolumnar, tall cell ve diffüz sklerozan hücreli varyantlarında kötü, kapsüllü ve foliküler varyantlarında iyi prognoz söz konusudur[28]

### **- I-131 Tedavisi ve TSH Süpresyonu**

Cerrahi sonrası I-131 tedavisi uygulanması sağ kalımı uzatmakta, mikroskopik bakiye dokuyu elimine ederek ciddi bir avantaj sağlamaktadır[54]. Rekürrens oranı cerrahi sonrası TSH baskılanmayanlarda daha yüksek bulunmuş, tiroksin süpresyon tedavisi alan hastalarda 30 yıllık izlemden sonra tümör rekürrens oranı %25 daha az tespit edilmiş ve kansere bağlı ölüm de daha düşük bulunmuştur [46].

### **- Tiroid Dışı İnvazyon**

Ekstratiroidal yayılım mortalite ve prognozda önemli bir yere sahiptir[46]. Ekstratiroidal yayılımı olanlarda lokal rekürrens, bölgesel ve uzak metastaz insidansı daha yüksek olarak bildirilmiştir[48]. Tiroit kapsülü dışına yayılım da kuvvetli bir kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur[28].

### **- Uzak Metastaz**

PTK' de tanı sırasında %5'ten daha az, sonrasında %5 oranında uzak metastaz saptanır[46]. Tiroit kanserine bağlı ölüm nedenleri araştırılan bir çalışmada ölümlerin %43'ünde neden, akciğer metastazı nedeniyle gelişen solunum yetersizliğidir. PTK' de uzak metastaz kuvvetli bağımsız bir prognostik faktör olarak gösterilmiştir[55].

### **- Primer Cerrahinin Derecesi**

Tiroidektomilerde özellikle makroskopik bakiye tiroid dokusunun bırakılmaması, daha az kanser rekürrensi ve daha düşük kanser spesifik mortalite ile ilişkili bulunmuştur[46].

### **Papiller Tiroid Kanserinde Tedavi**

#### **- Primer Tümör Tedavisi**

Papiller tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı hastalıklı dokuyu varsa lenf nodları ile birlikte eksize etmektir. Malignite tanısı konmuş hastada, 1 cm' nin üzerindeki tümörlerde önerilen tedavi total tiroidektomidir[2]. Çapı 1cm'den küçük enkapsüle ve invazyon göstermeyen papiller mikrokanserlerde lobektomi yeterli bir girişim olabilir. Operasyon sonrası yapılan patolojik incelemede agresif tümör tespit edildiğinde tamamlayıcı tiroidektomi yapılır[26].

Büyüklüğü 1 cm altında nodülü bulunan, fakat boyun bölgesine radyasyona maruz kalma veya klinik olarak lenf nodu metastazı olduğu düşünülen hastalara da total tiroidektomi yapılmalıdır[56].

Operasyon öncesi veya operasyon esnasında santral veya lateral bölgede patolojik lenf nodu olduğu saptanan hastalarda total tiroidektomiye lenf nodu disseksiyonu eklenmelidir. Patolojik lenf nodu tutulmuş bulunmayan hastalarda profilaktik disseksiyonun yapılması hala tartışmalıdır[57].

#### **- Radyoaktif İyot (RAI) Tedavisi**

Papiller tiroid kanserleri, normal tiroid foliküler hücrelerinden etkinlik olarak düşük de olsalar radyoaktif iyot ile birleşme eğilimindedirler. Operasyon sonrası I-131 ile ablasyonun birçok amacı vardır. Bir tanesi ablasyon sonucu takipte yapılacak tüm vücut taraması ve Tg ölçümlerinin duyarlılığını artırmaktır. Diğer bir amaç ise I-131 tedavisi ile mikroskobik kanser odaklarını tahrip ederek uzun vadede nüks riskini azaltmaktır[37].

European Thyroid Association (ETA)'nın RAİ ablasyonu risk önerisi;

- Çok düşük riskli hastalarda: Unifokal  $\leq 1$  cm olan tümörlerde ve tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda yararı ve endikasyonu olmadığı belirtilmiştir.
- Yüksek riskli hastalar (uzak metastazı olan, inkomplet tümör rezeksiyonu ya da tiroid kapsül invazyonu veya lenf nodu metastazı olan) veya rekürren hastalığı olanlarda I-131 tedavisi rekürrensi azalttığı ve surviyi uzattığı için önerilmektedir[58].

Radyoaktif I-131 ablasyon tedavisi ancak bakiye tiroid dokusunun hiç veya en az olduğu durumlarda etkili olmaktadır. Bu yüzden tedavi yaklaşımı cerrah ile koordineli olarak yapılmalıdır. [46, 58].

#### - TSH Baskılama Tedavisi

TSH reseptörü içeren diferansiye tiroid kanserleri, TSH'ın tümör büyümesini uyarma özelliğini kullanarak TSH süpresyonu tedavisinin temelini oluşturur. Tedavide hedef TSH' u hastada anksiyete, atriyal fibrilasyon, osteopeni, tirotoksikozun diğer yan etkilerini oluşturmayacak şekilde baskılamaktır[59].

#### C. Tiroglobulin (Tg)

Tiroglobulin 660000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir ve folikül içerisindeki kolloid matriksin primer komponentidir. Tiroglobulin MİT ve DİT 'in T3 ve T4 'e dönüşümünü kolaylaştırır. Bu işlem sırasında periferik kan dolaşımına tiroglobulin kaçağı olur ve bu ölçülür[3].

Benign veya malign tiroid neoplazmalarının değerlendirilmesinde periferik kandaki tiroglobulin ölçülebilir. Periferik tiroglobulin ölçümünün, iyi diferansiye tiroid karsinomlarda total tiroidektomiye takiben lokal veya metastatik nüksün saptanmasında değeri vardır[3].

Persistan tümörün belirlenmesinde tiroglobulin ölçümü sensitif bir biyokimyasal yöntemdir. Papiller tiroid kanseri takibinde rutin olarak kullanılmaktadır. Tiroglobulin başka dokularda üretilmediği gibi, tiroidin normal ve neoplastik dokularında üretilmektedir.

Ablasyon sonrası yüksek ölçülen Tg, persistan veya rekürren hastalığı düşündürmektedir. Düşük sonuç ise remisyonu yansıtır[60].

Hastalıklı hücreler tarafından tiroglobulin üretiminin bir bölümü TSH kontrolü altındadır. TSH baskılanması, serum tiroglobulin seviyelerini ölçülemeyecek düzeylere indirir [61, 62].

Serum tiroglobulin düzeyi stimüle TSH altında 2ng/ml' den daha az ise rezidüel hastalığın olmadığına dair bir kanıt olarak kabul edilmektedir[60, 63].

### **Tiroglobulin ile ilgili önemli özellikler**

#### **Serum Tg değeri, normal veya malign foliküler hücre miktarını gösterir.**

Tiroidektomi veya ablasyon tedavisi sonrası takiplerde önemlidir. foliküler hücrelerden kaynakladığından normal veya neoplastik hücrelerde üretilir.

#### **Persistan Neoplazmda Tg değeri**

Papiller tiroid kanserinin uzun süreli takibinde antitiroglobulin negatif iken, TSH ile uyarılmış tiroglobulinin 2 ng/ml' nin üstünde bulunması hastalığın nüksünü yüksek duyarlılıkla gösterir. Halbuki, aynı hastaların levotiroksin supresyonu altında ölçülen tiroglobulinin duyarlılığı çok daha düşüktür[64, 65].

#### **Farklı metotlarla serum Tg ölçümü**

En yaygın tiroglobulin ölçüm metodu immunoradiometric assay (IMA) olmakla birlikte, radioimmunoassay (RIA) ve enzyme linked immunosorbentassay (ELISA) yöntemleri de kullanılmaktadır[66].

### **Yanlış pozitif Tg ölçümü**

Tiroglobulinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-4 gün olup, radyoaktif iyot tedavisinden sonra hasar gören tiroisitlerden salındığından 4-6 ay boyunca serumda ölçülebilir. Ayrıca heterofil antikolar tiroglobulin ölçümünü bozabilirler[67].

### **Yanlış negatif Tg ölçümü**

Kötü diferansiye tiroid karsinomunda tümör dokusu tiroglobulin üretmeyebilir. IMA metoduyla ölçümde Hook etkisi yanlış negatif sonuca yol açabilir. Hook etkisi çok yüksek tiroglobulin seviyesinin IMA ölçüm yönteminde yanlış negatif sonuç verebilmesidir. Ayrıca son dönem böbrek yetmezliği, monoklonal gammopatilerde de yanlış negatif ölçüm olabilir[67].

### **Serumda Antitiroglobulin (Anti-Tg) antikorunun varlığında Tg ölçümü**

Bazen normal popülasyonda bulunan antitiroglobulin antikorunun, tiroglobulin ölçümünü önemli derecede bozar. Ayrıca antitiroglobulin antikorunun pozitif hastalarda TSH artmasına rağmen serum tiroglobulin seviyesi artmayabilir. Yapılması gereken, tiroglobulinin ölçüldüğü serum örneğinde antitiroglobulin antikorunun da ölçülmesidir.

### **Tümör belirteci olarak Antitiroglobulin (Anti-Tg) Antikoru**

Anti-Tg antikoru tümör varlığı ile koreledir. Chiovato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 116 hasta 18 yıl boyunca izlenmiş, antitiroglobulin antikorununun tedavi sonrası 2-4 yıl içinde, ortalama 3 yılda serumda kaybolduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, tiroid dokusunun ablasyonu ve antitiroglobulin antikorununun serumda kayboluşu arasında ciddi bir korelasyon tespit edilmiştir[68].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 2016/249 karar ve 26.09.2016 tarihli izni alınarak yapıldı.

Çalışmaya, prospektif olarak Eylül 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Endokrinoloji - Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurup sonrasında Cerrahi - Endokrin Konsey kararı sonucunda Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda İİAB sonucunda yada klinik olarak malign veya şüpheli olan; toksik yada bası semptomları nedeniyle endikasyon konulan veya kozmetik nedenler sonucu total tiroidektomi yapılan hastalar dahil edildi. Hastalara operasyon öncesi nasıl bir çalışmaya katılacakları hakkında bilgi verilip, rızaları alındı.

Hastaların anamnezleri alınarak yaşı, cinsiyeti, ilaç kullanımı, ek hastalığı ve radyasyona maruz kalıp kalmadıkları kaydedildi.

Hastalar ameliyattan bir gün önce servise yatırıldı. Operasyondan önceki gün 20:00'de hastalardan; rutin hemogram ve biyokimyaya ek olarak T3, T4, TSH, Kalsitonin ve Tg çalışıldı. Tg, Immulite 2000 cihazında çalışıldı. Sonuçlar kaydedildi.

Hastalarda standart olarak, collar insizyonla katlar geçilerek platysmanın altından, fasyanın üzerinden flepler kaldırıldı. Altta sternal notcha, üstte tiroid kıkırdağa kadar ilerlendi. Orta hat açıldı. Tiroid kapsülü açılmadan yalancı kapsüle girildi. Sol ve sağ üst pol damarları proksimal bağlanarak kesildi. Sol ve sağ inferior laryngeal sinirler görüldü. larinkse giriş yerine kadar korundu. Hastalarda rutin olarak intraoperatif sinir monitorizasyonu kullanılarak sinirlerin intakt olduğu teyit edildi. Paratiroid bezleri görünerek korundu. Sol ve sağ inferior tiroid arterler periferik bağlandı. Standart olarak bilateral total tiroidektomi yapıldı.



Operasyon sonrası specimenler formol içerisinde aynı gün patoloji laboratuvarına iletildi. Patoloji sonuçları malign ve benign ayrımı yapılarak sınıflandırıldı. Malign grup içerisinde papiller tiroid kanseri saptanan 142 hasta seçildi. Bu grup, histolojik alt tip, tümör çapı boyutu ve kapsül varlığına göre sınıflandırıldı. Benign patolojili 61 hasta da kontrol grubu olarak belirlendi.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım alan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayanların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney u testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin 2'den fazla grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Roc eğrisi yardımıyla sayısal değerler için kesim noktası belirlenmeye çalışıldı. Çoklu binary lojistik regresyon analizi yapılarak preop tiroglobulin değerleri ile malignite ilişkisinin araştırılmasında yaşın etkisi giderildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan [%25-%75] değerleri, kategorik değişkenler için ise sayı ve % değerleri verildi. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows versiyon 22.0 paket programı kullanıldı ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların preoperatif Tg seviyeleri ile ayrıntılı patolojik sonuçları kıyaslandı.

#### 4. BULGULAR

**Tablo 6.** Hastaların yaşa bağlı görünümü

	Minimum	Maksimum
Yaş	16	76
Ortalama: 45,02 Standart Sapma: 13,60		

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16 ile 76 arasında değişmekte ve ortalama yaş 45,02 olarak bulundu.

**Tablo 7.** Cinsiyetlerin yaşa bağlı görünümü

Cinsiyet	Ortalama Yaş
Kadın	44,41
Erkek	47,25

Çalışmaya katılan hastaların kadın - erkek gruplarında yaş ortalaması 44,4 - 47,25 olarak bulundu.

**Tablo 8.** Hastaların kadın-erkek dağılımı

Cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam
Sayı	159	44	203
Yüzde	78,3	21,7	100

Çalışmaya alınan 203 hastadan 159' u kadın 44' ü erkekti.

**Tablo 9.** Hastaların PTK - Benign dağılımı

Patolojik Tanı	Papiller Karsinom	Benign	Toplam
Sayı	142	61	203
Yüzde	70	30	100

Çalışmaya alınan total tiroidektomi yapılan hastaların % 70' i PTK tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı.

**Tablo 10.** PTK Tanısı Alan Hastaların Tümör Boyutu

Tümör Boyutu (çap mm)	Minimum	Maksimum
	0,2	70
	Ortalama: 14,4 Standart Sapma: 1,53	

Malign hastaların tümör çapları ortalama 14,4 mm olarak ölçüldü.

**Tablo 11.** PTK Tanılı Hastalarda Mikropapiller Karsinom Oranı

	Papiller Mikrokarsinom	Toplam
Sayı	72	142
Yüzde	50,7	100

Çalışmada PTK tanılı hastaların % 50,7' sinin tümör çapı 1 cm' den küçük bulunarak mikropapiller karsinom olarak değerlendirildi.

**Tablo 12.** PTK Tanılı Hastalarda Kapsül Varlığı (Enkapsüle Varyant)

	Kapsül Varlığı (Enkapsüle)	Toplam
Sayı	64	142
Yüzde	45,07	100

Çalışmada PTK tanılı hastaların % 45,07' sinde kapsül varlığı saptanmıştır.

**Tablo 13.** PTK Tanılı Hastaların Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Patolojik Alt Tip	Sayı	Yüzde
Foliküler	69	49,3
Tall Cell	27	19,3
Klasik	16	11,4
Onkositik	9	6,4
Diffüz Sklerozan	9	6,4
Trabeküler	5	3,6
Hobnail	2	1,4
Hiyalinize	2	1,4
Makrofoliküler	1	0,7
Toplam	142	100

Enkapsüle ve Mikropapiller tipleri ayrı tutularak, PTK tanılı hastaların yapılan alt tiplerinde en fazla oran % 49 ile foliküler, en az oran ise % 0,7 ile makrofoliküler olarak bulundu.

**Tablo 14.** PTK ve Benign Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

		Patolojik Tanı				P
		Papiller Karsinom		Benign		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
CİNSİYET	KADIN	114	80,3	45	73,8	0,302
	ERKEK	28	19,7	16	26,2	

Kadın - erkek dağılımında gruplar dengeli bulundu (P=0,302). (Ki-kare testi)

**Tablo 15.** PTK ve Benign Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

	Papiller Karsinom ( n=142 )	Benign ( n=61 )	P
YAŞ	46,78 ± 13,39	40,93 ± 13,32	0,001

Çalışmaya alınan hastalarda malign ve benign hastalarda yaş faktörü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). (Student t testi)

**Tablo 16.** Enkapsüle Varyantlarda Preoperatif Tg Değeri

	Enkapsüle	Kapsülsüz	P
Preoperatif Tg	99,32	103,21	0,6

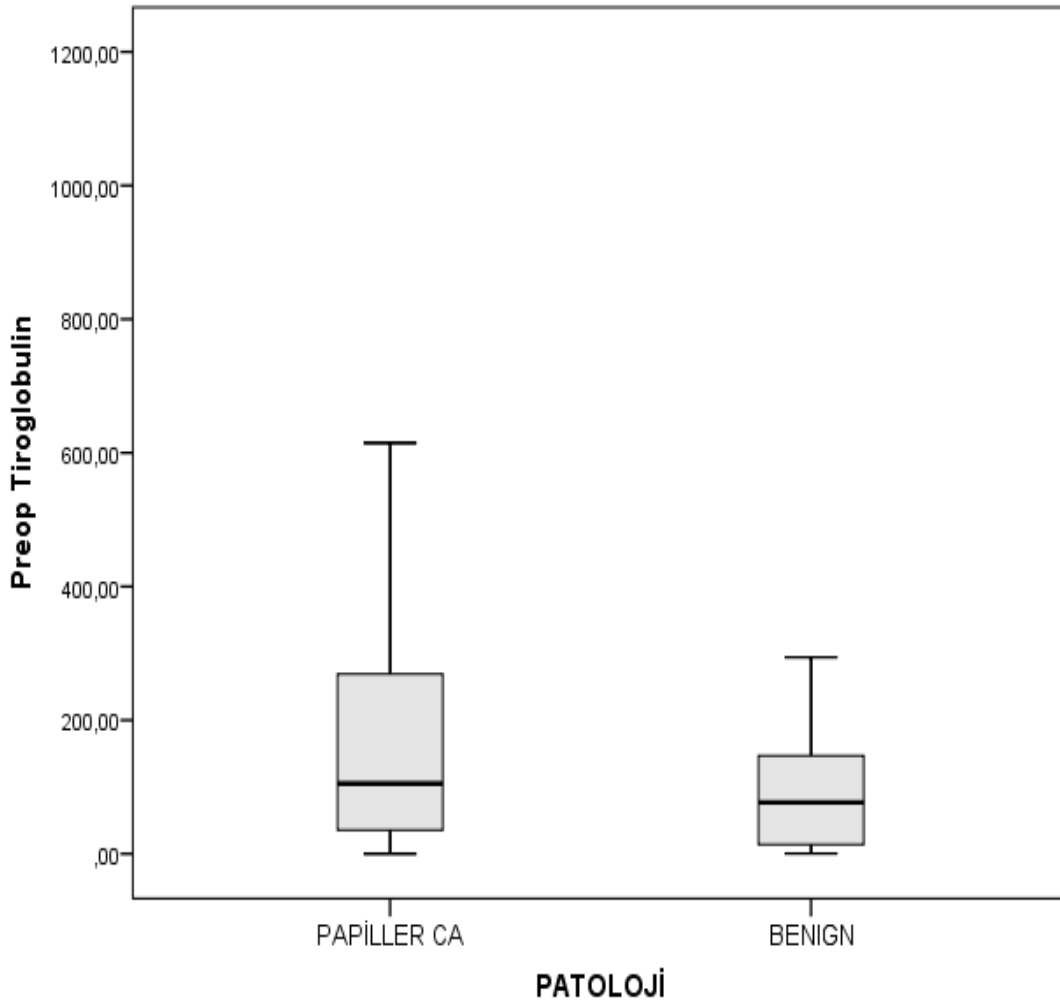
Çalışmada ayrı değerlendirilen enkapsüle varyant ile kapsülsüz tümörlerde ki preoperatif Tg değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). (Student t testi)

**Tablo 17.** Mikropapiller Karsinomda (<1 cm) Preoperatif Tg Değeri

	<1 cm	>1cm	P
Preoperatif Tg	106,52	99,52	0,4

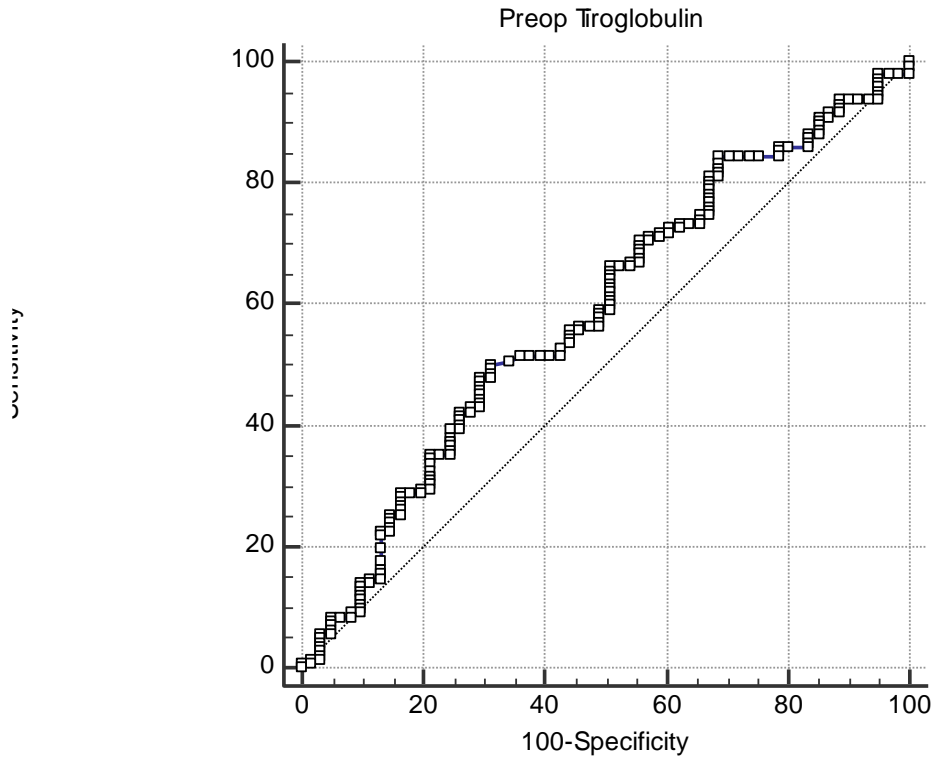
1 cm den küçük yani mikropapiller karsinomlarda preoperatif Tg değeri ortalama 106,52 ng/ml olarak ölçüldü. Tümör çapı 1 cm' den büyük ve küçük olanlar arasında preoperatif Tg değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Student t testi)

Çalışmanın esasına dayalı istatistiksel çalışmalarda malign ve benign gruplar, preop Tg değerine göre değerlendirildi.

**Grafik 1.** Preop tiroglobulin değerlerinin PTK ve benign gruplar arasında karşılaştırılması

ROC eğrisi yardımıyla PTK ve kontrol grubunu ayırt etmek için kesim noktası belirlenmeye çalışıldı.

**Grafik 2.** Preop tiroglobulin değerlerinin PTK ve benign grupları ayırma başarısı için ROC



ROC analizi kullanılarak PTK - benign ayırımı yapmak amacıyla, preop Tg değişkeni üzerinden bir kesme noktası belirlenmeye çalışıldı. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.585, %95 güven aralığı (CI) 0,514 - 0,654 bulundu.

Testte kesme noktası 102 ng/ml olarak bulundu. Bu testin spesifitesi 68,85; sensitivitesi 50,00 olarak görüldü.

**Tablo 18.** PTK ve Benign Hastaların Preoperatif Tg Değeri

	PTK ( n=142 )	Benign ( n=61 )	P
Preoperatif Tg	105,05 [35,61-269]	76,80 [13,90-147]	<0,05

Çalışmanın amacına yönelik istatistiksel analizde, preoperatif bakılan serum Tg düzeyi benign hastalarda ortalama 76,80 ng/ml olarak ölçülürken, PTK tanılı hastalarda 105,05 ng/ml olarak ölçüldü. Bu sonuç PTK ve benign hastalar arasında preoperatif Tg değerinde anlamlılık eğilimi yani p değerine göre sınırdan anlamlı olduğunu göstermektedir. (p<0,05) (Medyan[%25-%75]; Mann Whitney u testi)



## 5.TARTIŞMA

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin sistem kanseridir[69]. Yavaş seyir gösterdiklerinden prognoz iyidir ve uygun tedavi altında normal yaşam beklentisi oldukça yüksektir[70].

Son yıllarda özellikle kadınlarda görülme sıklığını arttıran tiroid kanserleri, bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranında görülmektedir. Bu oran, tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır[52].

Tiroid kanserleri arasında en sık görülen tip papiller tiroid kanseri olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'nini oluşturur[34]. Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış göstermekte olup, en fazla artış görülme oranı üreme çağındaki kadınlardır[22, 71].

Papiller tiroid kanseri için, tanı konduğu zaman birkaç tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide dikkat edilecek konular, hastalığın genişliği, hastanın yaşı, bölgesel lenfadenopati durumu, mevcut risk durumu ve ek hastalığın varlığı olarak özetlenebilir[26, 72].

Literatürdeki bulguların desteklediği üzere tiroid hastalıklarında kadın sayısı erkek sayısından fazladır. Tıpkı Manji ve ark' nın yaklaşık 2500 vakalık çok merkezli çalışmasında[73], Segoiva ve ark' nın epidemiyolojik çalışmasında[74] ve Arslan ve ark' nın Türkiye' de yapılan çalışmaları[75] gibi bizim çalışmamızda da kadın erkek oranı yaklaşık 4:1 olarak bulundu.

Çalışmamızda 142 PTK' lı hastaların tanı için ortalama yaşı literatürü destekler biçimde 46 olarak bulunmuştur. Machens ve ark' nın[76] prognozu araştırdığı çalışmada

tanı yaşı, çalışmamıza benzer nitelikte 366 hastada 47 olarak bulunmuştur. Kadınlarda tanı yaşı 44 olarak erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. 2018 yılında yapılan 2000'li yılların sonunu içine alan Ito ve ark' nın[77] retrospektif bir çalışmasında ortalama tanı yaşı 51 olarak bulunmuştur. Tanı yaşındaki bu düşme, tanı yöntemlerinin ve farkındalığın artması ile açıklanabilir.

Hem Alexander ve ark' nın 3800 vakalık prospektif çalışmasında[78] hem de Wang ve ark' nın çok merkezli olarak tiroid histopatolojilerini inceleyen çalışmalarında[79] total tiroidektomi yapılan hastaların tanısında benign hastalıklar daha fazla oranda çıkmıştır. Bizim çalışmamızda bu sonuçların aksine papiller tiroid kanserli hastalar yaklaşık 2:1 oranında daha fazla çıkmıştır. Bunun, preoperatif benign hastaların operasyondan sakındıkları ve merkezimize yönlendirilen hastaların seçilerek gönderilmesinden; ayrıca hastaların cerrahi - endokrin konseyinde bilimsel bir şekilde görüşülerek karara bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Machens ve ark' nın[76] tümör büyüklüğünün prognoza etkisini araştırdığı bir çalışmada papiller tiroid kanserlerde tümör boyutunu ortalama 20,6 mm olarak bulmuştur. Yine Young Joo ve ark' nın[80] geniş çaplı yaptıkları bir çalışmada tümör boyutu 24 mm bulunurken, Nguyen Xuan ve ark' nın 110.000 hastayı tarayarak yaptıkları yeni bir çalışmada hastaların % 67' sinin tümör boyutlarının 1cm' den büyük olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da mikrokarsinomlar ayrılmadan yapılan analizde ortalama tümör boyutu 14,4 mm olarak bulunmuştur. Bu da randomize çalışma yapılmasına karşın önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Bu çalışmada hastaların patolojik tanılarının % 50' si mikrokarsinom yani tümör çapı 1 cm' den küçük olarak tanımlanmıştır. Capelli ve ark' nın[81] 2007' de ki serilerinde bu oran 1:3 ve yine Noguchi ve ark' nın[82] 30 yılı içine alan çalışmalarında bu oran 1:3 ' tür. Çalışmada bunun daha yüksek çıkmasını, patoloji değerlendirmelerini konusunda uzman bir öğretim üyesinin çok sayıda kesit almasına ve tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlamaktayız. Bu görüşümüzü Pereira ve ark' nın[83], 2017' de ki

çalışmalarında mikrokarsinomların sıklığının arttığına sonucuna varması da çalışmamızı desteklemektedir.

Mevcut çalışmada PTK grubu hastaların alt tipleri de bulgular arasına girmiştir. Yapılan çalışmalarda alt tipler arasındaki sayılarda çok fazla değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda % 49 ile foliküler tip neredeyse malign grubun yarısını oluşturmaktadır. Giusca ve ark'ının[84] çalışmasında da % 42 ile en yüksek oran bu gruptur. Geri kalanlarda en yüksek oran % 19 ile Tall Cell varyant olarak bulunmuştur. Machens ve ark'ının[85] 330 serilik çalışmasında bu oran % 5 bulunurken, Michels ve ark'ında[86] bu oran % 11'dir. Alt tipler arasındaki bu farklılık hasta gruplarının coğrafik değişkenliği ile açıklanabilir.

Guarino ve ark'ının[87] 71 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmasında operasyon öncesi alınan Tg düzeyinin tümör çapı ve tiroid boyutu ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tümör çapı kesme noktası 10 mm olarak belirlenerek yapılan analizde anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza tiroid boyutu dahil edilmediğinden boyut ile ilgili bir analiz yapılamamıştır.

Petric ve ark'ının[88] 2011 yılında yaptığı bir çalışmada, preoperatif Tg düzeylerinin kesme noktası 172 ng/ml bularak benign hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Bunun tamamlayıcı tiroidektomi sayılarını azaltmak için bağımsız bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır.

Oltmann ve ark.[89] ise operasyon öncesi bakılan Tg değerinin metastatik tiroid kanserlerini göstermede önemli bir faktör olabileceğini söylemişlerdir.

800 vakalılık serileri ile Lee ve ark.[90] malign hastalarda Tg düzeyini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Hatta bu çalışmada foliküler karsinom için 188 ng/ml ile bir kesme noktası bile oluşturmuşlardır.

Tiroid nodülünün malign olma olasılığını tayin eden McGill skorlamasını[91] içine alan çalışmada, Scheffler ve ark[92] preoperatif Tg düzeyinin skorlamaya dahil edilmesinin duyarlılığını arttırdığını göstermişlerdir.

Rinaldi ve ark.'nın[93] prospektif olarak 1124 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise preoperatif Tg düzeyinin malign hastalarda yüksek bulunması ile beraber, foliküler karsinom grubunda papiller karsinoma göre daha anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Sands ve ark.[94] özellikle belirsiz olduğu düşünülen hastalarda preoperatif Tg düzeyinin anlamlı ve yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Kim ve ark.[95] özellikle uzak metastazları incelendiği yeni bir çalışmada ayrı ayrı akciğer ve kemik metastazları üzerinde farklı Tg düzeyi bularak papiller ve foliküler karsinomlarda preoperatif Tg düzeyinin evreleme için kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Kuru ve ark' nın[96] çoğunu papiller tiroid karsinomların oluşturduğu çalışmada, malignite ile Tg seviyesinin korele olduğunu fakat spesifik olmadığını belirtmiştir.

Yapılan en geniş çalışmalardan olan Trimboli ve ark.' nın[97] 3500 vakalık ve 13 çalışmalık derlemesinde, güncel literatüre göre, Tg'nin preoperatif ölçümü tek başına benign lezyonlardan tiroid kanserlerini ayırt etmede başarısız olduğunu belirtmekle beraber, verilerinin Tg' nin malignitenin bağımsız bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda bu araştırmaları destekleyecek şekilde, operasyon öncesi ölçülen Tg değeri benign ve malign gruplarda ortalama sırasıyla 105,05 ve 76,80 ng/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak 102 ng/ml değeri kesme noktası belirlendi. Kontrol grubu olan benign tiroid hastaları ile papiller tiroid karsinomlarının preoperatif Tg düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ortaya çıktı ( $p<0,05$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Prognozu gayet iyi olan papiller tiroid kanseri, endokrin sisteminin en sık görülen malignitesi olan tiroid kanserinin % 80' ini oluşturmaktadır. Cerrahi sonrası prognozu gayet iyi olan PTK'nın erken tanısı çok önemlidir.

Eylül 2016 - Aralık 2017 arasında Gaziantep Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde total tiroidektomi yapılan hastaları içine alarak yapılan çalışmada benign ve papiller tiroid kanserli hastalar preoperatif Tg açısından kıyaslandı. Benign grup kontrol grubu olarak alındı.

PTK grubundaki hastalarda preoperatif Tg değeri ortalama 105,05 ng/ml, kontrol grubunda ise 76,80 ng/ml olarak bulundu. ROC analizi ile 102 ng/ml değeri kesme noktası olarak hesaplandı. Medyan [%25-%75]; Mann Whitney u testi ile yapılan istatistik çalışmasında  $p < 0,05$  bulunarak istatistiki olarak anlamlı görüldü.

Özellikle preoperatif biyopsi sonucu şüpheli olan hastalarda total veya hemitiroidektomi kararı verilirken Tg değerine bakılarak değerlendirilmesi ikinci bir operasyonu engelleyecektir.

Vaka sayısının fazla olduğu yeni çalışmalarla daha anlamlı sonuçlara varılabileceği düşünülerek, preoperatif serum Tg değerinin malign - benign ayırımında kullanılabilecek bir parametre olabileceği kanısına varıldı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Malloy, K.M. and M.F. Cunnane, Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surgical Oncology Clinics*, 2008. 17(1): p. 57-70.
2. F.Charles, D.K.A., T.R.Billiar David, and J.G.H. L.Dunn, *Schwartz's Principles of Surgery*. Vol. 10. Edition. 2015. 1521-1546.
3. D. Beauchamp, B.M.E., Kenneth L. Mattox, *Sabiston textbook of surgery*. Vol. 17.Edition. 2010. 947-983.
4. Ureles, A.L. and Z.R. Freedman, *Thyroidology-reflections on twentieth century history*. 1997: Lippincott-Raven: Philadelphia.
5. Henry, J.-F., *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves*, in *Textbook of Endocrine Surgery (Second Edition)*. 2005, Elsevier. p. 9-15.
6. İşgör, A., *Anatomi. Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*, 2000. 1: p. 515-40.
7. Skandalakis, J., P. Skandalakis, and L. Skandalakis, *Surgical anatomy and technique*. *CHIRURG*, 2000. 71(8): p. 17-89.
8. Elgazzar, A.H., *The pathophysiologic basis of nuclear medicine*. 2006: Springer Science & Business Media.
9. Clark, O.H., et al., *Textbook of endocrine surgery*. 2016: JP Medical Ltd.
10. ZV, K., *Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri*. *Temel cerrahi*, 1996. 2: p. 1523-1524.

11. Hall, J.E., Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. 2015: Elsevier Health Sciences.
12. Rahman, G.A., Extent of surgery for differentiated thyroid cancer: recommended guideline. Oman medical journal, 2011. 26(1): p. 56.
13. Fernandes, J.K., et al., Overview of the management of differentiated thyroid cancer. Current treatment options in oncology, 2005. 6(1): p. 47-57.
14. Cooper, D.S., et al., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid, 2009. 19(11): p. 1167-1214.
15. Hurng-Seng Wu, J. and M. Young, Clark OH Tiroid Kanserlerine Genel Bakış. Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul, 2000: p. 367-372.
16. Uludağ, M., et al., Papiller tiroid karsinomu. İşgör A, Uludağ M. Tiroid. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: p. 423-50.
17. Katoh, H., et al., Classification and general considerations of thyroid cancer. Ann Clin Pathol, 2015. 3(1): p. 1045.
18. Collins, S., Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. Falk SA (eds) Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997: p. 495-564.
19. Pasiaka, J.L., et al., Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. Surgery, 1992. 112(6): p. 1154-1160.

20. Cady, B. and R. Rossi, An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 1988. 104(6): p. 947-953.
21. Cady, B., et al., Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer*, 1979. 43(3): p. 810-820.
22. Haselkorn, T., et al., Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972–1995. *Cancer Causes & Control*, 2000. 11(2): p. 163-170.
23. Schneider, A.B. and D.H. Sarne, Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nature Reviews Endocrinology*, 2005. 1(2): p. 82.
24. McCarthy, R.P., et al., Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clinical cancer research*, 2006. 12(8): p. 2414-2418.
25. Baudin, E. and M. Schlumberger, New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *The lancet oncology*, 2007. 8(2): p. 148-156.
26. Schlumberger, M.-J., S. Filetti, and I.D. Hay, Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia, in *Williams Textbook of Endocrinology (Twelfth Edition)*. 2012, Elsevier. p. 440-475.
27. Suliburk, J. and L. Delbridge, Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surgical Clinics*, 2009. 89(5): p. 1171-1191.
28. Pacini, F. and L. DeGroot, Thyroid neoplasia. *Endocrinology*, 2001. 4: p. 1541-66.



29. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 1994. 97(5): p. 418-428.
30. Santoro, M., R.M. Melillo, and A. Fusco, RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. *European Journal of Endocrinology*, 2006. 155(5): p. 645-653.
31. Vriens, M.R., et al., Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. 19(12): p. 1343-1349.
32. Fiore, E., et al., Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*, 2009. 16(4): p. 1251-1260.
33. Guan, H., et al., Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009. 94(5): p. 1612-1617.
34. Schlumberger, M.J., Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New england journal of medicine*, 1998. 338(5): p. 297-306.
35. Di Pasquale, M., J.L. Rothstein, and J.P. Palazzo, Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Human pathology*, 2001. 32(1): p. 24-30.
36. Mackenzie, E.J. and R.H. Mortimer, 6: Thyroid nodules and thyroid cancer. *The Medical Journal of Australia*, 2004. 180(5): p. 242-247.

37. Gimm, O., Thyroid cancer. *Cancer letters*, 2001. 163(2): p. 143-156.
38. Malani, P.N., *Harrison's principles of internal medicine*. JAMA, 2012. 308(17): p. 2014-2126.
39. Tunçbilek, A., *Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul, 2000. 3: p. 169-175.
40. Haugen, B.R. and E.C. Lin, Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2001. 30(2): p. 469-492.
41. Pearce, E.N. and L.E. Braverman, Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004. 89(8): p. 3710-3712.
42. SUGITANI, I. and Y. FUJIMOTO, Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocrine journal*, 1999. 46(1): p. 209-216.
43. Mazzaferri, E.L. and R.T. Kloos, Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(4): p. 1447-1463.
44. Sharma, R., et al., Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30-and 120-minute tc-99m MIBI scans. *Clinical nuclear medicine*, 2004. 29(9): p. 534-537.
45. DeLellis, R.A., *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Vol. 8. 2004: IARC.

46. Becker, K.L., Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
47. Horton, J.C., D. Kasper, and A. Fauci, Harrison's principles of internal medicine. 2005: The McGraw-Hill Companies. 2014-2126.
48. Shaha, A.R., Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *The Laryngoscope*, 2004. 114(3): p. 393-402.
49. Hallquist, A., et al., Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 1994. 3(6): p. 481-488.
50. Schneider, A., Carcinoma of follicular epithelium: Epidemiology and pathogenesis. *Werner's and Ingbar: The Thyroid*, 2005: p. 889-905.
51. Thomas, G., et al., High prevalence of RET/PTC rearrangements in Ukrainian and Belarussian post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between RET/PTC3 and the solid-follicular variant. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(11): p. 4232-4238.
52. Braverman, L.E. and D. Cooper, *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
53. Passler, C., et al., Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocrine-Related Cancer*, 2004. 11(1): p. 131-139.

54. Arad, E., R.E. O'mara, and G.A. Wilson, Ablation of remaining functioning thyroid lobe with radioiodine after hemithyroidectomy for carcinoma. *Clinical nuclear medicine*, 1993. 18(8): p. 662-663.
55. Kitamura, Y., et al., Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84(11): p. 4043-4049.
56. Snell, R.S., *Clinical anatomy by regions*. 2011: Lippincott Williams & Wilkins. 527-682.
57. Crile Jr, G., C.B. Esselstyn Jr, and W.A. Hawk, Needle biopsy in the diagnosis of thyroid nodules appearing after radiation. 1979, Mass Medical Soc.
58. Pacini, F., et al., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European journal of endocrinology*, 2006. 154(6): p. 787-803.
59. Dulgeroff, A.J. and J.M. Hershman, Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine reviews*, 1994. 15(4): p. 500-515.
60. Ashcraft, M.W. and A.J. Van Herle, The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *The American journal of medicine*, 1981. 71(5): p. 806-814.
61. Pacini, F., et al., Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131I whole body scan: comparison of patients

- treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86(9): p. 4092-4097.
62. Tennvall, J., et al., Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer*, 1986. 57(7): p. 1405-1414.
63. Pacini, F., et al., Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992. 74(6): p. 1401-1404.
64. HAYS, M.T., D.H. SOLOMON, and S.C. WERNER, The effect of purified bovine thyroidstimulating hormone in man. II. Loss of effectiveness with prolonged administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1961. 21(11): p. 1475-1482.
65. Farbota, L., et al., Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery*, 1985. 98(6): p. 1148-1153.
66. Spencer, C., et al., Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. 83(4): p. 1121-1127.
67. Spencer, C., et al., Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric

- assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014. 99(12): p. 4589-4599.
68. Shapiro, S.J., et al., Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer*, 1970. 26(6): p. 1261-1270.
69. Yetkin, E., T. Komplikasyonları, and A. İşgör, *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000. 589.
70. Özgültekin, R., *Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji*. Düren M (ed), *Tiroid Kanseri*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2005: p. 35-47.
71. Liu, S., et al., Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *British journal of cancer*, 2001. 85(9): p. 1335.
72. Gosnell, J.E. and O.H. Clark, *Surgical approaches to thyroid tumors*. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2008. 37(2): p. 437-455.
73. Manji, N., et al., Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91(12): p. 4873-4880.
74. Segovia, I.G., et al., *Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990:*

- population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid*, 2004. 14(4): p. 277-286.
75. Arslan, K., et al., Total tiroidektomi uygulanan benign tiroid hastalıklı olgularda rastlantisal tiroid kanseri riski. *Genel Tıp Derg*, 2010. 20: p. 19-22.
76. Machens, A., H.J. Holzhausen, and H. Dralle, The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*, 2005. 103(11): p. 2269-2273.
77. Ito, Y., et al., Excellent Prognosis of Central Lymph Node Recurrence-Free Survival for cN0M0 Papillary Thyroid Carcinoma Patients Who Underwent Routine Prophylactic Central Node Dissection. *World journal of surgery*, 2018: p. 1-7.
78. Alexander, E.K., et al., Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(8): p. 705-715.
79. Wang, C.-C.C., et al., A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*, 2011. 21(3): p. 243-251.
80. Park, Y.J., et al., Papillary microcarcinoma in comparison with larger papillary thyroid carcinoma in BRAFV600E mutation, clinicopathological features, and immunohistochemical findings. *Head & neck*, 2010. 32(1): p. 38-45.
81. Cappelli, C., et al., Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): A mono-institutional experience. *Journal of surgical oncology*, 2007. 95(7): p. 555-560.

82. Noguchi, S., et al., Papillary microcarcinoma. *World journal of surgery*, 2008. 32(5): p. 747-753.
83. Pereira, T.A., et al., Trends in papillary microcarcinoma prevalence in North of Portugal. 2017.
84. Giusca, S.E., et al., Heterogeneous Periostin Expression in Different Histological Variants of Papillary Thyroid Carcinoma. *BioMed Research International*, 2017. 2017.
85. Machens, A., et al., The tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of clinical risk factors. *Langenbeck's archives of surgery*, 2004. 389(4): p. 278-282.
86. Michels, J.J., et al., Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Human pathology*, 2007. 38(2): p. 212-219.
87. Guarino, E., et al., Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 2005. 15(9): p. 1041-1045.
88. Petric, R., et al., Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *Journal of surgical oncology*, 2012. 105(4): p. 351-356.
89. Oltmann, S.C., et al., Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *Journal of Surgical Research*, 2014. 187(1): p. 1-5.



90. Lee, E.K., et al., Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *Journal of Korean medical science*, 2012. 27(9): p. 1014-1018.
91. Sands, N.B., et al., McGill Thyroid Nodule Score (MTNS):“rating the risk,” a novel predictive scheme for cancer risk determination. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2011. 40(1): p. S1.
92. Scheffler, P., et al., Serum thyroglobulin improves the sensitivity of the McGill thyroid nodule score for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2014. 24(5): p. 852-857.
93. Rinaldi, S., et al., Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2014. 106(6).
94. Sands, N.B., et al., Preoperative serum thyroglobulin as an adjunct to fine-needle aspiration in predicting well-differentiated thyroid cancer. *Journal of otolaryngology-head & neck surgery= Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*, 2010. 39(6): p. 669-673.
95. Kim, H., et al., Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 16955.
96. Kuru, B., et al., Predictive index for carcinoma of thyroid nodules and its integration with fine-needle aspiration cytology. *Head & neck*, 2009. 31(7): p. 856-866.

97. Trimboli, P., G. Treglia, and L. Giovanella, Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Hormone and Metabolic Research*, 2015. 47(04): p. 247-252.

