

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE NÖTROFİL  
LENFOSİT ORANININ TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK ROLÜ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mehmet DEMİR**

**TRABZON 2016**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE NÖTROFİL  
LENFOSİT ORANININ TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK ROLÜ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mehmet DEMİR**

**Tez Danışmanı: Halil Önder ERSÖZ**

**TRABZON 2016**

## ÖZET

### **Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Nötrofil Lenfosit Oranının Tümör Belirteci Olarak Rolü**

Son birkaç dekatta diferansiye tiroid kanseri insidansındaki artış dikkatleri bu konuya çekmektedir. Bu çalışmadaki amacım diferansiye tiroid kanserlerinin tiroidektomi öncesi malign potansiyelini öngörmeye bir inflamatuvar belirteç olan nötrofil lenfosit oranından (NLO) yararlanılabilir mi sorusuna cevap bulmaktır. Bu sorunun cevabını bulabilmek için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne Ocak 2006-Ağustos 2015 tarihleri arasında başvuran 50 tiroid papiller kanser, 35 tiroid folliküler kanser, 50 nodüler guatr hastasına ait bilgiler dosya taraması ile retrospektif olarak incelenmiştir. Analiz edilen veriler ile ulaşılan bulgulara göre NLO'nun diferansiye tiroid kanserlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış göstermediği bulunmuştur. Bu konuda literatürde yapılan araştırmaya göre çok az sayıda çalışma olup sadece bir çalışmada NLO'nun tiroid papiller kanserinde anlamlı olarak yüksek bulunduğu tesbit edilmiştir. NLO'nun diferansiye tiroid kanserlerinde bir tümör belirteci olarak kullanılabilir mi sorusuna yanıt bulmak için daha fazla sayıda ve daha büyük örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid, Kanser, Diferansiye, Nötrofil Lenfosit Oranı

## SUMMARY

### **The Role of Neutrophil Lymphocyte Ratio As a Tumor Marker in Differentiated Thyroid Cancer**

The increase of the incidence of differentiated thyroid cancer in the last few decades draws attention to this issue. My aim in this study was to find the answer to the question whether neutrophil lymphocyte ratio (NLR), which is an inflammatory marker, could be of benefit predicting the malignant potential in differentiated thyroid cancer before thyroidectomy. To find the answer to this question we analyzed 50 thyroid papillary cancer, 35 thyroid follicular cancer and 50 nodular goiter patients' information retrospectively via file scanning among those admitted to the Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between January 2006–August 2015. According to the findings reached by analyzing this data, there wasn't a statistically significant increase in NLR in the differentiated thyroid cancer group in comparison with the control group. There were only a few studies on this subject according to our literature research and only one of them has found a statistically significant increase in NLR in papillary thyroid cancer. To find the answer to the question whether NLR can be used as a tumor marker in differentiated thyroid cancer, we need more and larger sample studies.

**Key Words:** Thyroid, Cancer, Differentiated, Neutrophil Lymphocyte Ratio

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET.....	i
SUMMARY .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tiroid Kanseri.....	2
2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Diferansiye Tiroid Kanserinin Etyopatogenezi .....	3
2.2.1. Radyasyon .....	3
2.2.2. Genetik Faktörler .....	4
2.2.3. Genetik Ailevi Hastalıklar .....	4
2.2.4. Benign Tiroid Hastalıkları .....	4
2.2.5. Tiroid Stimulan Hormonun Etkisi .....	5
2.3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı .....	5
2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene .....	5
2.3.2. Laboratuvar Testleri .....	5
2.3.3. Ultrasonografik Bulgular .....	6
2.3.4. Sintigrafik Bulgular .....	6
2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) .....	6
2.4. Diferansiye Tiroid Kanserin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri .....	7
2.4.1. Papiller Tiroid Kanseri.....	7
2.4.2. Folliküler Tiroid Kanseri .....	8
2.4.3. “Clear cell” Tümör.....	9
2.4.4. Hürthle Hücreli Tip.....	9
2.4.5. İnsüler Tip.....	9
2.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognoz.....	10
2.5.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler.....	10
2.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet.....	10

2.5.1.2. Tümör Boyutu ve Multifokalite .....	10
2.5.1.3. Tümör Patolojisi .....	10
2.5.1.4. Lokal Tümör İnvazyonu .....	11
2.5.1.5. Lenf Nodu Metastazı .....	11
2.5.1.6. Uzak Metastaz .....	11
2.5.1.7. Otoimmün Hastalık Öyküsü .....	11
2.5.1.8. Damar İnvazyonu .....	11
2.5.1.9. Onkogenlerin Varlığı.....	12
2.5.1.10. Primer Cerrahi .....	12
2.5.1.11. Rezidü Tiroid Dokusunun Ablasyonu.....	12
2.5.1.12. Serum Tg Düzeyleri .....	12
2.6. Diferansiye Tiroid Kanserde Evreleme.....	12
2.7. Diferansiye Tiroid Kanserde Tedavi .....	13
2.7.1. Cerrahi Tedavi .....	13
2.7.2. Radyoaktif İyot Tedavisi .....	13
2.7.3. Levotiroksin Tedavisi .....	14
2.8. Diferansiye Tiroid Kanserde Klinik Takip.....	14
2.8.1. Klinik, Ultrasonografik ve Radyolojik Muayene .....	14
2.8.2. Serum Tg Ölçümü.....	15
2.8.3. I <sup>131</sup> ile Tüm Vücut Sintigrafisi .....	15
2.8.4. Rekombinant İnsan TSH'sı Kullanımı .....	15
2.8.5. Boyun Ultrasonografisi, Tomografi ve FDG-PET .....	16
2.9. Lokal ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi .....	16
2.10. Uzak Metastazda Tedavi .....	16
2.11. NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) ve Kansere İlişkisi.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması .....	18
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	19
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA .....	24
6. SONUÇLAR .....	27
7. KAYNAKLAR .....	29

# ŞEKİLLER LİSTESİ

## Sayfa No

Şekil 1. Grupların NLO Ortalamaları..... 22



## TABLolar LİSTESİ

### Sayfa No

Tablo 1. Tiroid Neoplazmlarının Sınıflandırılması.....	2
Tablo 2. Grupların Dağılımı.....	20
Tablo 3. Cinsiyete Göre Dağılım .....	20
Tablo 4. Histopatolojik Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı.....	20
Tablo 5. Tiroid Kanserli Olguların Yaş Gruplarına Göre NLO Ortalamaları.....	21
Tablo 6. Grupların NLO Ortalamaları .....	22
Tablo 7. Grupların NLO Değerleri .....	22
Tablo 8. Grupların çeyreklik kontrol gruplara göre dağılımı.....	23



# 1. GİRİŞ

Kanser, anormal hücre büyümesi ile diğer doku ve organlara yayılım potansiyeli olan bir hastalık grubuna verilen isimdir. Kanser, hayat süresince erkeklerin % 43,3'ünde, kadınların % 37,8'inde teşhis edilen ve erkeklerin % 22,8'inin, kadınların % 19,3'ünün ölümüne yol açan bir hastalıktır (1). Endokrin sistem kanserlerinden en sık görülen tiroid kanserinin sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Kanser Birliği verilerine göre 2013 yılı itibariyle Amerika Birleşik Devletleri'nde 637,115 tiroid kanseri hastası bulunmaktadır. 2009-2013 verilerine göre her yıl 13,9/100000 yeni tiroid kanseri tanısı konulması ve 0,5/100000 tiroid kanserine bağlı mortalite beklenmektedir (3). Son yıllarda tiroid kanseri insidansında hızlı bir artış mevcut olup, bu artışta özellikle tiroid nodüllerinin ultrasonografi yardımıyla daha yaygın olarak teşhis edilebilmesinin de katkısı olmaktadır (4).

İmmün cevabın kolay ölçülebilen lökosit sayısı ve formülü gibi hematolojik göstergelerin kullanımı birçok kanserin tanı ve prognozunda önerilmektedir (5). İmmün sistem kanser dahil birçok hastalığın kontrolünde ve seyrinde hayati bir rol oynamaktadır. Kanser gelişimi ile immün sistem fonksiyonlarındaki sorunlar sıkı bir ilişki içindedir (6). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar durumun güvenilir bir göstergesidir; NLO artışı kanser hastalarında kötü prognozun bağımsız bir belirteçidir ve immün mekanizmaların kansere karşı yetersiz kalması ile ilişkilidir (7).

Diğer hastalıkların aksine tiroid hastalıkları ve kanseri ile NLO arasındaki ilişki az bilinmektedir ve hakkında yeterli çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı diferansiye tiroid kanserleri ve nodüler guatr ile NLO arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışmada Ocak 2006 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde veya dış merkezde total tiroidektomi yapılmış ve patolojik olarak papiller/foliküler tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı alan 135 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların ameliyat öncesi dönemde bakılan NLO değerleriyle histopatolojik tanıları, tümör boyutları ve diğer patolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık malignitesidir. Tiroid neoplazmları primer epitelyal tümörler, primer nonepitelyal tümörler ve sekonder tümörler olara üç grupta incelenir. Primer epitelyal tümörler; folliküler adenom, papiller karsinom, folliküler karsinom, az diferansiye karsinom, andiferasiye (anaplastik) karsinom, medüller karsinom, mikst medüller-folliküler karsinom olarak sınıflandırılır. Primer nonepitelyal tümörler; lenfomalar, sarkomlar ve diğerleri olarak sınıflandırılır (8) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Tiroid Neoplazmlarının Sınıflandırılması

Primer epitelyal tümörler
Folliküler hücreli tümörler
<i>Benign: Folliküler adenom</i>
<i>Malign: Karsinom</i>
Diferansiye
<i>Papiller</i>
<i>Folliküler</i>
Az diferansiye
Andiferansiye (anaplastik)
C hücre kaynaklı
<i>Medüller karsinom</i>
Folliküler ve C hücre kaynaklı tümörler
<i>Mikst medüller-folliküler karsinom</i>
Primer nonepitelyal tümörler
Lenfomalar
Sarkomlar
Diğerleri
Sekonder tümörler

### **2.1.1. Diferansiye Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi**

Tiroid kanserleri endokrin sistem kanserleri içinde en sık görülen (yaklaşık %90) kanserdir (2, 3). Tiroid kanseri insidansında son çeyrek dekatta artış görülmüştür. Bu artışa sebep olarak iyonize radyasyona maruziyet, kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler ve ultrasonografik yöntemlerdeki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin saptanmasının önemli olduğu düşünülmektedir (3).

Amerikan verilerine göre 2008-2012 arasında tiroid kanseri insidansı 13,7/100000 ve ölüm oranı 0,5/100000'dir. 2016 yılında ABD'de 64.300 (tüm kanser vakalarının %3,8'i) kişinin tiroid kanseri tanısı alması ve 1980 kişinin tiroid kanserine bağlı ölmesi öngörülmektedir. Bu da kanser ölümlerinin % 0.3'ünü temsil etmektedir (3, 4).

Diferansiye tiroid kanserlerine kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmaktadır. Medyan tanı yaşı kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (9). Diferansiye tiroid kanserlerinin %85'ini papiller tiroid kanseri, %10'unu folliküler tiroid kanseri oluşturur (10).

## **2.2. Diferansiye Tiroid Kanserinin Etyopatogenezi**

### **2.2.1. Radyasyon**

Boyun bölgesine çocukluk döneminde alınan radyasyon papiller tiroid kanseri riskini artırır (11). Maruziyet ve teşhis arasındaki süre yaklaşık 5 yıldır. 10 cGy gibi düşük radyasyon dozları ile başlayıp 1500 cGy kadar çıkan radyasyon ve tiroid kanseri arasında doğrusal bir ilişkisi bulunur. 15-20'li yaşlardan sonra, risk azalır. Tiroidine bir doz 1 Gy (100rad) radyasyon maruziyeti olan çocuklarda tiroid kanser riski yaklaşık 7,7 kat artar (11). Yetişkinler için  $I^{131}$ 'in tanı ya da tedavi sürecinde kullanımını tiroid kanseri için risk artışı ile ilişkili bulunmamıştır (12).

### **2.2.2. Genetik Faktörler**

Diferansiye tiroid kanserleri ile onkogenler arasındaki sıkı bir ilişki mevcuttur. Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET (Rearranged during transfection) protoonkogeni içerir, bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur. Diferansiye tiroid kanserinde görülebilen diğer mutasyonlar RAS, BRAF genlerindedir. BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir (13). RAS onkogeninde nokta mutasyonu folliküler kanserli olguların % 40'ında görülür. Fonksiyonu tirozin kinaz membran reseptöründen gelen sinyalleri MAPK (Mitogen activated protein kinase) yolağına taşımaktır. RAS mutasyonunun olması Garcia-Rostan ve ark. tarafından kötü prediktif değer olarak belirtilmiştir (14). PAX8 geni tiroid folliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak rol oynar, bu faktörle birlikte PPAR $\gamma$ 'de değişiklik görülmektedir. Yine PAX8/PPAR $\gamma$ 8 ve RAS mutasyonları sonucunda folliküler kanser gelişebildiği görülmüştür. Hem folliküler hemde papiller kanserli hastalarda gelişebilecek p53 genindeki mutasyonlar sonucunda da anaplastik kanser gelişebilir (15).

### **2.2.3. Genetik Ailevi Hastalıklar**

Bazı genetik geçişli ailevi hastalıklarla birlikte tiroid kanseri görüldüğü bilinmektedir. Bunlar hamartom, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanserlerinin bir arada görülmesi ile karakterize Cowden Hastalığı, Familyal adenomatöz polipozis, Gardner Sendromu, Papiller renal neoplazi ve Familyal non-meduller tiroid kanseridir (16).

### **2.2.4. Benign Tiroid Hastalıkları**

Otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda mevcut tiroid uyarıcı immünglobulinler tümör büyümesine neden olabilir, tümörlerin bazen daha agresif

davranmasına sebep olduğu görülür, ancak Graves hastalığı ile birlikteliğinde genellikle kötü prognozlu değildir (17). Graves hastalığı bulunan kanserlerde %6'ya varan oranlarda immünglobinlerle ilişki tespit edilmiştir. Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanseri arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (18).

### **2.2.5. Tiroid Stimulan Hormonun Etkisi**

Diferansiye tiroid kanserlerinin papiller histotipi iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tiroid kanserlerin %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Besinsel iyot eksikliği olan bölgelerde, anaplastik ve folliküler kanserlerde relatif bir artış görülür (19). Hafif yükselmiş TSH düzeyinin neden olduğu kronik stimülasyon tiroid hiperplazisine neden olur ve karsinomatoz değişikliklere yol açabilir (19).

## **2.3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tanı**

### **2.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene**

Folliküler kanserde nadir olmakla birlikte akciğer veya kemik metastazı ilk belirti olabilir. Ses kısıklığı, disfaji ve dispne hastalığın ileri döneminde görülebilir. Fizik muayenede fiks ve sert nodül malignite düşündürür (20, 21).

### **2.3.2. Laboratuvar Testleri**

Medüller tiroid kanseri tanısında serum kalsitonin artışı yararlıdır (21). Tiroid hormon ve TSH ölçümü "hiperaktif", hemen hemen her zaman iyi huylu nodüllerin ortaya konmasında yardımcı olabilir. Serum tiroglobulin ölçümü tanıda yararlı değildir. Pozitif tiroid otoantikörlerin varlığı altta yatan bir otoimmün hastalığı düşündürür.

### **2.3.3. Ultrasonografik Bulgular**

Tiroid dışı hastalıklar veya benign tiroid hastalıkları için yapılan boyun ultrasonografisinde tesadüfen keşfedilen nodüle yapılan pozitif biyopsi son dönemde en sık tanı yolu olmuştur (20). Tiroid nodülünün büyüklüğünü ölçmek, benign olma ihtimali yüksek olan basit kistleri ayırt etmek, malign olma ihtimalini arttıran heterojenite, hipokojenite, diffüz mikrokalsifikasyonların varlığı gibi özellikleri tesbit etmek için USG özellikle bu konuda yeterli klinik deneyimi olan biri tarafından yapılırsa yararlıdır (22).

### **2.3.4. Sintigrafik Bulgular**

Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül, iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken fonksiyone nodül, normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyone nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyone olan nodüllerde malignite olasılığı hipofonksiyone/fonksiyonsuz nodüllere göre çok daha düşüktür (23).

### **2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

İİAB'nde yeterli örnekleme ile %95'e yakın tanı duyarlılığı ve özgüllüğü ile tanı konabilir. Ultrasonografi eşliğinde yapılan İİAB tiroid nodülüne yaklaşımda standarttır. İİAB yapılacak nodülün seçiminde boyut önemli bir kriterdir. On milimetreden küçük nodüllerde beklenen yaşam süresinin toplumdan farklı olmaması nedeniyle takip tercih edilmektedir (24). 10 milimetreden büyük birkaç nodül varsa şüpheli nodüllerden veya en büyük nodülden İİAB yapılmalıdır. İİAB'nin önemli tanısız bir eksiği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt etmedeki güçlüğüdür. İİAB için en az iki aspirat alınmalıdır, yeterli sitolojik inceleme için en az 6 folliküler hücre grubu olmalı ve bunların her birinde 10-15 hücre olmalıdır. Günümüzde, İİAB sonuçları tanı için

"altın standart" olarak görülmektedir ve cerrahi için hasta seçiminde çok önemli rol oynamaktadır (24).

#### **2.4. Diferansiye Tiroid Kanserinin Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri**

Tiroid kanserinin patolojik özellikleri prognozda önemli rol oynar. Diferansiye tiroid kanseri terimi folliküler hücreden kaynaklanan tüm iyi diferansiye tiroid kanserlerini tanımlamaktadır (10).

##### **2.4.1. Papiller Tiroid Kanseri**

En sık görülen tiroid kanseri tipidir. Bir kısmı kapsülsüz olarak görünür ya da kısmen kapsüllü olabilir (25). Mikroskopik olarak papiller tiroid kanseri folliküler hücre çekirdeğindeki ayırdedici oluşumlar ile karakterizedir, normal yuvarlak follikül hücre çekirdeğinin daha büyük, elonge veya oval şekle girmesi, içi boşalmış görünüm alması (şeffaf, buzlu cam, Orphan Annie çekirdek) şeklindedir. Çekirdekçik kenara itilmiştir. Çekirdek içi inklüzyonlar karakteristiktir. Papilla merkezinde veya stroma içerisinde yer alan psammom cisimcikleri tipik olmakla birlikte kansere özgül değildir (25). Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olguların % 20'sinde görülür. Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Boyun bölgesine lenfatik yayılımın sağkalımı etkilemediği gözükmemektedir (26). Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir. En sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur. Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tipe ilgilidir. Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir. Bazı hastalarda papiller kanser, kötü diferansiye tip veya anaplastik kansere dönüşüm gösterebilir (24,26). Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır. Akciğer metastazında 10 yıllık sağkalım % 30-50 arasında iken, beyin metastazında bu oran 1 yıl olarak görülmektedir (27).

1. Folliküler Tip: Papiller tiroid kanserinin klasik mimarisine sahip olmamakla birlikte çekirdek özelliklerine sahip bu tümör klinik ve biyolojik davranış olarak papiller kanser özelliklerini taşır. En sık görülen papiller kanser varyantıdır.

2. Enkapsüle Tip: Papiller tiroid kanserlerinin büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip papiller tiroid kanserinin klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi prognozludur.

3. Diffüz Sklerozan Tip: Papiller tiroid kanserinin bu nadir görülen alt tipinde yaygın skuamöz metaplazi, skleroz alanlara, çok sayıda psammom cisimcikleri ve yaygın lenfositik infiltrasyon görülür. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar daha sık olduğundan agresif bir alt tiptir. Çocuk ve genç yaş grubunda daha sık görülür (28).

4. Tall-Cell Tip: Klasik papiller mimariye ilaveten hücreler sahip oldukları aşırı miktardaki sitoplazmalarından dolayı uzundurlar. Tanı için tümör hücrelerinin en az %70'inin uzun yapıda hücrelerden oluşması gereklidir. Ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazlar daha sıktır. Bu alt tipte mortalite yaklaşık üç kat daha fazladır (29).

5. Kolumnar Tip: Oldukça nadir görülen bu alt tipte belirgin köşeli hücreler görülür. Erkeklerde daha sık olup yaklaşık %90 hastada uzak metastaza rastlanır (29).

#### **2.4.2. Folliküler Tiroid Kanseri**

Folliküler tiroid kanserleri yaklaşık %15-20 oranında ve daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülürler. Kadın erkek oranı 3/1 olup, 50 ve daha ileri yaşlarda sıklığı artar. Guatr zemininde soliter hızlı büyüyen bir nodül ile ortaya çıkar. Kolloid dolu iyi biçimli folliküllerden oluşan iyi diferansiye yapıdan, solid hücresel büyüme paterni ile kötü diferansiye olan yapıya doğru değişkendir (30). Folliküler kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Malignite tanısı vasküler invazyonun ve/veya kapsülün tam kat invazyonunun gösterilmesine dayanmaktadır. İnvazyon derecesine göre minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv folliküler kanser, damar tutulumu olmaksızın tümörün tiroid



kapsülüne mikroskopik invazyonu olarak tanımlanmaktadır. Metastazları akciğer, kemik ve daha az sıklıkla beyin ve karaciğere hematogen yolla olur, lenfatik invazyon nadiren olur. Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli etken vasküler invazyonun genişliğidir (31). Folliküler kanserde prognostik faktörler ileri evre, yaş, tümör özellikleridir. Kırk yaş altında 10 yıllık sağkalım % 95, 40 yaş üstünde ise % 80'dir (31).

#### **2.4.3. “Clear cell” Tümör**

Nadirdir, patolojisi ve klinik özellikleri folliküler kansere benzerdir. İntrasitoplazmik veziküller, glikojen ve yağ birikimi, hücre içi tiroglobulin birikimi nedeniyle hücreler şeffaftır. Histopatolojik özellikleri nedeni ile paratiroid adenom /kanser ve özellikle metastatik “clear cell” böbrek kanserinden ayrılmalıdır.

#### **2.4.4. Hürthle Hücreli Tip**

Mitokondriyal birikime bağlı olarak hürthle hücreleri büyük eozinofilik sitoplazmalı folliküler epitel hücreleridir. Bir tümörün hürthle hücreli olarak tanımlanabilmesi için hücrelerinin en az %75'inin hürthle hücrelerinden oluşması gerekir. Malign hürthle hücreli tümörler minimal ve yaygın invaziv olarak ayrılırlar.

#### **2.4.5. İnsüler Tip**

Histolojik özellikleri ve prognozu yönünden orta derecede diferansiye tümörlerdir. Yaygın mitoz ve nekroz içeren fibröz septalarla ayrılan hücre adacıklarından oluşur. Tiroid bezi çevresinde geniş invazyon yapabilir. Uzak organ metastazı sık olup prognozu kötüdür. Nadir görülürler (32).

## **2.5. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognoz**

Diferansiye tiroid kanserlerinin prognozları oldukça iyidir. Nüks hastalık ve mortaliteden çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur; tümörün klinik, patolojik ve moleküler özellikleri gibi birçok potansiyel prognostik faktör incelenmiştir.

### **2.5.1. Diferansiye Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler**

#### **2.5.1.1. Yaş ve Cinsiyet**

Yaş ile nüks ve kansere bağlı mortalite riski doğrusal olarak artar. Çocuklar ve ergenler, metastatik hastalık olsa bile mükemmel bir prognoza sahiptirler ve mortalite oranı düşüktür. Erkek cinsiyet bazı serilerde bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (33).

#### **2.5.1.2. Tümör Boyutu ve Multifokalite**

Tümörün artan boyutu ile mortalite ve nüks riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Tümör boyutuna bağlı risk papiller tümörlerde daha belirgindir.

Multifokalite; lenf nodu metastazı, lokal persistant hastalık, uzak metastaz ve 30 yıllık mortalite ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (34).

#### **2.5.1.3. Tümör Patolojisi**

Papiller tiroid kanserinin tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan ve solid trabeküler varyantları kötü prognoz; kapsüllü ve folliküler varyantları iyi prognoz ile ilişkilidir.

Yaygın invaziv folliküler kanserler minimal invaziv tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Diğer folliküler varyantlar (hürthle hücreli, tall ve trabeküler varyantlar) kötü prognoz ile ilişkilidir (35).

#### **2.5.1.4. Lokal Tümör İnvazyonu**

Lokal tümör invazyonu olan olgularda lokal nüks, uzak metastaz ve tümöre bağlı ölüm oranları daha yüksek oranda görülür. Ekstratiroidal invazyon papiller tümörlerde %6,9, folliküler tümörlerde %4,9 arasında görülür (36).

#### **2.5.1.5. Lenf Nodu Metastazı**

Lenf nodu metastazı önemli bir kötü prognostik faktördür. Erken ve etkin tedavi gerektirir. Diferansiye papiller tiroid kanserinin farklı alt tiplerinde %37'den %65'e kadar değişen oranda, folliküler tiroid kanserinde %17 oranında görülür (37).

#### **2.5.1.6. Uzak Metastaz**

Uzak metastazlı olgularda tümör kaynaklı ölüm oranları 5 yıllık izlemde %36 ile %47 arasında değişir. Onbeş yıllık izlemde %70'lere çıkar. Metastaz bölgesinden ziyade metastatik kitle boyutunun prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (38).

#### **2.5.1.7. Otoimmün Hastalık Öyküsü**

Hashimoto tiroiditi veya lenfositik infiltrasyonu olan papiller tiroid kanserli vakalar daha iyi prognozludur. Dolaşımdaki otoantikörlerin yok olması stabil ya da progresif hastalığın sebatı ile ilişkili iken tedavinin etkinliği ile de koreledir.

#### **2.5.1.8. Damar İnvazyonu**

Gerek papiller gerekse folliküler tiroid kanserinde damar invazyonu görülmesi kötü prognostik kriterdir.

### **2.5.1.9. Onkogenlerin Varlığı**

Tiroid spesifik diferansiasyon genlerinin ekspresyonunun kaybı (TSH reseptör, Tg ve TPO genleri) kötü prognozla ilişkilidir.

### **2.5.1.10. Primer Cerrahi**

Total (veya totale yakın) tiroidektomi hastalık nüksünü ve tümöre bağlı mortalite riskini azaltır (39).

### **2.5.1.11. Rezidü Tiroid Dokusunun Ablasyonu**

Radyoaktif iyot ile rezidü tiroid dokusunun ablasyonu cerrahi sonrası neoplastik mikroskopik odakları yok eder ve nüks riskini azaltır. Ablasyon, I<sup>131</sup>taraması sonrası duyarlılığı ve serum Tg tayininin özgüllüğünü artırır ve bu testlerin sonraki incelenmesinde negatif sonucu olan hastalar için güvence sağlar (40).

### **2.5.1.12. Serum Tg Düzeyleri**

Tiroidektomi sonrası I<sup>131</sup>görüntüleme negatif olduğunda, tiroid hormonu yokluğunda saptanamayan serum Tg düzeyleri kür elde edildiğinin bir göstergesidir. Aksine, Tg konsantrasyonlarının yüksekliği kapsamlı klinik değerlendirme gerektirir; Tg üreten bölgeyi tespit etmek ve en uygun tedaviyi planlamak için, görüntüleme çalışmaları ile iyot-ablasyondan sonra tüm vücut iyot tarama da dahil olmak üzere tetkik etmek gerekir (35,41).

## **2.6. Diferansiye Tiroid Kanseri Evreleme**

Farklı kriterleri olan pek çok evreleme sistemi vardır. Bunların içinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2002 yılında son versiyonu yayınlanan TNM evreleme sistemi en çok kabul görmüş olanıdır. Mevcut evreleme

sistemleri tiroid kanserinin yıllar içindeki nüks oranlarını doğru yansıtamamakta ve tedavi seçiminde yol gösterici olamamaktadır. Bu nedenlerle evreleme sistemleri günümüzde tiroid kanseri kliniğinde çok faydalı olmamaktadır.

## **2.7. Diferansiye Tiroid Kanserinde Tedavi**

### **2.7.1. Cerrahi Tedavi**

Tiroidektomi diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi olarak uygulanmaktadır. İki tür cerrahi girişim önerilmektedir. Tümör çapı <1 cm'nin altında ise ve tümör bir lobda sınırlı ise önerilen tedavi lobektomi + istmektomidir. Bu girişimde karşı taraftaki rekürren laringeal sinir ve paratiroid bezlerinin hasar görme riski olmadığından komplikasyonlar da en aza indirgenmiş olacaktır. Tümör çapı 1-2 cm çapında olup, ekstratiroidal yayılım ve metastaz varsa önerilen tedavi total tiroidektomi olmalıdır (40,41). Total tiroidektomi; papiller kanserin % 36-85 bilateral olması, kalan dokuda rekürrens görülmesi, radyoaktif tedavinin tiroid yatağı ve metastazlarda daha etkin olması, ameliyat sonrası serum Tg seviyesi ve USG ile daha etkin ve kolay takip nedeni ile önerilmektedir (41). Papiller tiroid kanserinde lenf diseksiyonu muayenede veya USG'de boyunda LAP saptanırsa önerilmektedir. Bundan başka tümör çapı 4 cm'nin üstündeyse, lokal invazyon varsa profilaktik lenf diseksiyonu yapılmalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda lenf tutulumunun rekürrenste etkili olduğu fakat sağkalım üzerinde minimal etkisi olduğu belirtilmiştir (41).

### **2.7.2. Radyoaktif İyot Tedavisi**

En etkili adjuvan tedavi olarak radyoaktif I<sup>131</sup> tedavisi papiller tiroid kanserinde kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılma amacı, rezidüel tiroid dokusunun, mikroskopik rezidüel kanserin ve metastatik hastalığın ablasyonunu sağlamaktır. Cerrahi sonrası ablasyon tedavisinin başarısı için TSH düzeyinin 30 uIU/ml üzerinde olması gerekmektedir. Bu nedenle, genellikle ameliyattan 4-6 hafta sonra I<sup>131</sup> tedavisi verilir. Bu tedaviyle verilen I<sup>131</sup> hem bakiye

doku ablasyonunda hem de nüks ve metastazların tedavisinde kullanılarak hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltır. Olumlu histolojisi olan ve hiçbir ekstratiroidal uzantısı olmayan unifokal mikropapiller kanserlerde tiroid ablasyonuna gerek görülmemektedir. Bu kategorideki hastalarda, tiroid ablasyonu yararlı olduğuna dair kanıt gösterilememiştir (40, 41).

### **2.7.3. Levotiroksin Tedavisi**

Bu tedaviyle amaç TSH tarafından kontrol edilen tiroid tümör hücrelerinin büyümesini engellemek, nüksü azaltmak ve sağkalım oranlarını artırmaktır. Levotiroksin diferansiye tiroid kanserli tüm hastalara verilmektedir. Serum TSH konsantrasyonu hedefi olan 0,1 uIU/ml ulaşılmışından sonra tedavi yeterliliği serum TSH'ı 3 ay arayla ölçülerek izlenir (42). Yüksek riskli veya tam remisyon sağlanamamış hastalarda nüksün engellenmesi için serum TSH seviyesinin 0,1mU/L 'nin altında, düşük riskli hastalarda ise 0,1-0,5 mU/L arasında tutulması tavsiye edilmektedir (43).

## **2.8. Diferansiye Tiroid Kanserinde Klinik Takip**

Takipte amaç istenilen hedeflerde levotiroksin tedavisini devam ettirmek ve persistan veya nüks tiroid kanserini tespit etmektir. Diferansiye tiroid kanserli hastaların %5-20'sinde başlangıç tedavi eksikliğine veya agresif hastalığa bağlı olarak rejyonel rekürrens meydana gelebilir (43). Tanısal dozlarda yapılan I<sup>131</sup> ile TVT ve USG nüks hastalığın ortaya konmasında önemli yöntemlerdir. Hastaların önemli bir bölümü radyoaktif iyotu konsantre edemez lokal veya metastatik bir hastalık şüphesi varsa BT ve PET taramasını önerilmektedir. RAI ve reoperasyon metastatik hastaların tedavisinde etkili yöntemlerdir (44).

### **2.8.1. Klinik, Ultrasonografik ve Radyolojik Muayene**

Tiroid loju ve boyun lenf nodu zincirleri palpasyonla 6 ila 12 ayda bir değerlendirilmelidir. Boyun USG'si giderek artan bir önem kazanmıştır ve klinik

muayeneyi tamamlayıcı olmalıdır. USG ile sitoloji için İİAB ve Tg ölçümü lenf nodu metastazından şüpheleniliyorsa yapılmalıdır (44).

### **2.8.2. Serum Tg Ölçümü**

Serum Tg düzeyi persistan tümörün belirlenmesinde kullanılan en hassas biyokimyasal yöntemdir (45). Total tiroid ablasyonundan sonra, ölçülemeyen serum Tg düzeyleri remisyonla ilişkilendirilir ve genellikle artmış serum Tg konsantrasyonları persistan ya da rekürren hastalığı olan hastalarda bulunur. Serum Tg değeri yorumlanırken serum TSH düzeyi ve dolaşan anti-Tg otoantikörlerinin varlığı birlikte değerlendirilmelidir. Hastaların yaklaşık %15'inde mevcut olan anti-Tg antikörleri, dolaşımdaki serum Tg sonuçları yanlış pozitif veya yanlış negatif olabilir. Bu nedenle iki test beraber çalışılmalıdır (46). Serum Tg düzeyi stimüle TSH altında 2 ng/ml'den daha az ise rezidüel hastalığın olmadığına dair bir kanıt olarak kabul edilmektedir (47). Lenf nodu metastazı durumunda, levotiroksin tedavisi sırasında Tg saptanamaz, ancak TSH stimülasyonundan sonra yüksek olabilir. Negatif bazal TVT'si olan hastalarda artmış serum Tg ölçümleri metastaz varlığını tahmin etmede TVT'ye üstündür (46, 47).

### **2.8.3. I<sup>131</sup> ile Tüm Vücut Sintigrafisi**

RAİ tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi prognozu tahmin etmede ve gerekebilecek ek tedavilere karar vermede çok değerlidir. Rezidü tümörü ve nüksü göstermede duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100'dür (48). Kanserli dokularda yeterli I<sup>131</sup> tutulumu sağlayabilmek için gerekli serum TSH düzeyi minimum olarak yaklaşık 30 µIU/ml dir.

### **2.8.4. Rekombinant İnsan TSH'sı Kullanımı**

Total tiroidektomi ve tiroid ablasyonu ile tedavi edilen hastalar için rekombinant insan TSH'sı kullanımı tiroid hormon kesilmesine karşı etkili bir alternatiftir (49).

### **2.8.5. Boyun Ultrasonografisi, Tomografi ve FDG-PET**

Gerek bölgesel nüksleri gerekse şüpheli servikal lenf nodlarını tespit etmede boyun ultrasonografisi yüksek duyarlılığa sahiptir. Yapılan çalışmalarda Tg değeri düşük hastalarda da USG ile lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu da klinik pratikte USG'nin rutin olarak uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır (50, 51). BT ise esas olarak diferansiye tiroid kanserinin akciğer ve mediasten metastazlarını değerlendirmek için kullanılır. Hastanın RAİ tedavisi ihtiyacı ihtimali nedeniyle kontrastsız çekim tercih edilir (52). Diferansiye tiroid kanserinde FDG-PET'in ana kullanım alanı serum Tg değeri yüksek hastalarda RAİ ile yapılan tüm vücut sintigrafisi ve boyun USG'sinde bunu açıklayacak bir lezyon bulunamadığı durumlardır (52). Kötü diferansiye olup radyoaktif iyot tutmayan tümörlerde de FDG-PET'in önemi artmaktadır. I<sup>131</sup> ile tüm vücut sintigrafisi negatif olan hastalarda duyarlılık %70-85, özgüllük %75-90'dır.

### **2.9. Lokal ve Rejyonel Rekürrenste Tedavi**

Primer cerrahiden sonra boyunda rekürrensler tiroid yatağında, çevre yumuşak dokuda ya da rejyonel lenf nodlarında meydana gelir (35). Klinik olarak lokal bir rekürrens saptandığında radikal cerrahinin komplikasyonları ve riskleri gözle alınarak radikal cerrahi yapılmalıdır. Lateral servikal lenf düğümlerinde rekürrens durumunda daha önce diseke edilmediği için radikal cerrahi uygulanır ve tercih edilen cerrahi prosedür modifiye radikal boyun diseksiyonudur (39).

### **2.10. Uzak Metastazda Tedavi**

Uzak metastazın tedavisinde metastazın boyutu, yeri, lezyonların sayısı ve RAİ tutma yeteneği büyük ölçüde etkilidir. Cerrahi için uygun hastalar, özellikle radyoaktif iyot tutulumundan fakir olan kitlelerde, aynı lobda bir ya da daha fazla metastatik lezyonu olan veya tek bir makronodüler lezyonu olanlardır (52,53).

Moleküler tedavi yöntemi olarak kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK yolağını, angiyojenezi ve VEGFR sistemini inhibe etmektir. Bu ajanlar



lenvatiniib, motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ve vandetanibdir (54,55).

### **2.11. NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı) ve Kanser İlişkisi**

Sistemik inflamasyonun kanser gelişimine ve ilerlemesine; tümör hücrelerinin proliferasyonunu, hayatta kalmasını, göç etmesini ve anjiyogenezisi artırarak yol açtığı ve kemokinler aracılığı ile antitümör immüniteyi baskıladığı bilinmektedir (56,57).

Yüksek NLO ile kötü kanser prognozu arasındaki ilişkiye ait mekanizma bilinmemektedir. Tümör hücrelerinin myeloid büyüme faktörleri (örneğin; granülosit koloni stimulan faktör, IL-1, IL-6, TNF-alfa) salgılayarak lökositöz ve nötrofiliye sebep olduğu gösterilmiştir (58). Buna ek olarak nötrofiller kanser progresyonunu büyüme faktörleri (VEGF, IL-6, IL-8, matriks metalloproteinaz, elastaz) salgılayarak artırmaktadır (59-63).

Birçok çalışma yüksek NLO'nun solid organ kanserlerinde (akciğer, mide, pankreas, over, kolorektal, kolanjiyokarsinom) kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (64-71). Ancak NLO'nun kanser tanısındaki rolü üzerine yapılmış fazla çalışma bulunmamaktadır.

Seretis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO için eşik değer 2,5 ve üzeri alındığında tiroid papiller kanser ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NLO değerlerine göre 4 çeyreklik gruba ayrılarak incelendiğinde üçüncü ve dördüncü çeyreklik grupta NLO'nun anlamlı olarak yüksek olduğu ve sadece malign hastaları içerdiği ortaya konulmuştur (74).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Bu çalışmada Ocak 2006 ve Ağustos 2015 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde veya dış merkezde total tiroidektomi yapılmış ve patolojik olarak papiller/foliküler tiroid kanseri veya nodüler guatr tanısı almış 135 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların tamamı ile başka sebeplerle hastaneye başvuran 50 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya kabul edildi.

Bu hastalar çalışmaya dahil edilirken hastaların total tiroidektomi operasyonu geçirmiş olması ve yaşı 18'den büyük olması şartı arandı. Yaşı 18'in altında olanlar ile NLO etkileyebilecek durumu (aktif enfeksiyon, kortikostroid kullanımı, diğer maligniteler, histopatolojik tiroidit varlığı, hematolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklar) olanlar çalışmaya alınmadı. NLO, tiroidektomi öncesi bir hafta içinde çalışılan tam kan sayımındaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grup 50 adet tiroid papiller kanserli hasta, ikinci grupta 35 adet tiroid folliküler kanserli hasta, üçüncü grupta 50 adet tiroid nodüler guatrlı hasta, dördüncü grupta 50 adet hastaneye farklı sebeplerle başvuran kontrol hastası bulunmaktadır.

Hastaların dosyalarından ve hastanemiz elektronik arşivinden yaş, cinsiyet, tümör patolojileri, tümör boyutları, kapsül invazyonu ve tümör multifokalite durumları belirlendi. Bu parametreler ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldı.

NLO ile tümör histolojisi arasındaki ilişkiyi inceleyebilmek için Seretis ve arkadaşlarının çalışması (74) baz alınarak hastalar dört çeyreklik gruba ayrılmıştır; grup 1 (NLO<1,43; n=46), grup 2 (NLO 1,43-1,86; n=46), grup 3 (NLO 1,86-2,37; n=47) ve grup 4 (NLO>2,37; n=46).

### 3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows 13.0 programı ile yapılmıştır. Deęerlendirmelerde kategorik veriler arasındaki ölçümle belirtilen verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, iki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Student's testi, uymuyorsa Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Anova testi, uymuyorsa Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının analizi için One-Sample Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik verilerde frekans ve yüzdelik değerleri, sürekli veriler için ortalama/standart sapma değerleri verilmiştir. Anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada klinik verileri değerlendirilen ve çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan tiroid papiller kanserli olgu sayımız 50, tiroid folliküler kanserli olgu sayımız 35, tiroid nodüler guatr olgu sayımız 50 ve kontrol grubu sayımız 50 idi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların Dağılımı

Grup	n	%
Tiroid papiller kanser	50	27
Tiroid folliküler kanser	35	18,9
Nodüler guatr	50	27
Kontrol grubu	50	27

Olgularımızın % 69,7'si kadın (129/185), % 30,3'ü erkek (56/185) olup kadın/erkek oranı 2,3 idi (Tablo 3). Olguların cinsiyetlerine göre histopatolojik tanılarına bakıldığında aralarında istatistiksel olarak fark görüldü ( $p=0,014$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.** Cinsiyete Göre Dağılım

Cinsiyet	n	%
Kadın	129	69,7
Erkek	56	30,3

**Tablo 4.** Histopatolojik Tanılara Göre Cinsiyet Dağılımı

Grup	Kadın	Erkek
Tiroid papiller kanser	41	9
Tiroid folliküler kanser	23	12
Nodüler guatr	38	12
Kontrol grubu	27	23

$p=0,014$

Tiroid papiller kanserli olgularda ortalama yaş  $52,3 \pm 10,8$ , tiroid folliküler kanserli olgularda  $53,74 \pm 15,8$ , tiroid nodüler guatr olgularda  $52,34 \pm 10,7$  idi. En genç olgu 29, en yaşlı olgu 84 yaşında idi.

Olguların histopatolojik tanılarına göre % 27'si (50/185) tiroid papiller kanseri, % 18,9'u (35/185) tiroid folliküler kanseri, % 27'si (50/185) tiroid nodüler guatr ve % 27'si (50/185) kontrol grubu idi.

Diferansiye tiroid kanserli olguların % 22,3'ünde (19/85) tümör multifokalitesi, % 9,4'ünde (8/85) cerrahi sınırdaki tümör mevcut idi.

Çalışmaya giren tüm olgulara bakıldığında cinsiyete göre NLO dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,879$ ).

Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarındaki olgular yaşlarına göre 5 gruba (20-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61 ve üzeri) ayrılarak incelendiğinde NLO'larına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,56$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Tiroid Kanserli Olguların Yaş Gruplarına Göre NLO Ortalamaları

Yaş	NLO
20-30	2,08
31-40	1,97
41-50	1,92
51-60	2,38
61 ve üzeri	2,17
Toplam	2,12

$p=0,56$

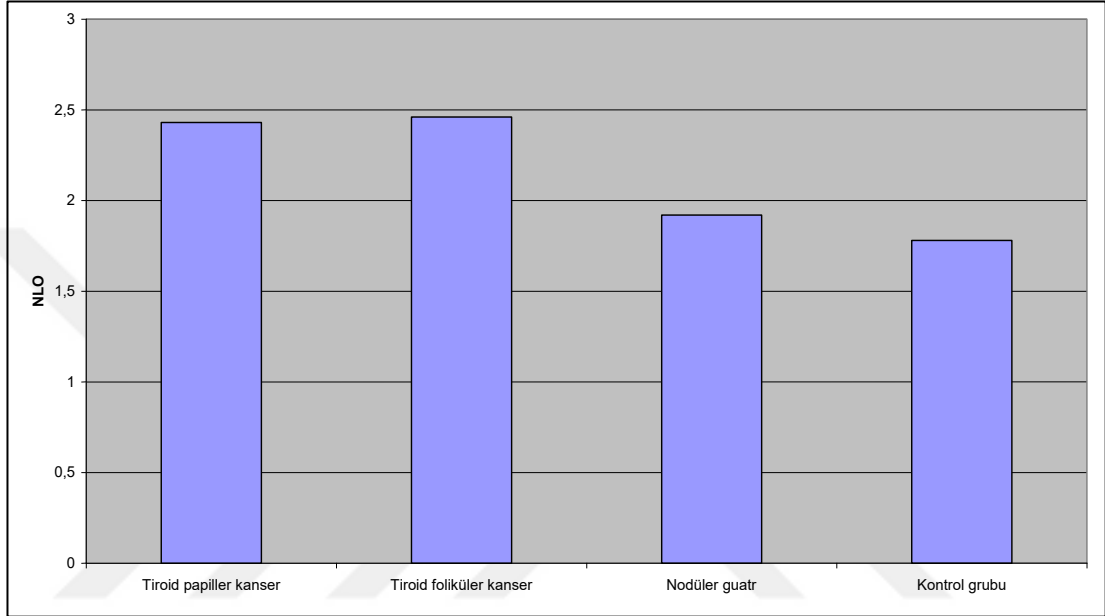
Tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda tümör boyutu ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (sırasıyla  $p=0,306$ ,  $p=0,89$ ). Yine bu iki grupta multifokalite ve NLO arasında anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,167$ ). Cerrahi sınırdaki tümör varlığının NLO etkisine bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,752$ ).

Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarına ayrı ayrı bakıldığında tümör boyutunun 1 cm altında olması ile 1 cm ve üzerinde olması NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (sırasıyla  $p=0,125$ ,  $p=0,198$ ).

Çalışmaya alınan grupların NLO ortalamalarına bakıldığında tiroid papiller kanser grubu NLO ortalaması 2,43, tiroid folliküler kanser grubu 2,46, tiroid nodüler guatr grubunun 1,92, kontrol grubunun 1,78 olarak tesbit edilmiştir (Tablo 6) (Şekil 1). Ancak grupların NLO değer dağılımları asimetric olduğu için veri analizi ortanca değerler ile yapılmıştır.

**Tablo 6.** Grupların NLO Ortalamaları

Grup	NLO
Tiroid papiller kanser	2,43±2,04
Tiroid folliküler kanser	2,46±2,49
Nodüler guatr	1,92±0,73
Kontrol grubu	1,78±0,54



**Şekil 1.** Grupların NLO Ortalamaları

Tiroid papiller kanserli olgularda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortanca değeri 1,86 (en düşük 1, en yüksek 13,22), tiroid folliküler kanserde 2 (en düşük 0,78, en yüksek 16,2), tiroid nodüler guatrda 1,86 (en düşük 0,83, en yüksek 4), kontrol grubunda 1,76 (en düşük 0,77, en yüksek 3,22) idi. Gruplar arasında NLO için istatistiksel fark görülmedi ( $p=0,213$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Grupların NLO Değerleri

Grup	en düşük	en yüksek	ortanca
Tiroid papiller kanser	1	13,22	1,86
Tiroid folliküler kanser	0,78	16,2	2
Nodüler guatr	0,83	4	1,86
Kontrol grubu	0,77	3,22	1,76

$p=0,213$

Kontrol grubu NLO değerlerine göre çeyreklik gruplara ayrılıp daha sonra diğer gruplar bu çeyreklik gruplara NLO değerlerine göre dağıtıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım görülmemiştir ( $p=0,11$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların eyreklik kontrol gruplara göre dağılımı

<b>Grup</b>	<b>Papiller n / %</b>	<b>Fllikler n / %</b>	<b>Nodüler Guatr n / %</b>
1(0-%25)	7 / 14	4 / 11.4	14 / 28
2(%25-50)	13 / 26	7 / 20	16 / 32
3(%50-75)	10 / 20	6 / 17.2	9 / 18
4(%75-100)	20 / 40	18 / 51.4	11 / 22

$p=0,11$

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tiroid papiller kanserli hastaların %82'si kadın (41/50), %18'i erkek (9/50) ve tiroid folliküler kanserli hastaların %65'i kadın (23/35), %35'i erkek (12/35) idi. Guo ve Wang'ın 13 makaleyi incelediği literatür taramasına göre tiroid papiller kanserli hastaların %80'i kadın (5402/6761), %20'si (1359/6761) erkek hastalardır (75). Bu sonuç bizim bulgumuzu desteklemektedir.

Tiroid papiller kanserli olgularda ortalama yaş 52,3, tiroid folliküler kanserli olgularda ise 53,7 idi. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre tiroid kanserlerinde ortalama tanı yaşı 51'dir (3). Yaş ortalamasının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Tiroid papiller kanserli olguların %38'inde (19/50) tümör multifokalitesi mevcuttu. Guo ve Wang'ın literatür taramasına göre bu oran %36,6 idi (75). Tümör multifokalite oranımız literatüre uygundur.

Diferansiye tiroid kanserli olguların %9,4'ünde (8/85) cerrahi sınırdaki tümör mevcut idi. Sipos ve Mazzaferri'nin 53.856 tiroid kanserli hastadan oluşan literatür taraması sonuçlarına göre diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi sınırdaki tümör %30 hastada mevcuttu (76). Bu sonuç bizim çalışma grubumuzdaki hastalara daha erken evrede tiroidektomi uygulandığına anlamına gelebilir.

Çalışmaya giren tüm olgulara bakıldığında cinsiyete göre NLO dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Liu ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyet ile NLO arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (77). Bu sonuç bizim bulgumuzu desteklemektedir.

Çalışmaya alınan grupların NLO ortalamalarına bakıldığında tiroid papiller kanser grubunda 2,43, tiroid folliküler kanser grubunda 2,46, tiroid nodüler guatr grubunda 1,92, kontrol grubunda 1,78 olarak tesbit edilmiştir. Seretis ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid mikropapiller kanser grubu NLO ortalaması 3, tiroid kanser grubu 3,4, tiroid benign guatr grubunun 1,9, kontrol grubunun 1,8 olarak tesbit edilmiştir (74). Bu sonuçlara göre kontrol grubunun NLO ortalaması benzer iken malignite içeren grupların NLO ortalaması bizim çalışmamızda daha düşüktür.



Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarındaki olgular yaşlarına göre 5 gruba (20-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61 ve üzeri) ayrılarak incelendiğinde NLO'larına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Seretis ve arkadaşlarının çalışmasında NLO değerleri ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (74). İki çalışmaya ait sonuçlar birbirlerini desteklemektedir. Kim ve arkadaşlarının 1066 kadın tiroid papiller kanserli hastanın incelendiği çalışmasında 45 yaş ve altı ile 45 yaş üstü gruplar arasında NLO, daha yaşlı olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (78).

Tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda tümör boyutu ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Seretis ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid mikropapiller kanserlerinin tümör boyutu ile NLO ortalamaları arasından fark görülmemiştir (74). Farklı tümör boyutlarını içeren tiroid kanser hastaları olmakla beraber bulgular birbirlerini desteklemektedir.

Seretis ve arkadaşlarının çalışmasında tiroid mikropapiller kanser grubunda tümörün multifokalitesinin olup olmaması ile NLO değerleri arasında ilişki tesbit edilememiştir (74). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da multifokalite ile NLO arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (78). Bizim çalışmamızda da tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda multifokalite ve NLO arasında anlamlı ilişki görülmemiş olup çalışmalar birbirlerini desteklemektedir.

Çalışmamızda cerrahi sınırdaki tümör varlığı ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi sınırdaki tümör varlığı ile NLO arasında ilişki bulunmamıştır (78). Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarına ayrı ayrı bakıldığında tümör boyutunun 1 cm altında olması ile 1 cm ve üzerinde olması NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da NLO ile tümör boyutu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (78). Bu sonuç bizim bulgumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızın amacı tiroidektomi yapılacak nodüler guatr hastalarında ameliyat öncesi NLO yüksekliğinin diferansiye tiroid kanseri tanısını öngörmede yeri olup olmayacağına ortaya konmasıydı. Çalışmamızın sonucunda ortaya koyduğumuz bulgulara göre NLO'nun diferansiye tiroid kanserlerini benign nodüler

guatrdan ayırt etmekte rolü gösterilememiştir. Diferansiye tiroid kanseri insidansındaki artış (72,73) göz önüne alındığında NLO gibi bir biyolojik belirtece olan ihtiyaç da artmaktadır. Seretis ve arkadaşlarının çalışmasında NLO için eşik değer 2,5 ve üzeri alındığında tiroid papiller kanser grubu ile kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (74).

NLO'yu papiller tiroid kanserinde ilk kez değerlendiren Seretis ve arkadaşlarının çalışmasını baz alarak biz de çalışma grubumuzu kontrol grubumuzun NLO değerlerine göre 4 çeyreklik gruba ayırarak inceledik ancak çeyreklik gruplar arasında fark bulamadık; baz aldığımız çalışmada ise üçüncü ve dördüncü çeyreklik grupta NLO'nun anlamlı olarak yüksek olduğu ve sadece malign hastaları içerdiği ortaya konulmuştu.

Literatürde diferansiye tiroid kanserlerinde NLO'nun potansiyel bir tümör belirteci olup olamayacağı üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında spesifitesinin düşük olduğu, bunun da dışlama kriterlerimizde (aktif enfeksiyon, kortikostroid kullanımı, diğer maligniteler, histopatolojik tiroidit varlığı, hematolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar ya da otoimmün hastalıklar) de yer alan NLO'yu artıran diğer inflamatuvar durumlara bağlı olduğu söylenebilir. Bununla beraber NLO'nun rutin kan test sonuçlarında her zaman hazır olduğu, maliyeti artımadığı ve bu sebeple maliyet-etkin olduğu bilinmelidir. Daha klinik bir gözle bakacak olursak altta yatan malignensiden şüphelenilen durumlarda belirgin olarak artmış bir NLO şüphemizi artırabilir.

NLO'nun nodüler guatr nedeni ile takip edilen hastalarda malign hadiseyi ortaya koymaktaki rolü hakkında daha iyi fikir sahibi olabilmek için daha geniş örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmaya aldığımız hasta sayısı göz önüne alındığında NLO'nun diferansiye tiroid kanserinde bir tümör belirteci olarak kullanılamayacağını söylemek doğru olmayacaktır.

Özet olarak bizim çalışmamız NLO'nun diferansiye tiroid kanserlerini benign nodüler guatrdan ayırt etmekteki rolünü gösterememekle beraber bu konuda daha doğru bir karara varmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. NLO gibi maliyet-etkin bir yöntemin son dönemde artan tiroid kanser insidansını da göz önüne alırsak klinik olarak oldukça faydalı olabileceği görülmektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Olgularımızın % 69,7'si kadın (129/185), % 30,3'ü erkek (56/185) olup kadın/erkek oranı 2,3 idi.
2. Çalışmaya giren tüm olgulara bakıldığında cinsiyete göre NLO dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.
3. Tiroid papiller kanserli olgularda ortalama yaş  $52,3 \pm 10,8$ , tiroid folliküler kanserli olgularda  $53,74 \pm 15,8$ , tiroid nodüler guatrli olgularda  $52,34 \pm 10,7$  idi.
4. En genç olgu 29, en yaşlı olgu 84 yaşında idi.
5. Diferansiye tiroid kanserli olguların % 22,3'ünde (19/85) tümör multifokalitesi mevcut idi.
6. Diferansiye tiroid kanserli olguların % 9,4'ünde (8/85) cerrahi sınırdaki tümör mevcut idi.
7. Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarındaki olgular yaşlarına göre 5 gruba (20-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61 ve üzeri) ayrılarak incelendiğinde NLO'larına göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
8. Tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda tümör boyutu ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.
9. Tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda multifokalite ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi .
10. Tiroid papiller ve folliküler kanser grubunda cerrahi sınırdaki tümör varlığı ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.
11. Tiroid papiller ve folliküler kanser gruplarına ayrı ayrı bakıldığında tümör boyutunun 1 cm altında olması ile 1 cm ve üzerinde olması NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.
12. Çalışmaya alınan grupların NLO ortalamalarına bakıldığında tiroid papiller kanser grubu NLO ortalaması 2,43, tiroid folliküler kanser grubu 2,46, tiroid nodüler guatr grubunun 1,92, kontrol grubunun 1,78 olarak tesbit edilmiştir.

13. Tiroid papiller kanserli olgularda nötrofil lenfosit oranı (NLO) ortanca değeri 1,86 (en düşük 1, en yüksek 13,22), tiroid folliküler kanserde 2 (en düşük 0,78, en yüksek 16,2), tiroid nodüler guatrda 1,86 (en düşük 0,83, en yüksek 4), kontrol grubunda 1,76 (en düşük 0,77, en yüksek 3,22) idi.
14. Gruplar arasında NLO için istatistiksel fark görülmedi.



## 7. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society, Surveillance Research, 2015. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044512.pdf> (Accessed on August 01, 2016)
2. American Cancer Society: Thyroid Cancer. <http://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics> (Accessed on August 01, 2016)
3. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on August 01, 2016)
4. Puxeddu E, Filetti S. The 2009 American Thyroid Association Guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: progress on the road from consensus- to evidence-based practice. *Thyroid*. 2009; 19: 1167-214.
5. Coussens LM, Werb Z (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420, 860-7.
6. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surgical Oncol* 2005;91:181-4.
7. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010;13:170-6.
8. Shlomo Melmed & Kenneth S. Polonsky (2011). *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th edition.
9. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16 th Edition, New York: The McGraw Hill Companies, 2005. Ch 320, pp 2014-2126.
10. Miccoli P, Miccoli M, Antonelli A, Minuto MN. Clinicopathologic and molecular disease prognostication for papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9:1261-75.
11. Thyroid Cancer Risk in Areas of Ukraine and Belarus Affected by the Chernobyl Accident, P. Jacob, T. I. Bogdanova, E. Buglova, M. Chepurniy, Y. Demidchik, Y. Gavrilin, J. Kenigsberg, R. Meckbach, C. Schotola, S. Shinkarev, M. D. Tronko, A. Ulanovsky, S. Vavilov and L. Walsh, *Radiation Research* 165, 1-8 (2006).

12. Thyroid Cancer Patients Treated with 131I: Radiation Dose to Relatives After Discharge from the Hospital, Hervé Rémy, Jérémy Coulot, Isabelle Borget, Marcel Ricard, Nadine Guilabert, Frédéric Lavielle, Eve Camps, Eric Baudin, Jean Lumbroso, Sophie Leboulleux, and Martin Schlumberger. *Thyroid*. January 2012, 22(1): 59-63. doi:10.1089/thy.2010.0406.
13. Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, et al. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma, *Cancer Res* 2003;63:1454-1457.
14. RAS Mutations in Thyroid FNA Specimens Are Highly Predictive of Predominantly Low-Risk Follicular-Pattern Cancers, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98 Issue 5 - May 1, 2013, DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3396>.
15. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer, Yuri E. Nikiforov & Marina N. Nikiforova, *Nature Reviews Endocrinology* 7, 569-580 (October 2011) doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
16. Incidence and Clinical Characteristics of Thyroid Cancer in Prospective Series of Individuals with Cowden and Cowden-Like Syndrome Characterized by Germline PTEN, SDH, or KLLN Alterations, Joanne Ngeow, Jessica Mester, Lisa A. Rybicki, Ying Ni, Mira Milas, and Charis Eng, *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2011; 96(12): E2063–E2071.
17. Hashimoto's Thyroiditis Pathology and Risk for Thyroid Cancer, Papanodis R, *Thyroid*. 2014 Jul;24(7):1107-14. doi: 10.1089/thy.2013.0588. Epub 2014 Jun 5.
18. Incidental papillary carcinoma of thyroid in Graves' disease, *International Journal of Research in Medical Sciences*, Bhagya Lakshmi A et al. 2014 Feb;2(1):350-352.
19. Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. Cléro É, Doyon F, Chungue V, Rachédi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P, Dewailly E, Rubino C, de Vathaire F. *Thyroid*. 2012 Apr;22(4):422-9. doi: 10.1089/thy.2011.0173. Epub 2012 Jan 26.
20. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables, JA Sipos, EL Mazzaferri -*Clinical Oncology*, 2010 Aug; 22(6):395-404 - Elsevier.
21. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada, GH Daniels - *Thyroid*. 2011 Nov;21(11):1199-207.
22. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer, *Thyroid J* 2013;2:147-159.

23. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ceriani L, Anton Verburg F. Postsurgical thyroid remnant estimation by (99m) Tcperchnetate scintigraphy predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33:552-6.
24. Clinicopathologic Analysis of Fine Needle Aspiration Cytology of the Thyroid, *Acta Cytologica* 2003;47:727-732.
25. Papillary Thyroid Carcinoma Gauhar et al, *Thyroid Disorders Ther* 2014, 3:1.
26. Wada N, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg.* 2003;237(3):399–407.
27. American Thyroid Association Statement on Outpatient Thyroidectomy, Yeh for the American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force *Thyroid*. October 2013: 1193-1202.
28. Diffuse Sclerosing Variant Is a Major Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma in the Young, *Thyroid*. November 2009, 19(11): 1225-1231.
29. Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma, *Acta Cytologica* 2004;48.
30. Follicular thyroid carcinoma, Prognostic factors and the role of radioiodine, 22 JUL, 2002, DOI: 10.1002/cncr.10683.
31. Papillary and follicular thyroid cancer, Prognostic factors in 1.578 patients, Received: June 20, 2006; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90758-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90758-3).
32. Insular thyroid cancer, A population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival, 17 Jan 2012, DOI: 10.1002/cncr.26638.
33. The Impact of Age and Gender on Papillary Thyroid Cancer Survival Published Online: April 10, 2012, <http://press.endocrine.org/journal/jcem>.
34. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. Papaleontiou M, Haymart MR. *Curr Opin Oncol.* 2014 Jan; 26(1):1-7.
35. J. A. Sipos and E. L.Mazzaferrri, “Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables.” *Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 395-404, 2010.
36. Aboelnaga, E. M., & Ahmed, R. A. (2015). Difference between papillary and follicular thyroid carcinoma outcomes: an experience from Egyptian institution. *Cancer Biology & Medicine*, 12(1), 53–59.
37. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas Frequency, Pattern of Occurrence and Recurrence, and Optimal Strategy for Neck Dissection, *Journal List, Ann Surg*, v.237(3); Mar 2003, PMC1514312.

38. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis, *The American Journal of Surgery*, Volume 174, Issue 5, November 1997, Pages 474–476.
39. The role of surgery in the current management of differentiated thyroid cancer. Conzo G, Avenia N, Bellastella G, Candela G, de Bellis A, Esposito K, Pasquali D, Polistena A, Santini L, Sinisi AA. *Endocrine*. 2014 Apr 10.
40. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-analyses. Fang Y, Ding Y, Guo Q, Xing J, Long Y, Zong Z. *J Endocrinol Invest*. 2013 Nov;36(10):896-902. doi: 10.3275/8998. Epub 2013 May 30.
41. 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*. November 2009, 19(11): 1167-1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
42. Serum TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Nodular Thyroid Disease, April 1, 2012 *JCEM*.
43. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v214-v219.
44. Integrated PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management, *J Nucl Med* April 2006 vol. 47 no. 4 616-624.
45. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer, *J Nucl Med*. 2004 Jun;45(6):988-94.
46. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027262>.
47. Undetectable pre-ablation thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer: it is not always what it seems, *Arq Bras Endocrinol Metabol*.2013 Jun;57(4):300-6.
48. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer? Volume 85 Issue 1 | January 1, 2000., *JCEM*.
49. Patients With Differentiated Thyroid Cancer Who Underwent Radioiodine Thyroid Remnant Ablation With Low-Activity 131I After Either Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Therapy Withdrawal Showed the Same Outcome After a 10-Year Follow-up, Volume 98 Issue 7 | July 1, 2013.
50. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer, *Thyroid*, vol. 5, no. 1, pp. 25–28, 1995.



51. Clinical Usefulness of FDG PET in Differentiated Thyroid Cancer, *J Nucl Med.*2001;42:77-78
52. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer 24 Jun 2013, DOI: 10.3322/caac.21195.
53. Controversies in the management and followup of differentiated thyroid cancer: beyond the guidelines, *J Thyroid Res.*2012.
54. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5-PMid:218906511.
55. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology* 2011;24:44-52, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.165>, PMid:21455200.
56. Imran Bhatti, Oliver Peacock, Gareth Lloyd, Michael Larvin, Richard I. Hall, Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio, *The American Journal of Surgery*, Volume 200, Issue 2, August 2010, Pages 197-203, ISSN 0002-9610
57. Takeshi Azuma, Yukihide Matayoshi, Keiko Odani, Yohsuke Sato, Yujiro Sato, Yasushi Nagase, Masaya Oshi, Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio as an Independent Prognostic Marker for Patients With Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma, *Clinical Genitourinary Cancer*, Volume 11, Issue 3, September 2013, Pages 337-341, ISSN 1558-7673
58. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17:216–222.
59. McCourt M, Wang JH, Sookhai S, Redmond HP. Proinflammatory mediators stimulate neutrophil-directed angiogenesis. *Arch Surg* 1999;134:1325–1331.
60. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy* 2003;83:182–203.
61. Jabłońska E, Kiluk M, Markiewicz W, Piotrowski L, Grabowska Z, Jabłonski J. TNF-alpha, IL-6 and their soluble receptor serum levels and secretion by neutrophils in cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001;49:63–69.
62. Schaidler H, Oka M, Bogenrieder T, Nesbit M, Satyamoorthy K, Berking C, et al. Differential response of primary and metastatic melanomas to neutrophils attracted by IL-8. *Int J Cancer* 2003;103:335–343.
63. Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, Monea S, Whiting D, Marcus SG, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol* 2001;189:197–206.

64. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–220.
65. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–184.
66. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2007;246:806–814.
67. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55–60.
68. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2008;97:513–518.
69. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:15–23.
70. Sharma R, Zucknick M, London R, Kacevska M, Liddle C, Clarke SJ. Systemic inflammatory response predicts prognosis in patients with advanced-stage colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:331–337.
71. Sharma R, Hook J, Kumar M, Gabra H. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:251–256.
72. L.A. Niemeier, H. Kuffner Akatsu, C. Song, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma *Cancer*, 118 (2012), pp. 2069–2077
73. D.T. Hughes, M.R. Haymart, B.S. Miller, et al. The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years *Thyroid*, 21 (2011), pp. 231–236
74. Charalampos Seretis, Stavros Gourgiotis, George Gemenetzis, Fotios Seretis, Emmanuel Lagoudianakis, George Dimitrakopoulos, The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study, *The American Journal of Surgery*, Volume 205, Issue 6, June 2013, Pages 691-696, ISSN 0002-9610
75. Guo K, Wang Z. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Aug 15;7(9):5393-403.

76. J.A. Sipos, E.L. Mazzaferri, Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables, *Clinical Oncology*, Volume 22, Issue 6, August 2010, Pages 395-404, ISSN 0936-6555
77. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2013 Apr;107(5):493-7.
78. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, Ahn KH, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, Kim SS, Kim YK, Kim IJ. Association of the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec;30(4):494-501.

