

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PAPİLLER TİROİD KANSERİ HASTALARININ TANI,  
TAKİP VE PROGNOZUNDA SERUM SYNDECAN-1 DÜZEYİNİN KLİNİK  
ÖNEMİ

ARŞ. GÖR. DR. AYŞE AVCU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

KONYA-2024



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PAPİLLER TİROİD KANSERİ HASTALARININ TANI, TAKİP  
VE PROGNOZUNDA SERUM SYNDECAN-1 DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

ARŞ. GÖR. DR. AYŞE AVCU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA-2024

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım sayın hocam Prof.Dr.Mustafa KULAKSIZOĞLU'na ve İç Hastalıkları A.B.D Başkanı sayın hocam Prof.Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a, İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımları için bütün İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma, rotasyon eğitimlerim süresince destek veren Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Radyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamda benden yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç.Dr Melia KARAKÖSE'ye; Başkent Hastanesi Biyokimya Anabilimdalı Prof.Dr.Sevsen KULAKSIZOĞLU'na, tez sürecinde birlikte çalıştığım hocam Genel Cerrahi Dr.Öğr.Üyesi Alper VARMAN'a, klinik tecrübelerini benimle paylaşan ve tez hastası toplamamda benden yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji yandal uzmanlarım Uzm.Dr.Yusuf ÖZTÜRK, Uzm.Dr.Hülya KAYNAK ve Uzm.Dr.Esat ELBİSTAN'a, bu günlere gelmemde maddi, manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim şefkatini hissettiren ve her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama, her zaman yanımda olan kardeşlerime en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ayşe AVCU

KONYA-2024

## ÖZET

### Yeni Tanı Papiller Tiroid Kanseri Hastalarının Tanı, Takip ve Prognozunda Serum Syndecan-1 Düzeyinin Klinik Önemi

Dr. Ayşe AVCU, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

**Amaç:** Çalışmamızda papiller tiroid kanseri tanısı alan hastalarda, preoperatif ve postoperatif serum syndecan-1 düzeyinin çalışılması; yaş, cinsiyet, lenf nodu metazstaz varlığı, lenf nodu metastaz sayısı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal tutulum, evresi, risk düzeyi, en büyük tümör çapı, t3, t4, TSH, tirogloblin ve TGAB düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi ve gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile papiller tiroid kanseri olan hastalar arasında syndecan-1 düzeyinde anlamlı farklılık olup olmadığının değerlendirilerek syndecan-1'in papiller tiroid kanseri tanı, prognoz ve takibindeki klinik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, yeni tanı almış, 18-65 yaş aralığında, malignite öyküsü ve gebelik durumu bulunmayan papiller tiroid kanseri tanılı hastalar dahil edildi. Kontrol grubunda ise tiroid ultrasonografisi ile tiroid nodülü bulunmayan sağlıklı 18-65 yaş arası gönüllüler dahil edildi. İİAB sonucu malign ve malignite kuşkulu gelen hastalardan ameliyat öncesi ve patoloji sonucu papiller tiroid kanseri gelen hastalardan ameliyat sonrası ilk kontrollerinde serum örnekleri alındı. Tüm serum örneklerinde serum syndecan-1 düzeyi çalışıldı. Uygun istatistiksel analizler ile gruplar arasında syndecan-1 düzeyi karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket program kullanıldı ve  $p < 0,005$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** PTK'de ameliyat öncesinde serum SDC-1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p=0,002$ ). Pre-operatif syndecan düzeyi ile tümör boyutu arasında pozitif yönlü düşük derecede ( $p=0,041$ ), post-operatif syndecan düzeyi ile orta derecede korelasyon saptanırken ( $p=0,015$ ); hasta yaşı ile negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı ( $p=0,026$ ). ROC-curve analizinde, serum syndecan-1 düzeyinin PTK hastalarını tahmin etmede 7,805 ng/mL cut-off değeri için % 86,49 sensitiviteye ve %65,85

spesifisiteye sahip olduğu belirlendi. Pre-operatif ve post-operatif syndecan düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur( $p=0,017$ ). ATA orta ve yüksek riske sahip PTK hastalarında düşük riskli hastalara göre Serum SDC-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen bu istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Sonuç:** PTK’de tiroid nodülü bulunmayan sağlıklı popülasyona göre serum SDC-1 düzeyi artmakta olup PTK tanısını öngörmeye yardımcı bir biyobelirteç olabilir. PTK’de hastalık prognozu ve serum SDC-1 arasındaki ilişkinin orta ve yüksek risk grubunun da bulunduğu daha geniş popülasyonda kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Literatürde syndecan-1 ile yapılan çalışmalara bakıldığında farklı tümörlerde kötü prognostik faktörler açısından bazı çalışmalarda pozitif korelasyon saptanmış olup PTK’de syndecan-1 düzeyinin anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler: Papiller Tiroid Kanseri, Syndecan-1**

## ABSTRACT

### **Clinical Importance of Serum Syndecan-1 Level in the Diagnosis, Follow-up and Prognosis of Newly Diagnosed Papillary Thyroid Cancer Patients**

**Dr. Ayşe AVCU, Internal Medicine Specialization Thesis, Konya, 2024**

**Objective:** In our study, we investigated preoperative and postoperative serum syndecan-1 levels in patients diagnosed with papillary thyroid cancer; age, gender, presence of lymph node metastasis, number of lymph node metastasis, vascular invasion, perineural invasion, extrathyroidal involvement, stage, risk level, largest tumor diameter, t3, t4, TSH, The aim of this study was to investigate the relationship between thyroglobulin and TGAB levels and to determine the clinical significance of syndecan-1 in the diagnosis, prognosis and follow-up of papillary thyroid cancer by evaluating whether there was a significant difference in syndecan-1 levels between a control group of volunteers and patients with papillary thyroid cancer.

**Method:** Patients diagnosed with papillary thyroid cancer, aged between 18-65, who applied to Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic, were included in the study. In the control group, healthy volunteers aged 18-65 who did not have thyroid nodules by thyroid ultrasonography were included. Serum samples were taken before surgery from patients with malignant or suspicious malignancy results as a result of FNAB, and at the first postoperative check-up from patients with papillary thyroid cancer as a result of pathology. Serum syndecan-1 level was studied in all serum samples. Syndecan-1 level was compared between groups with appropriate statistical analysis. SPSS Windows version 22.0 package program was used for statistical analysis and  $p < 0.005$  was considered statistically significant.

**Results:** Preoperative serum SDC-1 levels in PTC were higher than in the control group ( $p = 0.002$ ). While a low positive correlation was found between pre-operative syndecan level and tumor size ( $p=0.041$ ), a moderate correlation was found with post-operative syndecan level ( $p=0.015$ ); A significant negative correlation was detected with

patient age ( $p = 0.026$ ). In ROC-curve analysis, it was determined that serum syndecan-1 level had 86.49% sensitivity and 65.85% specificity for a cut-off value of 7.805 ng/mL in predicting PTC patients. A significant difference was found between pre-operative and post-operative syndecan levels ( $p = 0.017$ ). Although serum SDC-1 levels were higher in PTC patients with medium and high risk of ATA compared to low-risk patients, this was not found to be statistically significant.

**Conclusion:** Serum SDC-1 level increases in PTC compared to the healthy population without thyroid nodules and may be a helpful biomarker in predicting the diagnosis of PTC. There is a need to comprehensively evaluate the relationship between disease prognosis and serum SDC-1 in PTC in a larger population, including intermediate and highrisk groups. When we look at the studies on syndecan-1 in the literature, a positive correlation has been found in some studies in terms of poor prognostic factors in different tumors, and more studies are needed to evaluate whether syndecan-1 level is significant in PTC.

**Key Words:** Papillary Thyroid Cancer, Syndecan-1

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
İÇİNDEKİLER.....	VII
TABLolar.....	VIII
ŞEKİLLER.....	IX
KISALTMALAR .....	X
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 TİROİD KANSERLERİ .....	2
2.1.1. Etiyoloji .....	2
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Sınıflandırma .....	5
2.1.4. Tanı .....	6
2.2. PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ .....	10
2.2.1 Papiller Tiroid Kanserde Prognostik Faktörler.....	10
2.2.2 Tedavi.....	16
2.3 SYNDECANLAR .....	27
2.3.1 Shed/soluble SDC-1.....	28
2.3.2 SDC-1 ve Kanseri .....	31
2.3.3 Syndecan-1 ve Tiroid Kanseri .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	36
3.2. KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	37
3.3. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME .....	37
3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ .....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

## TABLÖLAR

Tablo 1. 2018 Yılı İlk 10 Kanseri (Yaş Standardize Hız/ 100.000 kişide).....	5
Tablo 2. 2022 WHO Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflandırmasında Tiroid Bezi Tümörleri.....	6
Tablo 3. Kılavuzlara göre tiroid nodül risk değerlendirilmesi.....	7
Tablo 4. Bethesda 2017 sınıflandırması, malignite riskleri ve değerlendirilmesi .....	9
Tablo 5. Amerikan tiroid cemiyeti (ATA) Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması	19
Tablo 6. Risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları.....	24
Tablo 7. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi.....	25
Tablo 8. Total tiroidektomi yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış ya da Lobektomi Yapılmış hastalar için tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi .....	26
Tablo 9. Grupların Demografik Özelliklerinin ve Tiroid Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı.....	39
Tablo 10. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda Tümör ile İlgili Özelliklerin Dağılımı .....	41
Tablo 11. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Preoperatif ve Postoperatif Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda Risk Sınıflamasına Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	43
Tablo 13. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda Evreye Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 14. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda RAI Alma Durumuna Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	45
Tablo 15. Thyroglobulin Düzeyleri ile Diğer Sayısal Parametreler Arası İlişki .....	46
Tablo 16. Thyroglobulin Parametresinin ROC Analiz Tablosu .....	47

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Syndecan yapısı .....	27
Şekil 2. Sistemik inflamasyon sırasında heparanaz ve syndecan-1 etkileşimi, shed/soluble syndecan-1 oluşumu.....	30
Şekil 3. Syndecan Parametresinin Gruplar Arasında Dağılımı .....	40
Şekil 4. Preoperatif ve Postoperatif Syndecan Parametresinin Dağılımı .....	43
Şekil 5. Syndecan Parametresinin Papiller Tiroid Kanseri Tanısı İçin ROC Eğrisi .....	48

## **KISALTMALAR**

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control (Amerikan Ortak Kanser Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği)

ACR/EU-TİRADS: Amerikan Radyoloji Koleji / Avrupa Tiroid Cemiyeti Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi)

ATA: Amerikan Tiroid Cemiyeti

BRAF: B tipi Raf Kinaz

BT/CT: Bilgisayarlı Tomografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

DTK: Diferansiye Tiroid Kanseri

FTK: Folliküler Tiroid Karsinomu

TİİAB: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

MAPK: Mitojenle Etkileşen Protein Kinaz

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTK: Medüller Tiroid

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PET: Positron Emülsiyon Tomografisi

PTK: Papiller Tiroid Kanseri

RAİ: Radyoaktif İyot

RT: Radyoterapi

SDC: Syndecan

SDC-1: Syndecan 1

SLND: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz

Tg: Tiroglobulin

TgAB: Anti-Tiroglobulin Antikoru

TGF- $\beta$ : Transforming Growth Faktörü Beta

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TTx: Total Tiroidektomi

US: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör

# 1.GİRİŞ

Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (US) ve US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yaygın kullanımı nedeniyle tiroid kanseri insidansı son yıllarda artış göstermiştir (Jung et al., 2022). Tiroid kanseri yeni teşhis edilen tüm kanserlerin yaklaşık %3,8 'ini oluşturan en sık görülen endokrin malignitedir (Siegel et al., 2023). Yeni ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır. PTK erken bölgesel lenf metastazı ile karakterizedir, ancak 10 yıllık göreceli sağkalım oranı ile iyi prognoza sahiptir. PTK yavaş büyümesine, iyi farklılaşmasına ve yavaş bir klinik seyri olmasına rağmen, PTK'li hastalarda nüks nadir değildir (Liu et al., 2015). Artmış nüks riski nedeniyle PTK'de tanı, prognoz ve takipte yardımcı olacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Syndecan-1 (CD138), transmembran proteoglikan ailesinin kurucu üyesidir. Syndecan-1, kanser kök hücre fonksiyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre adezyonu, göç ve invazyon, tümör anjiyogenezi ve tümör stromasındaki lökosit fonksiyonu gibi çeşitli süreçleri etkiler (Couchman, 2021; Sheta & Götte, 2021). Tiroid kanserlerinde epitelyal Syndecan-1 ekspresyonundaki artışın invazyon gibi agresif özelliklere sahip olma ve dediferansiyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca stromal Syndecan-1 ekspresyonunun kötü diferansiye kanserlerde arttığı gözlemlenmiştir. Tiroid kanseri ile yapılan bu immünohistokimyasal çalışmalarda stromal ve epitelyal Syndecan-1 ekspresyonu çalışılmıştır (Bologna-Molina et al., 2010; Mitselou et al., 2007).

Daha önce syndecan-1 ile yapılan çalışmalarda syndecan-1 ve çeşitli maligniteler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada yeni tanı papiller tiroid kanseri hastalarında serum Syndecan-1 düzeyinin tanı, prognoz ve takipte nüksü öngörülebilmedeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Ultrasonografi (US) ve US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yaygın kullanımı nedeniyle tiroid kanserlerinin tespiti kolaylaşmış ve insidansı son yıllarda artış göstermiştir.

#### 2.1.1. Etiyoloji

Tiroid kanseri nedeni tam anlaşılamamakla birlikte çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Kötü differansiye tiroid kanserlerinde iyot yetersizliğinden bahsedilmekte iken; medüller tiroid kanserinde genetiğin etkili olduğu kabul edilmektedir.

Hücrel onkogenler ve tümör süpressör genlerin de benign-malign nodül gelişimi üzerine etkili olduğu düşünülmekte ve bunlara yönelik çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda moleküler patogenezin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olup mutasyon, anormal gen metilasyonu gibi sinyal yollarındaki genetik ve epigenetik değişiklikler saptanmıştır. Tiroid kanserinin moleküler patogenezinin merkezinde MAPK, PI3K–AKT, nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), WNT– $\beta$ -catenin, hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) and thyroid-stimulating hormone (TSH)–TSH receptor (TSHR) yolları da dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarının kontrolsüz aktivitesi yer almaktadır.(2) İyi differansiye tiroid kanserleri (PTC ve FTC) genellikle BRAF veya RAS kaynaklıdır. BRAF kaynaklı olaylar BRAFp.V600E mutasyonlarının yanı sıra ALK, BRAF, RET, NTRK 1/3 ve MET gen füzyonlarını içerir (Christofer Juhlin et al., 2023).

Çocukluk ve ergenlik döneminde uygulanan eksternal radyasyon tiroid kanser gelişimini arttırdığı kanıtlanmış risk faktörüdür. Düşük ve orta dozda iyonize radyasyona maruz kalmanın yetişkin çağda bile tiroid papiller mikrokarsinom gelişmesi açısından risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (Albi et al., 2017).

Differansiye tiroid kanserlerinin çoğunluğu sporadik olmasına rağmen kalıtsal senromların bir parçası olarak ailesel kalıtım gösterebilir. Tiroid kanseri riskini arttıran diğer bir durum aile hikayesidir. Ailede iki veya daha fazla kişi etkilenmişse kalıtsal olma olasılığı artar. Ailevi non-medüller tiroid kanserleri Gardner, Cowden, Carney kompleksi tip 1, Werner sendromu, McCune-albright sendromu gibi ailesel kanserlerin bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir. Yapılan bazı araştırmalarda sporadik vakalara kıyasla daha yüksek oranda multisentrik tümör, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve lokal invazyon bildirilmiştir (Moses et al., 2011).

Artmış TSH'a neden olan uzun süreli iyot eksikliğinin tiroid kanser gelişiminde etkili olduğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. İyot eksikliği olan bölgelerde foliküler ve papiller kanser sıklık oranları tersine dönerken iyot profilaksisi sonrası TSH azalması ile birlikte papiller tiroid karsinom görülme yüzdesi artarak oran eski haline dönmektedir (Pellegriti et al., 2013).

Otoimmün tiroidit (hasimoto hastalığı) hem TSH düzeylerini artırarak hem de proinflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin artışı ile tümör oluşumunu artırabileceği gösterilmiştir. Otoimmün tiroiditli hastalarda PTK gelişimi serum TSH ile ilişkili olarak bulunmuştur, antitiroid antikörlerin varlığıyla ilişkili değildir (Pellegriti et al., 2013).

Soliter veya multiple tiroid nodülüne sahip olmanın kanser gelişiminde risk oluşturması ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bazı çalışmalar multiple nodüler guatrda malignite riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak son kılavuzlarda soliter veya multiple tiroid nodülünün aynı malignite riskine sahip olduğu belirtilmiştir (Pellegriti et al., 2013).

Obezite ve çeşitli kanser türleri arasında kanser gelişme riski ve artmış mortalite açısından korelasyon olduğu gösterilmiştir. Obez hastalarda altta yatan

insülin direnci ve hiperinsülineminin tiroid kanseri için bir risk faktörü olabileceği düşünülmekle birlikte tiroid üzerinde spesifik bir etkinin mevcut olup olmadığı ve bunun altında yatan mekanizmanın ne olduğu bilinmemektedir (Pellegriti et al., 2013).

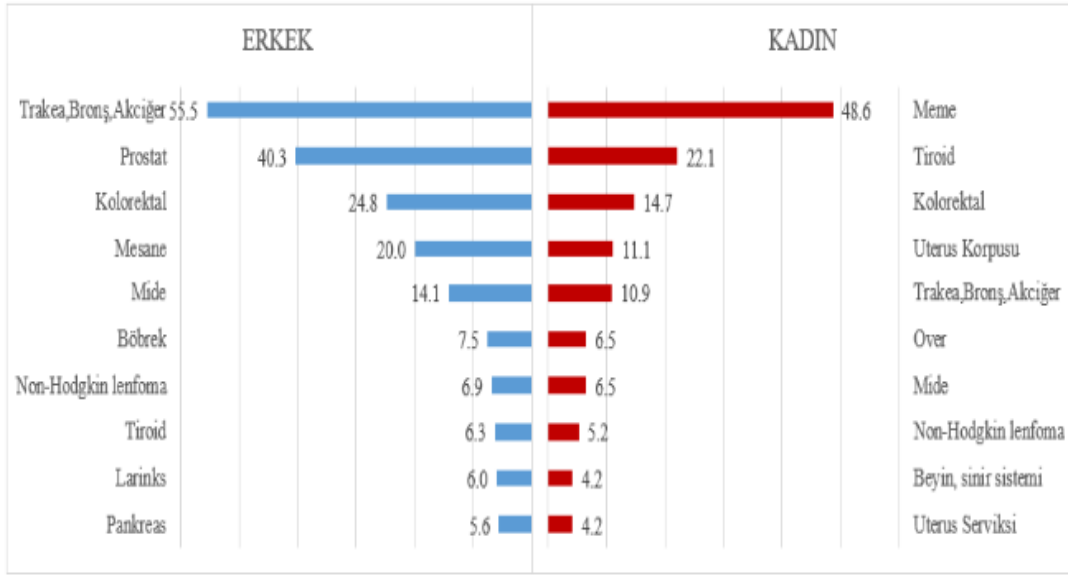
### **2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Dünya çapında yapılan GLOBOCAN 2022 verilerine göre 821.000'den fazla vakayla tiroid kanseri, genel görülme sıklığı açısından yedinci, kadınlarda ise beşinci en sık görülen kanserdir. Kanserden kaynaklı ölüm oranı, görülme sıklığından çok daha düşüktür; 2022'de her iki cinsiyet için tahmini 44.000 ölümle 24. sırada yer almaktadır (Bray et al., 2024).

Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2018 yılı verilerine göre tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanser iken erkeklerde sekizinci sıradadır (Tablo 1). Benzer şekilde diğer ülkelerde de kadınlarda tiroid kanseri görülme sıklığı erkeklerden fazla olup dünyanın birçok bölgesinde tiroid kanser insidansı belirgin bir şekilde artış göstermektedir. Kanser insidansındaki yüksekliğin hastalık sıklığının artışı nedeni olmayıp, artmış tanı ve kayıt başarısı nedeniyle olabileceğine dikkat çekilmiştir (TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018, 2018).

Yeni ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır. Genellikle hastaların yaşamının üçüncü ila beşinci dekatlarında saptanır ve ortalama yaş 40'tır. PTK insidansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (Haddad et al., 2018).

**Tablo 1. 2018 Yılı İlk 10 Kanser (Yaşa Standardize Hız/ 100.000 kişide)**  
(TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018, 2018).



### 2.1.3. Sınıflandırma

2022 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflandırmasında; tiroid bezi kanserleri köken aldığı hücreye, patolojik veya moleküler özelliklerine ve biyolojik davranışına göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2). Tiroid kanserlerinin çoğunluğu foliküler epitel hücrelerinden kaynaklanırken, bir kısmı da kalsitonin salgılayan C hücrelerinden kaynaklanır. Tiroid foliküler epitel hücrelerinden papiller, foliküler ve az differansiye tiroid kanserleri; Parafoliküler C hücrelerinden medüller tiroid kanserleri köken almaktadır (Jung et al., 2022).

**Tablo 2. 2022 WHO Endokrin ve Nöroendokrin Tümör Sınıflandırmasında Tiroid Bezi Tümörleri (Christofer Juhlin et al., 2023).**

<b>Gelişimsel Bozukluklar</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tiroglossal Duktus Kisti</li><li>2. Diğer Konjenital Tiroid Anormallikleri</li></ol>	<b>Tiroid C-Hücre Kaynaklı Karsinom</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Medüller Tiroid Karsinomu</li></ol>
<b>Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplazmlar</b> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Benign Tümörler</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı</li><li>b. Foliküler Adenom</li><li>c. Papiller Yapı Gösteren Foliküler Adenom</li><li>d. Tiroidin Onkositik Adenom</li></ol></li><li><b>2. Düşük Riskli Neoplazmlar</b><ol style="list-style-type: none"><li>a. Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı</li><li>b. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri</li><li>c. Hiyalinizasyon Gösteren Trabeküler Tümör</li></ol></li><li><b>3. Malign Tümörler</b><ol style="list-style-type: none"><li>Aa. Foliküler Tiroid Karsinomu</li><li>b. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Variant</li><li>c. Papiller Tiroid Karsinomu</li><li>d. Onkositik Karsinom</li><li>e. Foliküler Yüksek Evre (Dereceli) Karsinomlar<ul style="list-style-type: none"><li>- Diferansiye Yüksek Evre (Dereceli) Tiroid Karsinomu</li><li>- Az Diferansiye Tiroid Karsinomu</li></ul></li><li>f. Anaplastik Karsinom</li></ol></li></ol>	<b>Miks Medüller ve Foliküler Hücre Kaynaklı Karsinomlar</b> <b>Tiroidin Tükruk Bezi Tipi Karsinomları</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Mukoepidermoid Karsinom</li><li>2. Tükruk Bezi Tipi Sekretuar Karsinom</li></ol> <b>Belirsiz Histogenezli Tiroid Tümörleri</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Eosinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom</li><li>2. Kribriform Morular Tiroid Karsinomu</li></ol> <b>Tiroid içinde timik tümörler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Timomalar</li><li>2. Timus Benzeri Elementleri Olan İgisi Epitelyal Tümör</li><li>3. Timik Karsinomlar</li></ol> <b>Embriyonel Tiroid Tümörleri</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tiroblastoma</li></ol>

Papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK) ve hürtle hücreli kanser foliküler hücrelerden üretilir; bu nedenle differansiye tiroid kanseri olarak adlandırılır ve tüm tiroid malignitelerinin %90'ından fazlasını oluştururlar. Diferansiye tiroid kanserlerinin büyük bir kısmı cerrahi, seçilen vakalarda radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) ve tiroid stimüle edici hormon baskılayıcı tedavi dahil olmak üzere standart tedavi yaklaşımlarından sonra iyi prognoza sahiptir (J. Liu et al., 2019).

#### **2.1.4. Tanı**

Hastaların çoğu asemptomatik olup tiroid kanserleri genellikle ele gelen tiroid nodülü ile ortaya çıkmakta ve palpasyonla nodül tespiti tiroid kanseri teşhislerinin yaklaşık % 30-40'lık kısmını oluşturmaktadır. Tiroid ile ilgisi olmayan görüntülemeler (örneğin

karotis ve boyun ultrasonografisi, omurga ve göğsün kesitsel görüntülemeleri); ele gelen tiroid nodülleri olmayan hipertiroidi veya hipotiroidi olan hastalarda tiroid ultrasonları; bilinen tiroid nodülleri olan hastalarda seri ultrason görüntülemesi; ve iyi huylu olduğu düşünülen hastalık nedeniyle yapılan ameliyattan sonra tiroid dokusunun histopatolojik incelemesinde malign hücre tespit edilmesi kanser tanısında önemli bir yer tutmaktadır (Chen et al., 2023).

Fizik muayene benign ve malign nodül ayırımında nadiren yardımcı olmakla birlikte nodülün sert ve düzensiz şekilde olması, dokulara fikse olması, nodül çapında hızlı büyüme olması, ele gelen lenf nodlarının olması, stridor, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi nodül basısına bağlı semptomlar olması malignite açısından şüphe uyandırmalıdır (Little, 2006). Tiroid nodülünün malignite riskini belirlemede en önemli tanısal yöntem US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisidir. US raporu nodülleri tanımlamalı ve risk kategorizasyonu görüntüleme sistemlerine göre raporlanmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin tablo olarak düzenlemiş olduğu kılavuzlara göre tiroid nodülü risk değerlendirmesi Tablo 3'te gösterilmiştir. Türkiye'de kullanılmakta olan sistem EU-TIRADS'dır. Tiroid nodüllerinin ultrasonografik karakterlerine göre malign belirteçleri olması halinde İİAB ile benign malign ayırımının yapılması gerekmektedir.

**Tablo 3. Kılavuzlara göre tiroid nodül risk değerlendirmesi** (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)

Risk Skorları	AACE/ACE/AME	ATA	EU-TIRADS	K-TIRADS
Şüpheli US bulguları	Belirgin hipoeojenite Spiküle/lobule kenarlar Mikrokalsifikasyon Uzunluğu genişliğinden fazla Tiroid dışı uzanım Patolojik lenf nodu	Düzensiz kenarlar(infiltratif veya mikrolobule) Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Kesintili kenar kalsifikasyonları Tiroid dışı yayılım	Oval olmayan şekil Düzensiz kenarlar Mikrokalsifikasyonlar Belirgin hipoeojenite	Mikrokalsifikasyonlar Uzunluğu genişliğinden fazla Spiküle veya mikrolobule kenarlar

Solid ve/veya solid komponenti bulunan  $\geq 1$  cm tiroid nodülünde; mikro/makro kalsifikasyon, belirgin hipoekojenite, spiküle/mikrolobüle kontur, anteroposterior çapın transvers çapdan büyük olması, ekstratiroidal uzanım gibi malignite için yüksek riskli ultrasonografik bulgular varsa İİAB yapılıır. Tamamı kistik ve/veya kuyruklu yıldız artefaktı bulunan ekojenik kolloid içeren kistik nodüller benignedir ve TİİAB gerektirmez. Amerikan Radyoloji Birliği – ACR'nin yayınladığı TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) ultrasonografi paternlerini puanlayan bir sistemdir ve bu kılavuzda TIRADS 4 ve 5 lezyonlardan mutlaka TİİAB yapılıır. Ailesinde tiroid kanseri öyküsü olan kişilerde nodül saptandığında; Birinci derece akrabalarında tiroid kanseri bulunan kişilerde tiroid kanseri görülme olasılığının 4-10 kat arttığı bildirilmiştir. Bu hastalarda tiroid nodülü örnekleme kriterlere bakılmadan yapılmalıdır.

Klinik olarak tiroid kanseri için yüksek risk grubunda olanlarda; çocukluk ve adölesan çağında boyuna radyasyon alanlar, PET incelemesinde aktif, insidental nodül saptananlar, 15 yaştan küçük ve 45 yaştan büyük erkekler, tiroid kanseri tanısı ile lobektomi yapılanlar, tiroidektomi yapılmış ve kalsitonin seviyesi yüksek olanlar, tiroid kanseri ile birliktelik gösteren Familiyal Adenomatosis Poliposis, Carney Kompleksi, Cowden Sendromu ve Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) Tip-2 varlığında; boyutu  $>5$ mm olan şüpheli nodüllerde mutlaka biyopsi yapılmalıdır Tiroid glandında ani, hızlı büyüme olan ve klinik olarak anaplastik karsinom, lenfoma veya metastaz düşünülen durumlarda TİİAB yapılıır (Baloch et al., 2008; Haugen et al., 2016).

Tiroid biyopsi örneklerinin kategorize edildiği bethesda sistemi altı kategoriden oluşur ve literatür taramasına ve uzman görüşüne dayalı olarak her kategorideki kanser riski tahminini sağlar (Tablo 4). Bu kategoriler tanısız olmayan/yetersiz; benign; önemi belirlenmeyen atipi/önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (AUS/FLUS); foliküler neoplazm/foliküler neoplazm için şüpheli (FN/SFN), aynı zamanda Hürthle hücreli neoplazm/Hürthle hücreli neoplazm için şüpheli tanısını da kapsayan bir kategori; malignite açısından şüpheli (SUSP) ve malign.İİAB sonucu malign, malignite şüpheli, foliküler neoplazm/foliküler neoplazm için şüpheli (FN/SFN), Hürthle hücreli neoplazm/Hürthle hücreli neoplazm için şüpheli gelmesi

halinde ameliyat önerilmelidir. Önemi belirlenmeyen atipi/önemi belirlenemeyen foliküler lezyon (AUS/FLUS) gelmesi halinde İİAB tekrarı önerilmelidir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

**Tablo 4. Bethesda 2017 sınıflandırması, malignite riskleri ve değerlendirilmesi** (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)

Bethesda kategori	Sitopatoloji	Malignite riski Kanser = NIFTP Kanser # NIFTP	Değerlendirme
1	Tanısal değil	%5-10 %5-10	TİİAB tekrarla
2	Benign	%0-3 %0-3	Klinik ve US takip
3	Önemi bilinmeyen atipi veya Önemi Bilinmeyen Foliküler Lezyon	%6-18 %10-30	TİİAB tekrarı, moleküler test veya tanısal lobektomi
4	Foliküler neoplazi veya Foliküler Neoplazi Şüphesi	% 10-40 % 25-40	Moleküler test veya Tanısal lobektomi
5	Malignite Şüphesi	% 45-60 % 50-75	Total tiroidektomi veya Lobektomi
6	Malign	%94-96 %97-99	Total tiroidektomi veya lobektomi

Tiroid ultrasonunda patolojik görünüm olmaksızın servikal lenf nodu metastazı ile tanı konulan tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %20'sidir. Bu durumda total tiroidektomiye ek olarak boyun diseksiyonu gerekeceğinden, ameliyattan önce servikal lenf nodu metastazının gösterilmesi için şüpheli servikal lenf nodlarının ince iğne aspirasyon biyopsisi ve/veya tirogloblin (Tg) yıkama yapılmalıdır. Şüpheli Lenf nodu özellikleri; büyümüş lenf nodları, yağlı hilus kaybı, yuvarlak konfigürasyon, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar, hiperekojenite, periferik veya diffüz vaskülaritedir. İnvaziv tümörler, ilerleyici disfaji, solunum sıkıntısı, hemoptizi, hızlı tümör büyümesi, belirgin ses değişikliği veya vokal kord paralizi bulgusu ve hava yolu veya boyun yapılarına kitle fiksasyonu gibi karakteristik belirti ve semptomlarla ilişkili olabilir. Primer tümörün, özellikle arka kapsüler yayılımla birlikte ekstratiroidal yayılım ve mediastene yayılım şüphesi varsa hastalarda US'ye ek olarak intravenöz (IV) kontrastlı kesitsel görüntüleme çalışmalarının (BT, MRI) ameliyat öncesi kullanılması önerilir.

Tiroid kanseri şüphesi olan hastalarda laboratuvar testleri değerlendirmesinde serum TSH düzeyi tiroid fonksiyon bozukluğunu dışlamak için ölçülür. Düşük TSH düzeyi hiperfonksiyone veya sıcak nodüle işaret edebilir ve sintigrafi ile değerlendirilmesi gerekir. Hiperfonksiyone ve sıcak nodüller düşük malignite riskine sahipken; sintigrafide soğuk nodül görülmesi artmış malignite riski ile ilişkilidir. Serum kalsitoni düzeyi ise ailede medüller tiroid kanseri olan veya MEN (multiple endokrin neoplazi) komponenti olarak tiroid malignitesi düşünülen hastalar değerlendirilirken kullanılır.

## **2.2. PAPİLLER TİROİD KANSERLERİ**

Yeni ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır. Genellikle hastaların yaşamının üçüncü ila beşinci dekatlarında saptanır ve ortalama yaş 40'tır. PTK insidansı yaşla birlikte artar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (Haddad et al., 2018). PTK erken bölgesel lenf metastazı ile karakterizedir, ancak 10 yıllık göreceli sağkalım oranı ile iyi prognoza sahiptir (Grant, 2015). PTK yavaş büyümesine, iyi farklılaşmasına ve yavaş bir klinik seyri olmasına rağmen, PTK'li hastalarda nüks nadir değildir (F. Liu et al., 2015).

### **2.2.1 Papiller Tiroid Kanserinde Prognonostik Faktörler**

#### **Yaş ve Cinsiyet**

Papiller tiroid kanserinde hasta yaşı prognozu öngörmede önemli bir faktördür. Çeşitli sınıflandırma sistemleri yüksek riskli ve düşük riskli hastalar arasında ayırım yapabilmek için yaşı önemli bir faktör olarak benimsemiştir. Tiroid kanseri mortalitesi ilerleyen yaş ile birlikte artarken; rekürrens oranları 30 yaş altında ve 60

yaş sonrasında yüksektir. Papiller tiroid kanseri kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkeklerde prognoz daha kötü seyretmektedir (Ito & Miyauchi, 2012).

## **Aile Öyküsü**

PTK ailesel adenomatöz polipozis, Gardner sendromu ve Cowden hastalığı gibi kalıtsal hastalıklarla ilişkili olması haricinde genellikle sporadik olarak meydana gelmektedir. Birinci derece akrabasında diferansiye tiroid kanseri bulunan bireylerde kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak ailesel PTK'nin sporadik PTK'den önemli ölçüde daha kötü bir seyir gösterdiğine veya tedavi stratejisinin değiştirilmesi gerektiğine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Ailesel PTK'nin multisentrik olma olasılığı yüksek olduğundan tiroide nüks oranı, sporadik lezyonları olan hastalara göre daha fazladır. Bu nedenle ailesel PTK hastalarında karsinom evresine bakılmaksızın total tiroidektomi önerilmektedir (Ito & Miyauchi, 2012).

## **Tümör Boyutu**

Papiller tiroid kanserinde tümör boyutu arttıkça ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve mortalite artmakta olup tümör evrelemesinde yüksek riskli hastaları ayırt etmede kullanılan bir faktördür. Japonya'da yapılan, yüksek risk faktörü olmayan ve tümör boyutu 1 cm'den küçük (mikrokarsinom) olan hastaların gözlemsel olarak takip edildiği bir çalışmada hastaların sadece %7'sinde 5 yıl içinde boyut artışı olduğunu ve bu boyut artışına bağlı veya boyut artışı sonrası ameliyattan sonra hastalarda nüks ve ölüm görülmediği gösterilmiştir. Yine aynı merkezden alınan verilere bakıldığında tümör boyutu 3 cm'den büyük olan N0 veya N1a PTC hastalarının 10 yıllık lenf nodu nüks oranları, 3 cm veya daha küçük tümörlere sahip olanlara göre %13 oranında daha yüksek bulunmuştur (Ito & Miyauchi, 2012).

## **Ekstratiroidal Yayılım**

Papiller tiroid kanserinde ekstratiroidal yayılım kötü prognostik faktör olup daha yakın takip ve agresif tedavi gerektirir.2010 yılında Fukushima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada papiller tiroid kanserinde ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazının prognostik değerlerinin tümör boyutuna göre değiştiği belirtilmektedir.Ekstratiroid yayılımının prognostik önemi, 3 cm veya daha küçük PTK için lenf nodu metastazından (N1b) daha azken; 3 cm'den büyük PTK'de bu durum tam tersi olarak bulunmuştur (Fukushima et al., 2010). Ekstratiroidal yayılım intraoperatif bulgulara göre değerlendirildiğinde; rekürren laringeal sinir, özofagus, trakea, sternohyoid kas, karotid arter ve mediastinal damarlara uzanımın olması özellikle büyük tümörü olanlarda, daha kötü prognozu göstermektedir (Ito & Miyauchi, 2012).

## **Lenf Nodu Metastazı**

Bölgesel lenf nodu metastazının varlığı kötü prognoz ile ilişkili olup 2009 yılında İto ve arkadaşlarının 621 hasta N1b, 4297 hasta N0, 125 hasta N1a'dan oluşan hasta gurubu ele alınarak yaptığı çalışmada hastaliksız sağ kalım ve nedene özgü sağ kalım değerlendirilmiş N1a ve N1b grubunda N0 prognoz daha kötü bulunmuştur.N1b hastalarından 3cm'den büyük metastazları olan, ekstranodal yayılım göstren, 5 veya daha fazla klinik olarak belirgin metastazı olan hasta alt grubunun hastaliksız sağ kalım ve nedene özgü sağ kalım üzerine etkisi incelendiğinde yüksek riskli kabul edilmesi dikkatli cerrahi tedavi ve postoperatif takip önerilmiştir (Ito & Miyauchi, 2012).

## Uzak Organ Metastazı

PTK genellikle iyi prognoz göstermesine rağmen yalnızca bölgesel lenf nodlarına değil aynı zamanda akciğer, kemik ve beyin gibi uzak organlara da metastaz yapabilir. Uzak metastaz ilk tiroidektomi sırasında veya takip sırasında ortaya çıkabilir. Ameliyat sırasında uzak metastaz, CT taraması ve PET-CT gibi görüntüleme çalışmaları ile ayrıca ameliyat sonrası radyoaktif iyot (RAI) ablasyonu veya tüm vücut taramasında da tespit edilebilmektedir (Ito & Miyauchi, 2012). Agresif histolojik paternler ve kemik, beyin ve çoklu organ metastazları erken mortalite (10 yıl içinde) ile ilişkilidir. Uzak metastatik yayılımı kontrol altına almak için tekrarlayan radyoaktif iyot tedavisi gerekmekte ve uygulanan <sup>131</sup>I'in kümülatif etkisiyle hem solid tümör hem de lösemi gelişme riski artarak sekonder primer kanser gelişimi açısından yakın takip gerekmektedir. Ortalama 10 yıllık takip sonrasında uzak metastaz saptanan PTK'nin hastalığa bağlı mortalite oranı %70 olarak saptanmıştır (Lin et al., 2015).

## Histolojik Alt Tip

Papiller tiroid kanserinin 10'dan fazla mikroskobik varyantı tespit edilmiştir; bunlardan başlıcaları foliküler varyant PTK, enkapsüle varyant PTK, papiller mikrokarsinom, kolumnar hücreli varyant PTK, onkositik varyant PTK, diffüz sklerozan, tall cell, kribriform, hobnail, fibromatosis, clear cell, wartin benzeri ve iğsi hücreli varyant PTK'dır. Bazıları daha agresif tümör davranışıyla ilişkilidir.

Tall cell varyant papiller kanserlerin %10'unu oluşturur. Tümör boyutu genellikle büyüktür (6 cm), ekstratiroidal uzanım gösterir ve kalsik tip papiller kansere göre daha sık mitotoik aktivite ve vasküler invazyon gösterir. Daha çok ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. 10 yıllık sağkalım oranı %75'tir (Nath & Erickson, 2018). Diffüz skleroz varyant tüm papiller kanserlerin yaklaşık %3'ünü temsil eder. En sık çocukları ve genç yetişkinleri etkiler, başvuru sırasında neredeyse %100'ünde bölgesel lenf nodu tutulumu mevcuttur. Çoğunlukla ekstrakapsüler yayılım, uzak metastaz ve rekürrens

gösterirler. Solid varyant en sık çocuklarda görülmekle birlikte sadece lenfatik değil vasküler invazyona da eğilimi vardır (Nath & Erickson, 2018). ATA risk sınıflamasında agresif varyantların varlığı orta düzeyde nüks riski grubunda yer alır (Haugen et al., 2016).

## **Vasküler İnvazyon**

Vasküler invazyon varlığının tanı anında daha agresif hastalı ve yüksek tümör nüks insidansı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur bu nedenle yakın postoperatif takip gerekmektedir (Gardner et al., 2000).

## **BRAF (B TİPİ RAF KİNAZ) Mutasyonu**

BRAF, çeşitli insan malignitelerinde tespit edilen; hücre çoğalması, apoptoz ve tümör gelişiminde önemli MAPK yolunda güçlü bir aktivatördür. BRAF mutasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir. Liu ve ark. tarafından BRAF mutasyonu ile PTC'de patolojik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan meta-analizde 14.170 PTC hastasını içeren toplam 69 çalışma incelenmiş olup sonuçlar, *BRAF*<sup>V600E</sup> mutasyonunun ekstrasitroidal yayılım, ileri TNM evresi, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Meta-analiz, *BRAF*<sup>V600E</sup> mutasyonunun papiller tiroid karsinomu için prognostik ve tanısal bilgiler sağlayacağını ortaya koymuştur (X. Liu et al., 2014).

## **TERT (Telomeraz Revers Transkriptaz) Mutasyonu**

TERT telomeraz aktivitesini kontrol ederek malign hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını engeller. Rekürrens ve tümöre bağlı ölüm riskini artırdığı görülen BRAF

dışındaki iki mutasyon TP53 ve TERT mutasyonlarıdır. TP53 mutasyonlarının çoğunlukla az farklılaşmış ve anaplastik tiroid kanserlerinde meydana geldiği bilinmektedir. TERT mutasyonları, BRAF mutasyonu taşıyan PTK'de daha sık bulundu ve aynı tümör içindeki TERT ve BRAF mutasyonunun kombinasyonu, yapısal hastalığın tekrarlaması açısından yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (Haugen et al., 2016).

### **Serum Tirogloblin Düzeyi ve Anti-tirogloblin Antikor Düzeyi**

Total tiroidektomi sonrası serum tirogloblin düzeyinin yüksekliği rekürrens ile ilişkilidir. Anti-tirogloblin antikor negatif yüksesk riskli hastalarda RAİ tedavisi öncesi serum Tg düzeyinin 1 ng/ml altında olması iyi prognostik göstergedir (Tian et al., 2019). Tsushima ve ark. tarafından yapılan TgAb pozitif PTK hastalarında total tiroidektomi öncesi ve sonrası serum TgAb seviyelerindeki değişikliğin öneminin değerlendirildiği çalışmada ameliyat sonrası serumTgAb düzeylerinin %50'den daha az oranda azaldığı veya artığı hasta grubunda nüks ve ölüm görülürken; %50'den fazla azalma elde edilen grupta nüksüz sağ kalım elde edilmiştir. Mevcut sonuçlar gösteriyor ki total tiroidektomi takiben TgAb seviyesindeki değişiklikler PTK hastalarında önemli prognostik faktör olabileceğidir (Tsushima et al., 2013).

## 2.2.2 Tedavi

Papiller tiroid kanserinde tedavi basamaklarına bakıldığında; cerrahi, yüksek riskli olgularda radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve tiroid hormon süpresyon tedavisinden oluşmaktadır.

Diferansiye tiroid kanserleri için standart radyoaktif iyot (RAI) tedavisi hastaların %5-22'sinde etkili olmadığından spesifik olarak tiroid kanserinde bulunan anormal sinyal yollarını hedef alan küçük moleküller geliştirilmiştir. Tirozin kinaz reseptörünün katalitik aktivitesini inhibe eden ve antiproliferatif etki oluşturan ilaçların (Lenvatinib, Vandetanib, Sorafenib, Cabozantinib gibi) kullanıma girmesi RAI dirençli DTK'de sistemik tedaviye yeni bir boyut kazandırmıştır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Stereotaktik radyasyon ve termal ablasyon tekli uzak metastazlarda özellikle lokal komplikasyon riski yüksek ise cerrahiye karşı iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir ancak DTK'de kullanımları konusunda tecrübe kısıtlıdır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

### 2.2.2.1 Cerrahi

Cerrahi tedavinin amacı, tümör dokusunun ve genellikle tiroid dokusunun tamamını çıkararak, boyun bölgesinde metastatik lenf nodu bırakmayarak, yumuşak doku invazyonu düşünülen durumlarda cerrahi sınırdaki tümör dokusu bırakmayarak kür sağlamak, nüks ve mortaliteyi azaltmaktır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Tiroid kanseri cerrahisi çok yönlü tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. Operasyonun tedavi stratejisi ve takip planıyla uyumlu olması gerekir. Yüksek riskli hastaların deneyimli cerrahlara yönlendirilmesinin hem ameliyatın eksiksizliği hem de

cerrahin deneyimi nedeniyle klinik sonuçlar ve komplikasyon oranları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Haugen et al., 2016).

Papiller tiroid kanseri hastalarında cerrahi seçeneği değerlendirilirken; lobektomi ve total tiroidektomi seçeneklerinin sağkalım üzerine etkisini karşılaştıran bir çok çalışma yapılmış ve lobektominin doğru seçilmiş hastalarda mükemmel sağkalım ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır. PTC'nin multifokal olma eğilimi (genellikle her iki lobu da içerir) nedeniyle yapılan bazı çalışmalarda hastalığın tekrarlama riskinin; total tiroidektomide tiroid lobektomiye kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir (Haugen et al., 2016).

ATA 2015 kılavuzuna göre uygulanacak cerrahi yöntemler aşağıda özetlenmiştir (24).

- A. Tümör boyutu >4 cm olan, büyük ekstratiroidal yayılımı olan(T4), lenf noduna aşikar metastazı bulunan(N1) veya uzak metastazı bulunan(M1) hastalara kontrendikasyon yoksa başlangıç cerrahi tedavi olarak total veya totale yakın tiroidektomi önerilir (Haugen et al., 2016).
- B. Tümör boyutu 1 ile 4 cm arasında olup ekstratiroidal yayılımı ve lenfnodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak bilateral (total veya totale yakın tiroidektomi) veya unilaterale (lobektomi) önerilir. Lobektomi yapılan düşük riskli papiller veya foliküler tiroid kanseri hastalarında tek başına bu tedavi yeterli olabilirken; RAİ tedavisi verebilmek, hastanın takibini kolaylaştırmak veya hastanın tercihine göre total tiroidektomi de yapılabilir (Haugen et al., 2016).
- C. Tümör boyutu <1 cm olan, daha önce baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olmayan, ailede tiroid karsinomu öyküsü olmayan, klinik olarak saptanabilir lenf nodu metastazı bulunmayan unifokal, intratiroidal karsinomlarda lobektomi yeterli tedavidir (Haugen et al., 2016).

Lenf nodu metastazı saptanmayan ancak ilerlemiş primer tümör varlığında T3 veya T4 evre hastalarda proflaktif SLND (ipsilateral veya bilateral) yapılmalıdır. Biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lenf nodu varlığında total tiroidektomi eşliğinde lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Klinik olarak lenf nodu metastazı

olmayan(N0), T1 veya T2 evre tümörlerde lenf nodu diseksiyonu olmadan tiroidektomi yeterlidir (Haugen et al., 2016).

## **Papiller Tiroid Kanserinde Risk Sınıflaması**

Cerrahi sonrası hastaların metastaz ve nüks risklerinin değerlendirilmesi, RAI tedavisine karar verilmesi ve TSH supresyon düzeyinin belirlenmesinde risk sınıflamasının yapılmasının önemi büyüktür (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) ‘nın belirlemiş olduğu düşük, orta ve yüksek riskli gruplar Tablo 5’te verilmiştir.

**Tablo 5. Amerikan tiroid cemiyeti (ATA) Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)**

<p><b>Düşük riskli</b> (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lokal veya uzak metastaz yok</li><li>• Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş</li><li>• Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok</li><li>• Agresif histopatolojik alt tipte olmaması</li><li>• Eğer I<sup>131</sup> tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I<sup>131</sup> tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok</li><li>• Vasküler invazyon yok</li><li>• Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı &lt;0,2 cm)</li><li>• İntratiroidal eFVPTK</li><li>• Kapsüler invazyonu olan ve &lt;4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK</li><li>• İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonlu olanlar dâhil</li></ul>
<p><b>Orta riskli</b> (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması</li><li>• RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması</li><li>• Agresif histopatolojik alt tiplerde olması</li><li>• Vasküler invazyonu olan PTK</li><li>• Klinik N1 veya &gt;5 patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı &lt;3cm</li><li>• Çok odaklı papiller mikrokarsinoma ancak ekstra tiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu varlığı</li></ul>
<p><b>Yüksek riskli</b> (aşağıda yazılı tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu</li><li>• İnkomplet tümör rezeksiyonu</li><li>• Uzak metastaz (M1)</li><li>• Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği</li><li>• En büyük çapı ≥3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)</li><li>• Yaygın vasküler invazyonu olan (&gt;4 adet) folliküler tiroid kanseri</li></ul>

## **Papiller Tiroid Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evreleme**

Tiroid kanser cerrahisi sonrasında patolojik değerlendirme ve evreleme yapılmalıdır. TNM (tümör, lenf nodu ve metastaz) evreleme sistemi mortalite riskini göstermekle birlikte, beraberinde nüks veya rekürens riskini belirlemede 2015 ATA tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflandırmanın da yapılmasını önerilmektedir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi, Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (AJCC UICC) 'nin düzenlemiş olduğu TNM evrelemesi Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde TNM Evrelemesi 2017** (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)

Primer Tümör (T)			
TX	Primer tümör deđerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör kanıtı yok		
T1	T1a	Tümör ≤1 cm, tiroide sınırlı	
	T1b	Tümör >1 cm, ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T2	Tümör >2 cm, ≤4 cm, tiroide sınırlı		
T3	T3a	Tümör >4 cm, tiroide sınırlı	
	T3b	Strap kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, omohyoid) belirgin ekstratiroidal yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
T4	T4a	Subkutan yumuşak dokulara, larinkse, trakea'ya, özefagusu veya rekürren laryngeal sinire gross ekstratiroidal yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
	T4b	Prevertebral fasya, mediastinal damarlara veya karotid artere yayılımı olan herhangi bir boyutta tümör	
Bölgesel lenf nodu (N)			
NX	Bölgesel lenf nodu deđerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N0	N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak dođrulanmıř benign lenf nodu	
	N0b	Radyolojik veya klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı bulgusu yok	
N1	Lenf nodu metastazı var		
N1	N1a	Santral boyun metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delfian)	Seviye 6
		Üst mediastinal metastaz	Seviye 7
N1	N1b	Aynı taraf boyun	Seviye I, II, III, IV, V
		Karşı taraf boyun	
		Bilateral boyun	
		Retrofaringeal	
Metastaz (M)			
MX	Uzak metastaz deđerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		

TNM Evrelemesi (S)		
	<55 yaş	≥55 yaş
Evre I	Herhangi bir T, N, M0	T1, N0/NX, M0 T2, N0/NX, M0
Evre II	Herhangi bir T, N, M1	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3a/b, herhangi bir N, M0
Evre III		T4a, herhangi bir N, M0
Evre IV	Evre IVA	T4b, herhangi bir N, M0
	Evre IVB	Herhangi bir T, N, M1

### 2.2.2.2 RAI Tedavisi

RAI tedavisi, cerrahi sonrasında dört ile altıncı haftadan itibaren uygulanabilir. Post-opertaif dönemde mortalite riskini öngörmesi nedeniyle, kime RAI tedavisi verileceğine ve TSH supresyon derecesine karar vermek için evreleme yapılması önemlidir. RAI tedavisi bakiye dokunun ablasyonu, adjuvan tedavi (nüksü/mortaliteyi azaltmak için) ve persistan hastalığı olanlarda tedavi için yapılabilir. Bakiye doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü taşıyan orta riskli hastalarda 30 mCi, rezidüel tümör varlığında 100-200 mCi, lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi, organ metastazı varlığında 200 mCi RAI dozları önerilmektedir. Daha kötü prognoza sahip histopatolojik alt tiplerin varlığında ya da tiroid dışına invazyon/vasküler invazyon varlığında da >100 mCi dozlar seçilebilir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Tedavi öncesinde hastanın TSH düzeyinin >30 mU/mL tutulması istendi. Endojen hipotiroidi oluşturmak için cerrahi sonrasında levotiroksin (LT4) 3-4 hafta süre ile kesilmesi veya LT4 kesilerek, iki hafta süreyle 2x25 µg ya da 3x25 µg/gün triiyodotironin (T3) başlanması ve RAI tedavisinden iki hafta önce de T3 kesilmesi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Hastalara RAI tedavisinden 1-2 hafta önce iyottan fakir diyet, radyokontrastlar ve yüksek iyot içeren ilaçlardan uzak durmaları önerilir. Gebelik potansiyeli olan kadın hastalarda RAI tedavisi öncesinde β-hCG ölçümü ile gebelik dışlanmalıdır çünkü RAI tedavisi emzirme ve gebelik döneminde

kontrendikedir. Tedavi dozunda RAI verildikten sonraki 5-8. günler arasında TVT yapılmalıdır. TVT lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların belirlenmesinde değerlidir. RAI tedavisinden 24 saat sonra genellikle 2 ya da 3. gününden itibaren LT4 başlanmalıdır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Tedavi öncesi serum Tg düzeyi önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle tüm hastaların tedavi dozu RAI öncesinde TSH, Tg ve anti-Tg düzeyleri ölçülmelidir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Biyopsi ile kanıtlanmış lenf nodu metastazı veya postoperatif dönemde artmış Tg değerleri varlığında RAI tedavisi verilmelidir. ATA yüksek risk grubunda RAI tedavisi önerirken orta ve düşük risk grubunda bireysel risk faktörlerine göre tedavi kararı verilmesini önermektedir (Haugen et al., 2016).

### **2.2.2.3 Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlarda Tedavi**

Yüksek riskli hastalarda Tg >10 ng/mL veya anti-Tg antikorlarının giderek yükseldiği durumlarda, metastaz varlığını değerlendirmek için toraks BT ve boyun BT yapılabilir. Boyun ve toraks görüntüleme sonuçları negatif olan, Tg >10 ng/mL veya anti-Tg antikorlarının giderek yükseldiği yüksek riskli hastalarda 18FDG-PET/BT, beyin MRG, abdomen BT/MRG ve kemik sintigrafisi yapılabilir (Haugen et al., 2016).

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçeneklerinin yanında cerrahi eksizyonun mümkün olamadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI tutulumu düşükse özellikle 45 yaş üzerinde eksternal RT uygulanabilir (Haugen et al., 2016).

Akciğer metastazları varlığında, 131I tutulumu olduğu sürece RAI vermek önerilmektedir. Diffüz akciğer metastazları varlığında kısa sürelerle tekrarlayan RAI tedavisi verilen hastalarda pulmoner pnömonitis ve radyasyon fibrozisi gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır (Haugen et al., 2016).

Kemik metastazlarının tedavisinde 131I, eksternal RT (palyatif amaçla ve ağrı kontrolü için), lezyon cerrahi eksizyon için uygun ve izole ise cerrahi, cerrahi için

uygun değilse bisfosfonat infüzyonu, denosumab tedavisi yapılabilmektedir (Haugen et al., 2016).

Beyin metastazları seyrek görülmekle birlikte ileri evre hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tedavide cerrahi eksizyon, cerrahi olarak çıkarılamayan ve RAI tutmayanlarda eksternal RT uygulaması yapılmaktadır (Haugen et al., 2016).

RAI dirençli metastatik tümörlerde, asemptomatik, stabil veya minimal progresif hastalar TSH supresyonu izlenebilirken; lezyonların en uzun çaplarının toplamında >%20 artış oluyorsa, yeni metastatik lezyonlar çıkıyorsa ve hastalıkla ilişkili semptomlar beliriyorsa sistemik ve/veya yönlendirilmiş tedavilere geçiş düşünülmelidir. Tiroid kanser gelişiminin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması RAI dirençli hastalarda sistemik tedaviye yeni bir boyut kazanmıştır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

RAI dirençli hastalarda seçilmiş vakalarda vandetanib, sorafenib ve lenvatinib ile randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar lenvatinib veya sorafenib'in birinci basamak tedavi olarak dikkate alınmasını teşvik etmektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerine cevap vermeyen, kötü diferansiye kanserlerde doksorubisin ya da doksurobisin+sisplatin kombinasyonu şeklinde sistemik kemoterapiler verilmektedir ancak cevap oranları düşüktür. Anjiyogenez inhibitörleri, immünmodülatör ilaçlar ve gen tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Haugen et al., 2016).

#### **2.2.3.4 Cerrahi Sonrası Klinik İzlem**

Cerrahi ve gerekli ise RAI tedavisi sonrasında; TSH uyarısına bağlı olarak tümörün büyüme potansiyeli engellenmek için LT4 dozu hastanın risk grubuna uygun şekilde ayarlanmalı ve ilk bir yıl TSH baskılanmalıdır. Risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Risk gruplarına göre başlangıç ve uzun dönem TSH hedef aralıkları (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)**

Risk grubu (ATA)	Başlangıçta TSH hedefi	Takipte (5 yıl) TSH hedefi
Yüksek riskli (yapısal inkomplet yanıt)	<0,1 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Yüksek riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)		
Yüksek riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Orta riskli (biyokimyasal inkomplet yanıt veya belirsiz yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,1-0,5 mU/L
Orta riskli (mükemmel yanıt)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (ölçülemez Tg düzeyi)	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli (düşük ölçülebilir Tg düzeyi)	0,1-0,5 mU/L	0,5-2 mU/L
Düşük riskli lobektomi	0,5-2 mU/L	0,5-2 mU/L

- A. Total tiroidektomi yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0,2 ng/mL olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda ilk yıl için hedef TSH 0,5-2 mU/L arası,
- B. Ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda ilk yıl için hedef TSH 0,1-0,5 mU/L arası,
- C. Yüksek riskli hastalarda ilk yıl için hedef TSH <0,1 mU/L olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iyatrojenik tirotoksikozaya sebep olunmamalıdır (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

LT4 tedavisine başladıktan sonra TSH 2-3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamış ise doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Post-operatif takipte serum Tg düzeyi tümör belirteci olarak kullanılmakta olup hastanın risk derecesine göre, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir.

Dolaşımda anti-Tg antikollarının varlığında yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabileceğinden Tg ile beraber anti-Tg'de ölçülmelidir. Cerrahi ve/veya RAI tedavisi sonrasında serum Tg konsantrasyonlarının bir ila üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. Tedavi sonrası Tg düzeylerinin ölçülebilir olması rezidü tümör veya metastaz, takipte yükselmesi ise nüks göstergesidir. Başlangıçta anti-Tg antikoru negatif olan hastalarda takipte ortaya çıkan yeni anti-Tg pozitifliği nüks riskinde artış ile ilişkili iken; başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda sebat eden anti-Tg antikoru pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır (anti-Tg antikoru düzeylerinin yıllar içinde ortalama üç yıl azalması ve kaybolması beklenir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastalara gereksiz düzey ve süreyle TSH supresyonu yapılmasını önlemek için mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta tedavi cevabının değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu kategoriler Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

**Tablo 7. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi** (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Kategori	Tanımı	Klinik sonuçlar
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve aşağıdakilerden birisi; *suprese Tg <0,2 ng/mL veya *TSH-stimüle Tg <1 ng/mL.	%1-4 rekürrens <%1 hastalığa özgül ölüm
Biyokimyasal inkomplet yanıt	Negatif görüntüleme ve eşlik eden; suprese Tg >1 ng/mL. veya *TSH-stimüle Tg >10 ng/mL veya artan anti-Tg titresi	%20'inde yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm
Yapısal inkomplet yanıt	Tg düzeyinden ve anti-tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	%50-85'inde ilave tedaviye rağmen persistan hastalık devam eder. Hastalığa özgül mortalite; lokorejyonel hastalıkta %11 ve uzak metastaz varlığında %50 dolayındadır.
Belirsiz yanıt	Görüntüleme yöntemlerinde spesifik olmayan bulgular, RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum, stimüle olmayan Tg ölçülebilir ancak <1 ng/mL. Stimüle Tg ölçülebilir ancak <10 ng/ml Veya yapısal ve fonksiyonel hastalık olmaksızın ant-Tg titrelerinin sabit seyretmesi veya düşmesi	%15-%20'inde takipte yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm

**Tablo 8. Total tiroidektomi yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Yapılmamış ya da Lobektomi Yapılmış hastalar için tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi** (Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <2 ng/mL	Stabil, bazal Tg <30 ng/mL ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >5 ng/mL veya stimüle Tg >10 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri	Negatif görüntüleme ve bazal Tg >30 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine cevap	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/mL veya stimüle Tg 2-10 ng/mL veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

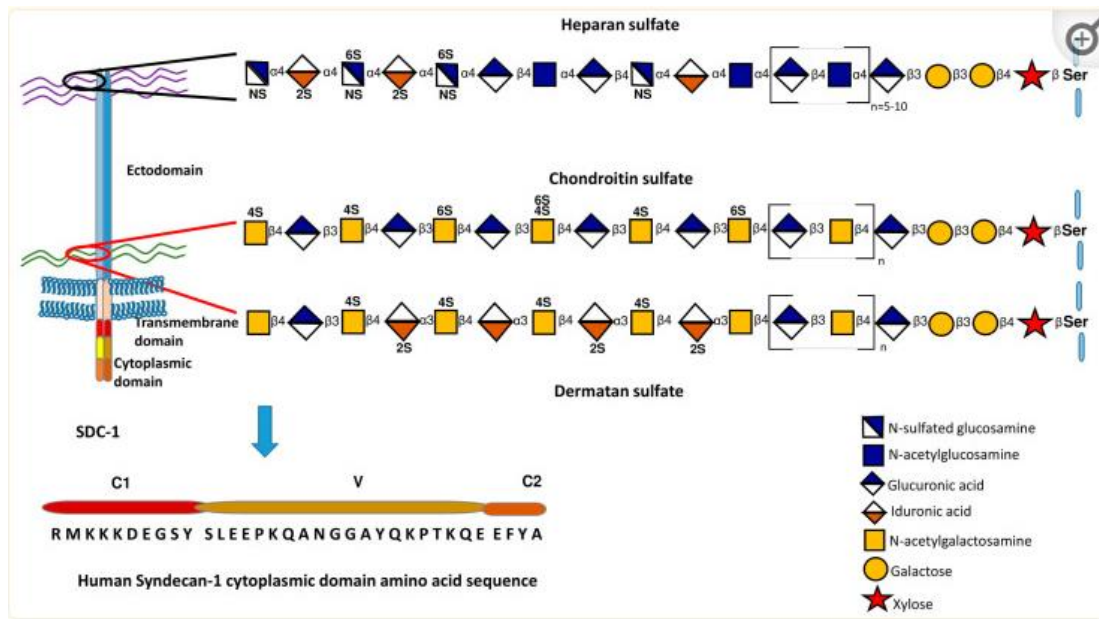
2015 ATA kılavuz önerilerine baktığımızda düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirmede remisyonunda olduğu görüldüyse nüks oranının <%1 olduğu dikkate alınarak TSH'nin 0,5-2 mU/L aralıkta tutulması; orta riskli grupta, tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/L L aralıkta tutulması; yüksek riskli grupta, mükemmel cevap kabul edilen hastalarda dahi TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/L arası hafif suprese tutulması önerilmektedir. Orta ve yüksek riskli grupta tedaviye cevaptan bağımsız olarak ve tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olanlarda Tg düzeylerinin yıllar boyu en az 6-12 ayda bir ölçülmesi gereklidir (Haugen et al., 2016; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman hedef TSH <0,1 mU/L; biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg gidişatı ve TSH supresyonunun riskleri göz önüne alındığında hedef TSH 0,1-0,5 mU/L arasında olmalıdır. Ancak, hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda düşük

risk grubunda dahi olsa TSH <0,1 mU/L tutulmalıdır (Haugen et al., 2016; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

## 2.3 SYNDECANLAR

Heparan sülfat proteoglikanlar (HSPG), ekstrasellüler matriksin temel bileşenlerinden biridir ve yapısındaki heparan sülfat polisakkarit zincirleri ile sinyal moleküllerinin bağlanması ve aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Reiland et al., 2004). Syndecanların heparan sülfat zincirleri, güçlü büyüme ve migrasyon promotörleri dahil olmak üzere çok çeşitli polipeptitler ile etkileşime girme yeteneğine sahiptir. Syndecan fonksiyonunun önemli bir yönü; integrinler, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR), VEGFR ve TGF-Br'ler gibi sinyalleme meydana geldiği reseptör sınıflarıyla ilişki kurabilmeleridir (Xian et al., 2010) . Syndecanlar; SDC-1 (CD138), SDC-2, SDC-3 VE SDC-4 olmak üzere 4 tiptir. Syndecanlar hücre dışı, transmembran ve sitoplazmik olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Syndecan-1 yapısının, sitoplazmik alan dizisinin ve heparan ve chondroitin/dermatan sülfat zincirlerinin temsili şeması Şema 1. de verilmiştir (Couchman, 2021).



Şekil 1. Syndecan yapısı

Tümör büyümesi, neovaskülarizasyon ve metastaz ile ilişkili moleküler olayların çoğu kanser hücreleri ve ekstrasellüler matriks bileşenleri arasındaki etkileşim nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle ekstrasellüler matriks bileşenlerinden olan syndecanlar tümör ve karsinom invazyonu açısından kapsamlı şekilde çalışılmıştır.

Syndecan-1 (CD138), transmembran proteoglikan ailesinin kurucu üyesidir (Couchman, 2021). Syndecan-1, kanser kök hücre fonksiyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre adezyonu, göç ve invazyon, tümör anjiyogenezi ve tümör stromasındaki lökosit fonksiyonu gibi çeşitli süreçleri etkiler (Sheta & Götte, 2021). Syndecan-1 büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriks bileşenlerini bağlayan ortak bir reseptör görevi görür (Tang & Lin, 2022). Syndecan-1'in ekspresyonu, farklı kanser türleri arasında ve ayrıca normal hücreler ile kanser hücreleri arasında değişiklik gösterir (Rangarajan et al., 2020). Syndecan-1 ile yapılan çalışmalarda; membrana bağlı syndecan-1, shed/soluble syndecan -1, stromal ve intranükleer syndecan-1 'in kanser patogenezindeki rolü incelenmiştir.

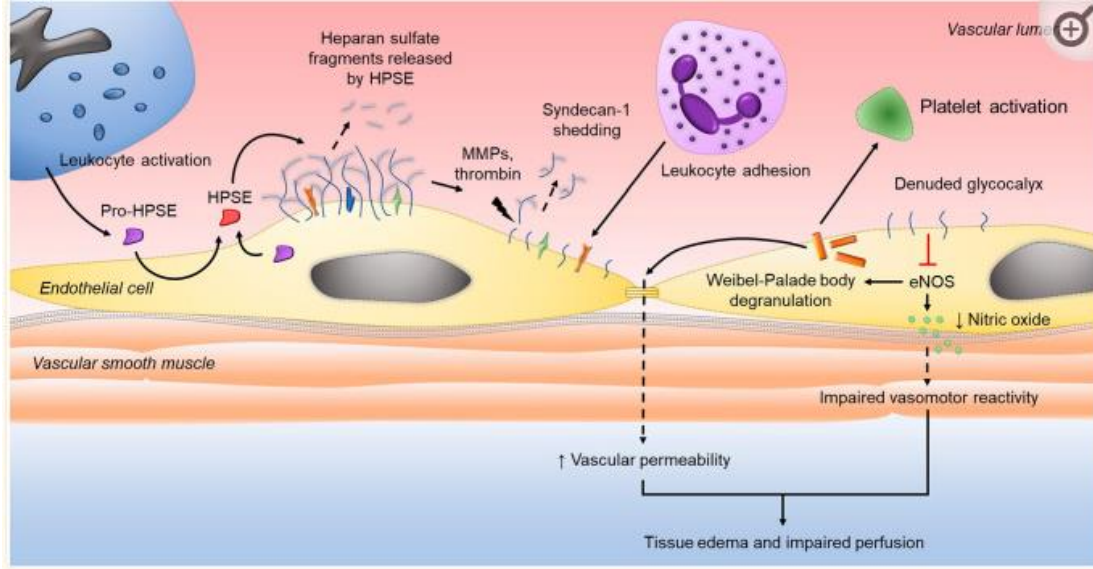
Kanser dokusunda membrana bağlı syndecan-1 ekspresyonunda normal dokulara göre azalma bulunurken tümör ilerlemesinin çeşitli aşamalarıyla bağlantılı birçok epitelyal malignitede hücre zarı syndecan-1 immünoaktivitesinde azalma gözlenmiştir. Farklı kanser türlerinin stromal bileşeninde mevcut olan Syndecan-1, genellikle tümör hücresi istilası ve metastaz gelişimi yoluyla kötü prognoza işaret ederken; yüksek düzeyde shed/soluble Syndecan-1 tümör yükü, kanser istilası ve metastaz riski ile ilişkilidir genellikle kötü prognoz göstergesidir (Szatmári et al., 2015).

### **2.3.1 Shed/soluble SDC-1**

Membrana bağlı halde bulunan syndecan-1'in heparan sülfat ve chondroitin sülfat zincirlerini taşıyan hücre dışı alanın metalloproteinaz enzimleri ile transmembran bölgesinden ayrılması sonucu shed/soluble syndecanlar oluşur ve bu oluşan moleküller biyolojik olarak aktif kalabilir, parakrin veya otokrin efektörler olarak işlev görebilir, ana moleküllerinkine benzer, biyolojik aktiviteyi koruyan sağlam heparan sülfat zincirleri içermesi nedeniyle aynı ligandlara bağlanabilir, yüzey

reseptörü ile aynı ligand için yarışarak sinyal iletimini down regüle edebilir, çevredeki stromal doku hücrelerine bağlanarak bu hücrelerin büyüme faktörleri ile etkileşimini sağlayabilirler (Bertrand & Bollmann, 2019).

Heparanaz-1 (HPSE-1) ekstrasellüler matriks, bazal membrane ve heparan sülfat yapısında hücre yüzey protoglikanları parçalayabilen endo- $\beta$ -glukuronidazdır. Daha önce yapılan çalışmalarda HPSE-1 ekspresyonundaki artışın tümör büyümesi, anjiyogenezis ve metastazda önemli rol oynadığı ve bazı kanser türlerinde kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceği saptanmıştır (Tang & Lin, 2022). Heparanaz ekspresyonunun, normal hücrelerle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hem hücre yüzeyi syndecan-1'i hem de heparanaz'ı yüksek düzeylerde eksprese eden kanser hücreleri, biyolojik sınırlara yüksek düzeyde shed/soluble syndecan-1 salgılar (Rangarajan et al., 2020). İnsan myelom hücreleri kullanılarak yapılan çalışmalarda heparanaz kaynaklı shed/soluble syndecan-1 oluşumunun iki farklı mekanizma ile ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalara baktığımızda; tümör hücrelerinde shed/soluble syndecan-1 oluşumunda rolü olan metalloproteinaz ekspresyonunda up-regülasyon ve enzim aktivitesi yoluyla heparan sülfat zincirlerini kısaltarak metalloproteinaz tarafından parçalanmaya daha duyarlı hale getirmesidir (Rangarajan et al., 2020).



**Şekil 2. Sistemik inflamasyon sırasında heparanaz ve syndecan-1 etkileşimi, shed/soluble syndecan-1 oluşumu.**

Latent heparanaz (pro-HPSE), enfeksiyon veya yaralanmaya sonrası bağışıklık ve endotel hücreleri tarafından salınır, lizozomlarda HPSE'nin enzimatik olarak aktif formuna dönüşür. Heparan sülfatın kesilmesi, syndecan-1 üzerindeki proteolitik bölünme bölgelerini açığa çıkararak çekirdek proteoglikanı metalloproteinazlar tarafından enzimatik bozunmaya duyarlı hale getirir (Rangarajan et al., 2020).

Shed/soluble syndecanlar ile yapılan çalışmalarda; anjiyogenezis, osteolizis, kemorezistans, sistemik inflamasyon (sepsis, travma enfeksiyon), viral patogenez, iskemi-reperfüzyon hasarı, graft-versus-host hastalığı, böbrek-kalp yetmezliği, myelom tümör invazyonu ve birçok kanser türünde biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı incelenmiştir (Bertrand & Bollmann, 2019; Rangarajan et al., 2020).

2012 yılında Johansson ve ark. tarafından yapılan çalışmada travma hastalarında serum/plazma syndecan düzeyinin yüksek olması inflamasyon koagülopati ve artan mortalite ile ilişkili bulunmuş syndecan-1 >40 ng/ml olanlarda daha kötü sonuçlar ortaya çıktığı gösterilmiştir. Tromp ve ark. tarafından 2014'te yapılan başka bir çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda plazma syndecan-1 düzeyi fibroz belirteçleri ile ilişkili bulunmuştur. 2018'de İkeda ve ark. tarafından yapılan çalışmada sepsisli hastalarda artan syndecan-1 seviyelerinin DIC'I öngördüğü belirtilmiştir. 2009

yılında Zvibel tarafından yapılan çalışmalarda hepatit C 'li hastalarda serum syndecan-1 düzeyi karaciğer fibrozisini öngörmeye invaziv olmayan bir belirteç olarak önerildi.2013 yılında Nault ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hepatosellüler karsinomu olan hastalarda yüksek serum syndecan-1 'in tümörün tekrarlaması ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.2017'de Malek-Hosseini ve ark.tarafından meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada shed/soluble syndecan 1 ile tümör boyutu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Bertrand & Bollmann, 2019).

Yapılan başka çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında multipl miyelom hastalarında daha yüksek düzeyde Shed/soluble syndecan-1 bulunduğu, kemoterapiye yanıt veren hastalarda tanı sırasındaki bazal Shed/soluble syndecan-1 düzeylerinin, kemoterapiye yanıt vermeyen hastalara göre daha düşük olduğu, kolorektal kanser hastalarında Shed/soluble syndecan-1 seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve tümörün alınmasına yönelik ameliyatın ardından bu seviyelerin azaldığı gösterilmiştir. Bu da kanser hastalarının seçiminde ve nüks tahmininde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Rangarajan et al., 2020).

Kanser gelişiminin patogenezi bakıldığında; syndecan-1'deki çekirdek protein; tümör büyümesine ve metastaza katkıda bulunan çoklu sinyal yollarının aktivasyonuna katılırken; çoklu büyüme faktörü taşıyan sağlam heparan sülfat zincirleri ise kanser hücrelerinden salınan shed/soluble syndecan-1'in parakrin etki göstermesi ile agresif tümör ilerlemesini teşvik eder. Shed/soluble syndecan-1 ekstrasellüler matrikse bağlanarak tümör hücrelerini yakalar ve bir tümör nişinin başlatılmasına katkıda bulunabilir (Rangarajan et al., 2020).

### **2.3.2 SDC-1 ve Kanser**

Syndecan-1 fizyolojik koşullar altında epitelial ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilmesine rağmen, Syndecan-1'in ekspresyonu, tümör oluşumu sırasında değişir. Syndecan-1'in ifadesi ve işlevi farklı kanser türleri arasında oldukça

değişkendir (Kim et al., 1994). Syndecan-1'in düzensizliği akciğer ve plevra kanserleri, baş boyun kanserleri, multiple myelom dahil diğer hematolojik kanserler, meme kanseri, gastrointestinal ve ürogenital sistem kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser tipinde tanımlanmıştır. (Szatmári et al., 2015). Dokudaki (karsinom epitel hücre membranındaki) düşük Syndecan-1 ekspresyonu, baş ve boyun, akciğer ve kolorektal kanserlerde daha kötü prognozla ilişkilidir (Czarnowski, 2021). Serumdaki yüksek düzeyde Shed/soluble Syndecan-1, akciğer kanseri ve miyelomda kötü prognozla ilişkilidir (Seidel et al., 2000). Buna karşılık, yüksek epitelyal Syndecan-1 ekspresyonunun kötü prognozu öngördüğü gözlemi de birçok kanser türünde rapor edilmiştir. Glioma dokuları normal bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek Syndecan-1 gen ve protein seviyelerine sahip olma eğilimindedir. Ek olarak, Syndecan-1 ekspresyonunun glioma dereceleriyle pozitif ilişkili olduğu ve kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (Xu et al., 2012). Safra kesesi kanserinde, vakaların yarısından fazlasında epitelyal Syndecan-1 ekspresyonu tespit edilir; Syndecan-1 ekspresyonu saptanamayan vakalarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek lenf nodu metastazı sıklığı ve sağ kalımda azalma ile ilişkilidir (Roh et al., 2008). Prostat kanserinde yüksek Syndecan-1 ekspresyonu, zayıf tümör spesifik sağkalım, yüksek Gleason derecesi, mitoz belirteci Ki-67 ve Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (Zellweger et al., 2003). Diffüz büyük B hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfomada, daha yüksek SDC1 ekspresyonuna sahip hastaların genel sağkalımı, düşük Syndecan-1 ekspresyonuna sahip olanlara göre daha kısa bulunmuştur (Bodoor et al., 2012; Gharbaran et al., 2013).

Syndecan-1'in tümör patogenezindeki ve prognozundaki rolü tümör tipine ve evresine göre değişebilir; syndecan-1'in farklı kanser türlerinde artmış ve azalmış ekspresyonu bildirilmiştir (Mennerich et al., 2004).

### **2.3.3 Syndecan-1 ve Tiroid Kanseri**

Tiroid kanserlerinde epitelyal Syndecan-1 ekspresyon artışının invazyon gibi agresif özelliklere sahip olma ve dediferansiyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İto

ve ark tarafından yapılan çalışmada tiroid kanserlerinde immünohistokimyasal olarak epitelyal ve stromal syndecan-1 ekspresyonu incelenmiş; boyutu >1 cm papiller tiroid kanserlerinde, mikrokarsinomlara göre ve geniş invazyon gösteren foliküler kanserlerde, minimal invazyon gösterenlere göre daha sık ekspresyon izlenmiştir. Epitelyal syndecan-1 ekspresyonu, anaplastik (farklılaşmamış) karsinomlarda papiller ve foliküler karsinomlara göre daha sık gözlenmiştir (Ito et al., 2003).

Kind ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada; normal ve kanserli dokularda syndecan-1(CD138)'i kapsamlı bir şekilde analiz etmek için, 85 farklı kanser türü ve 76 farklı normal doku tipinden alınan 2.518 doku örneği incelenmiş ve CD138 ekspresyonunun kanser hücrelerinde fazla olduğu görülmüştür.

CD138 immün boyaması; özofagus (%100), serviks (%79,5), akciğer (%85,7), vajina (%89,7), vulva (%73,3) ve invaziv ürotelyal kanser (%76,2) gibi skuamöz hücreli karsinomlarda en yüksek; adenokanserlerden akciğer (%82,9) ve kolorektal kanserde (%85,3) yüksek; pankreas (%73,3), mide (bağırsak tipinde %54,2) veya prostat (%16,3) kanserlerinde sıklıkla daha düşüktü. Germ hücreli tümörlerde, sarkomlarda, tiroid kanseri dahil endokrin sistem kanserlerinde ve nöroendokrin tümörlerde CD138 ekspresyonu genellikle düşük olarak bulunmuştur (Kind et al., 2019).

Matos ve ark. tarafından heparanaz ekspresyon profili ile diferansiye tiroid kanserlerinin benign neoplazmların ayırımına yönelik yapılan çalışmada; 2010 yılında sitolojik olarak belirsiz İİAB (Bethesda sistemi III-V) ile tiroidektomi yapılan hastalardan (ortalama yaş  $57 \pm 11$  yıl olan 24 kadın ve 3 erkek) cerrahi olarak elde edilen 15 DTC (papiller karsinomun 4 foliküler varyantı = FVPTC; 9 klasik papiller karsinom = PTC; ve 2 foliküler karsinom = FC) ve 12 iyi huylu lezyon (2 foliküler adenom = FA; 7 hiperplastik nodül = HN; ve 3 Hashimoto tiroiditi = HT) toplam 27 tiroid örneği incelendiğinde HPSE boyaması, 15 DTC vakasının tamamında ve 10 iyi huylu lezyon vakasında (%83,3) foliküler hücrelerde açıkça pozitif ve kolloidde negatif olarak izlendi. İyi huylu lezyonlarla karşılaştırıldığında normal tiroid alanlarında benzer bir boyama modeli elde edildi. HPSE-2 immün boyaması, muadil iyi huylu tümörlerle karşılaştırıldığında kötü huylu dokuda belirgin şekilde daha yüksek bir ekspresyon gösterdi (Matos et al., 2015). Bu çalışma ayrıca normal tiroid

dokusunda ve foliküler adenomda heparan sülfatların bazal membranda mevcut olduğunu, ancak kolloidde bulunmadığını; bununla birlikte, papiller tiroid kanserinde heparan sülfatın bazal membranda bulunmadığı ve kolloidde yüksek oranda mevcut olduğunu gösterdi. Bazal membrandaki heparan sülfat kaybının kısmen HPSE aracılı heparan sülfat bozunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Matos et al., 2015). Heparanaz'ı yüksek düzeylerde eksprese eden kanser hücreleri, biyolojik sıvılara yüksek düzeyde shed/soluble syndecan-1 salgıladığı düşünüldüğünde bu durum diferansiye tiroid kanserlerinde artmış shed/soluble syndecan-1 düzeyi ile ilişkili olabilir.

Mitselou ve ark. tarafından yapılan tiroid patolojilerinde E-cadherin adezyon molekülü ve syndecan-1 ekspresyonu incelendiği çalışmada; Syndecan-1 ve E-cadherinin immün boyanmasının normal tiroid dokusunun epitel hücrelerinde güçlü ve esas olarak bazolateral membranda yer aldığı gösterilmiştir. Normal tiroid epiteliyle karşılaştırıldığında iyi farklılaşmış tiroid karsinomlarında hem syndecan-1 hem de E-cadherinin ekspresyonunda anlamlı bir azalma görülürken; iyi farklılaşmış tümörlerle karşılaştırıldığında, zayıf şekilde farklılaşmış ve anaplastik tiroid karsinomlarında her iki molekül ekspresyonunda anlamlı bir azalma saptanmıştır (Mitselou et al., 2007).

Bologna ve arkadaşları tarafından ekstrakapsüler invazyonu olan ve olmayan papiller tiroid kanseri hastalarında syndecan-1 ekspresyonunun incelendiği çalışmada; 40 ekstrakapsüler invazyon olan ve 22 ekstrakapsüler invazyon olmayan toplam 62 hastanın cerrahi örnekleri patologlar tarafından incelenmiş neoplazik epitel hücrelerinde syndecan-1 ekspresyonu ekstrakapsüler invazyonu olanlarda daha sık ve yoğun bulunmuş ve syndecan-1 ekspresyonunun ekstrakapsüler invazyon ve tumoral progresyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yine aynı çalışmada stromal syndecan-1 ekspresyonu; ekstrakapsüler invazyondan bağımsız olarak 10 mm'den büyük papiller tiroid kanseri vakalarında papiller mikrokarsinoma göre daha sık görülmüştür (Bologna-Molina et al., 2010).

Mitselou ve Bologna tarafından yapılan çalışmalar gösteriyor ki tiroid bezinde syndecan-1 ekspresyonu ile ilgili çelişkiler mevcuttur. Mennerich ve ark. tarafından yapılan çalışmada; tümörü çevreleyen bağ dokusu hücrelerinde azalan syndecan-1

ekspresyonun ve artan ekspresyonun 2 önemli sonucu mevcuttur. Bunlardan birisi syndecan-1 ekspresyonunun; hücreleri farklılaşmış epitel fenotipte tutmak için gerekli olduğu yani syndecan-1 ekspresyonunun azalması durumunda epitelyal tümör hücrelerinin fenotipinin mezenkimal hücrelere doğru değişmesi undiferansiye, agresif veya migratuar tümör hücresi oluşturma yeteneği kazanmasıdır. İkinci sonuç ise; epitelyal büyüme faktörlerinin, epitel tümör hücre yüzeyinden ve ekstrasellüler matriksten mobilizasyonudur. Tümör hücre büyümesini ve göçünü kolaylaştırmak için kendi malign olmayan stromasını oluşturur; bu stroma invazyon ve metastazdan sorumlu tutulmaktadır. Stromal syndecan-1 ekspresyonu tüm tümör tiplerinde görülmemesi nedeniyle syndecan-1'in biyolojik etkileri ekspresyon gösterdiği hücre tipine bağlı olabilir (Mennerich et al., 2004).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma için Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 15.09.2023 tarihli ve 182 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından 23TU18032 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmamız 01.09.2023 ve 01.06.2024 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran kişileri içermektedir. Çalışmaya alınması planlanan tüm kişiler, araştırma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18-65 yaş arasında olup ek malignitesi bulunmayan, genç kadınlarda gebelik durumu bulunmayan hasta grubu tercih edilmiştir. Bu hastalardan tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapıp biyopsi sonucu malign ya da malignite kuşkulu (Bethesda 5 ve Bethesda 6) olan hastalardan serum örneği alınmış ve operasyon sonrası patoloji sonucu papiller tiroid kanseri çıkan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmak için gönüllü olunması, çalışmaya katıldıktan sonra tiroidektomi yapılmış olunması dahil edilme kriteri olarak belirlendi.

Çalışma dışlanma kriterleri olarak; başka bir malignite varlığı, 18 yaş altında olma, gebelik durumu, tiroidektomi sonrası patoloji sonucunun papiller tiroid ca gelmemesi ve hastaların çalışma süresince ameliyatlarının yapılmamış olması nedeniyle kesin patolojik sonuçlarının olmaması, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarının olması, aktif enfeksiyon varlığı olarak belirlendi.

Kontrol grubunda ise tiroid ultrasonografisi yapılan ve tiroid nodülü bulunmayan 18-65 yaş arası sağlıklı erişkinler dahil edilmiştir.

01.09.2023 ve 01.06.2024 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran İİAB yapılan ve patoloji sonucu Bethesda 5 ve Bethesda 6 olan hastalardan operasyon önerilen ve operasyonu kabul eden hasta grubundan preoperatif serum örnekleri alındı ve hastanın operasyon sonrası patoloji sonucu ile poliklinik başvurusunda papiller tiroid kanseri olan hastalardan post-operatif serum örnekleri alındı. Hastaların çalışma sürecinde post-operatif kontrollere gelmemesi veya dış merkez kontrollerine gitmesi, hasta ile iletişim geçilememesi nedeniyle 37 PTK'lı hastanın preoperatif serum örnekleri alınırken; 23 tanesinin post operatif 1.ayda serum örneği alındı. Kontrol grubunda ise 41 gönüllünün serum örneği alınarak çalışmaya dahil edildi.

PTK tanısı alan hastalarda; 2015 ATA kılavuzu PTK risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplandırıldı. 2010 AJCC TNM evreleme sistemine göre evreleme yapıldı.

### **3.2. Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme**

Tiroidektomi sonrası hastaların cinsiyet, yaşı, lenf nodu metastaz varlığı, lenf nodu metastaz sayısı, ektranodal yayılım, perinöral invazyon, vasküler invazyon, ekstratiroidal metastaz, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, tümör odak sayısı, en büyük tümör boyutu (<0,5cm; 0,5-1cm; 1-2 cm; >2 cm) TNM evresi (1,2,3,4), risk grubu (düşük, orta, yüksek), histopatolojik varyant (klasik papiller, onkositik, foliküler), RAI tedavisi alıp almadığı bilgileri ve tirogloblin, TSH ve anti-tirogloblin düzeyleri kaydedildi.

### **3.3. Biyokimyasal Değerlendirme**

Biyokimyasal ölçümlerden syndecan-1 düzeyi harici Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirirken; syndecan-1 düzeyi Konya Başkent Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen gönüllü hasta ve sağlıklı gruptan alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine (BD Vacutainer® SST™™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 min, NJ, USA) alındı. Alınan venöz kanlar 1-2 saat içinde 4000 devir 15 dakika santrifüj edilerek serum örneklerine ayrıldı. Syndecan-1 çalışmak üzere ependorf tüplere konulara -80 °C 'de çalışma gününe kadar saklandı.

Serum örneklerinde TSH, serbest T3, serbest T4, tiroglobulin, anti TPO ve antitiroglobulin düzeyleri spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas e801 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak elektrokemilüminesans immün analiz yöntemi ile çalışıldı.

Serum SDC-1 ölçümleri enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Human SDC-1 ELISA Kiti (Katalog no: ELK2716; ELKBİOTECH, Wuhan, China) ile gerçekleştirildi. SDC-1 düzeyi için kitin duyarlılığı 0.66 ng/ml, ölçüm aralığı 1.57-100 ng/ml idi. Serum SDC-1 ölçümü için tüm numuneler 1:25 oranında kitin içinde bulunan numune dilüenti ile dilue edildi. 100 ng/ml, 50 ng/ml, 25 ng/ml, 12,5 ng/ml, 6,25 ng/ml, 3,13 ng/ml, 1,57 ng/mL gibi 7 tane seyreltilmiş standart oluşturuldu. Standartlar (7 tane) iki defa çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri belirlenerek standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiklerinden yararlanılarak hesaplandı.

### 3.4. İstatiksel Değerlendirme

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise  $\text{mean} \pm \text{standart sapma}$ , median (25. persantil-75. persantil) kullanılarak gösterildi. Hasta ve kontrol grubunda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. Bağımsız ikiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı bulunan verilerde anlamlılığı oluşturan grupların değerlendirilmesi için post hoc analizde Mann Whitney U testi kullanıldı ve dunn bonferoni düzeltmesi uygulandı. Sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri:  $r=0,05-0,30$  ise düşük korelasyon,  $r=0,30-0,40$  ise düşük-orta derecede korelasyon,  $r=0,40-0,60$  ise orta derecede korelasyon,  $r=0,60-0,70$  ise İyi derecede korelasyon,  $r=0,70-0,75$  ise çok iyi derecede korelasyon,  $r=0,75-1,00$  ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Papiller tiroid kanseri tanısı için kesim nokta belirleme

özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya 37 hasta ve 41 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve tiroid laboratuvar değerleri Tablo 9'da karşılaştırıldı. Opere papiller tiroid kanserli hasta grubunun %70,3'ünün (n=26), kontrol grubunun %87,8'inin (n=36) kadın cinsiyet olduğu kaydedilmiştir. Opere papiller tiroid kanserli hastaların yaş ortalaması  $46,95 \pm 12,34$  yıl, kontrol grubunun ise  $42,27 \pm 8,92$  yıl olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet, yaş, TSH ve T4 dağılımı istatistiki olarak benzer bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Opere papiller tiroid kanserli hasta grubunda syndecan düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ( $p = 0,002$ ) (Şekil 3).

**Tablo 9. Grupların Demografik Özelliklerinin ve Tiroid Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımı**

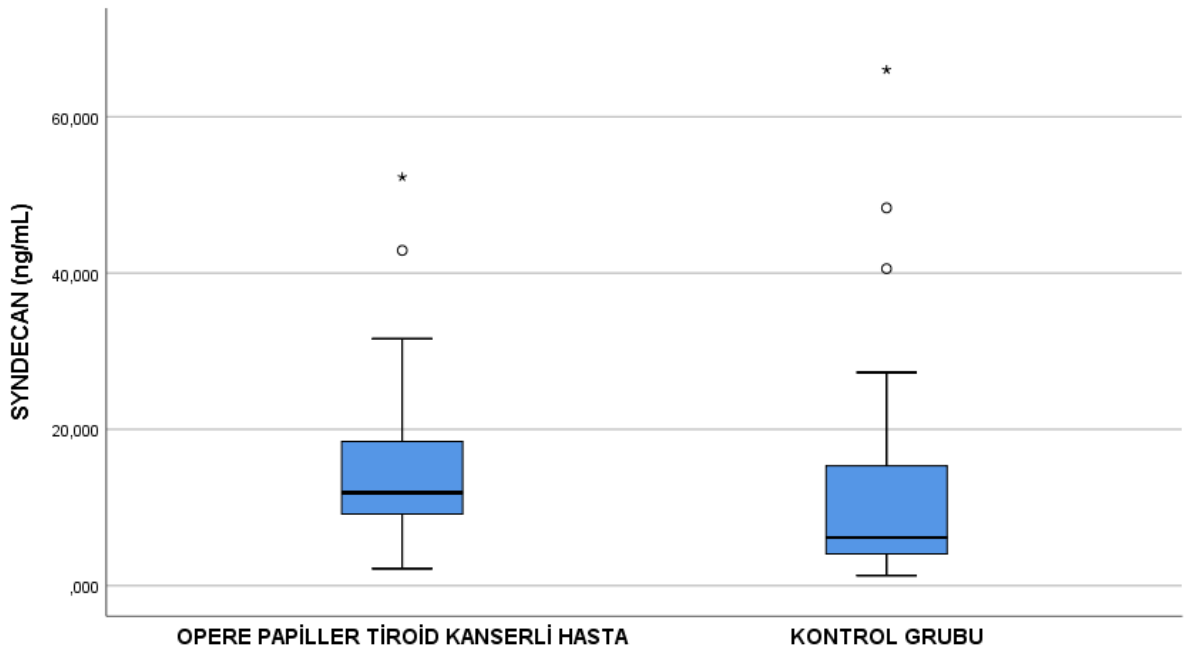
	Opere Papiller Tiroid Kanser Tanılı Hastalar (n=37)	Tiroid Nodülü Bulunmayan Sağlıklı Kontrol (n=41)	Test Değeri	p
Cinsiyet				
Kadın	26 (70,3)	36 (87,8)	3,667*	0,055
Erkek	11 (29,7)	5 (12,2)		
Yaş (yıl)	$46,95 \pm 12,34$	$42,27 \pm 8,92$	1,931**	0,057
TSH (mIU/L)	1,93 (1,50-3,02)	1,87 (0,95-3,47)	0,291***	0,771
T4 (mIU/L)	1,15 (1,05-1,26)	1,18 (1,01-1,36)	0,075***	0,940
Syndecan (ng/mL)	11,88 (9,00-18,75)	6,16 (4,02-15,72)	3,042***	<b>0,002</b>

n(%), Mean±Standart Sapma, Median (25.persantil-75.persantil)

\*: Pearson Ki-kare Testi

\*\* : Student's T Testi

\*\*\*: Mann Whitney U Testi



**Şekil 3.** Syndecan Parametresinin Gruplar Arasında Dağılımı

Hasta grubunda tümör ile ilgili özelliklerin dağılımı Tablo 10 ile verilmiştir. Hastaların %18,9'unda lenf nodu metastazı, %8,1'inde ektranodal yayılım, %5,4'ünde perinöral invazyon, %5,4'ünde vasküler invazyon, %10,8'inde ekstratiroidal metastaz, %24,3'ünde cerrahi sınırdaki tümör olduğu belirlenmiştir. Risk sınıflamasına göre hastaların %75,7'si (n=28) düşük risk grubunda yer almaktaydı. Evrelemeye göre %75,7'i evre 1 olarak gruplanmıştır. Histolojik tiplere göre

%83,8'i klasik tip olarak belirlenmiştir. Hastaların %35,1'inin Radyoaktif İyot (RAİ) tedavisi aldığı belirlenmiştir.

**Tablo 10. Opere Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Tümör ile İlgili Özelliklerin Dağılımı**

Opere Papiller Tiroid Kanser Tanılı Hastalar (n=37)	
Ek Hastalık	26 (70,3)
Lenf Nodu Metastazı	7 (18,9)
Ekstranodal Yayılım	3 (8,1)
Lenf Nodu Metastaz Sayısı	1,27±4,36
Perinöral İnvazyon	2 (5,4)
Vasküler İnvazyon	2 (5,4)
Ekstratiroidal Meastaz	4 (10,8)
Cerrahi Sınırdaki Tümör	9 (24,3)
Tümör Odak Sayısı	1,73±1,42
Tümör Boyutu (En Büyük)	2,62±0,72
Risk Grubu	
Düşük	28 (75,7)
Orta	7 (18,9)
Yüksek	2 (5,4)
Evre	
1	28 (75,7)
2	1 (2,7)
3	7 (18,9)
4	1 (2,7)
Histolojik Tip	
Klasik Tip	31 (83,8)
Onkositik	2 (5,4)
Foliküler Varyant	4 (10,8)
Rai Tedavisi	
Evet	13 (35,1)
Hayır	24 (64,9)

n(%), Mean±Standart Sapma

Hasta grubunda preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması Tablo 11 ile sunulmuştur. Hasta grubunda TSH ve TGAB düzeylerinin postoperatif dönemde preoperatif döneme göre anlamlı düzeyde değişmediği belirlenmiştir (p>0,05).

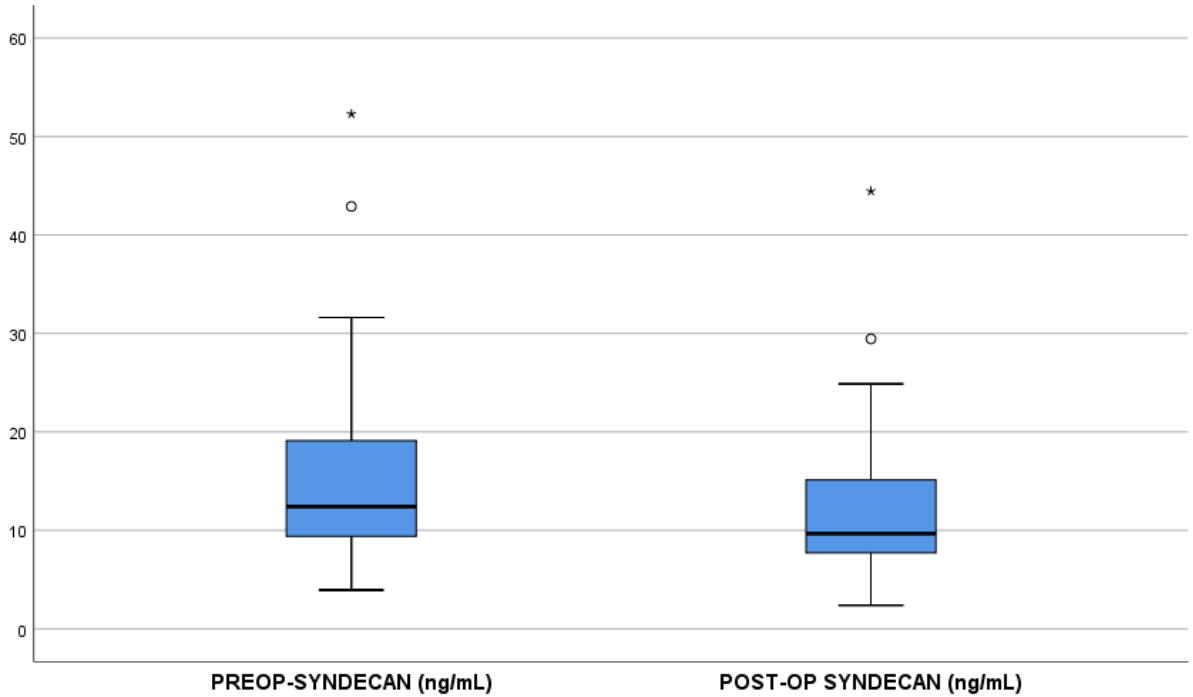
Postoperatif dönemde T4 düzeyleri preoperatif döneme göre anlamlı düzeyde yüksek; syndecan düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir (p=0,003; p=0,017). Hasta grubunda preoperatif ve postoperatif syndecan düzeylerinin dağılımı Şekil 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 11. Opere Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Preoperatif ve Postoperatif Sonuçlarının Karşılaştırılması**

	Pre-operatif Ölçüm	Post-operatif Ölçüm	Test Değeri	P
TSH (mIU/L)	1,93 (1,50-3,02)	2,72 (0,28-8,47)	1,376*	0,169
T4 (mIU/L)	1,15 (1,05-1,26)	1,37 (1,15-1,76)	2,957*	<b>0,003</b>
TGAB	24,30 (15,08-53,63)	22,00 (14,20-74,75)	0,135*	0,893
Syndecan (ng/mL)	11,88 (9,00-18,75)	9,67 (7,60-15,82)	2,386*	<b>0,017</b>

Median (25.persantil-75.persantil)

\*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi



#### Şekil 4. Preoperatif ve Postoperatif Syndecan Parametresinin Dağılımı

Hasta grubunda risk grupları arasında preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Risk gruplarına göre postoperatif tiroglobulin düzeyi dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmiştir ( $p=0,023$ ). Bu fark düşük riskli hastalarda postoperatif dönemde ölçülen tiroglobulin düzeyinin orta risk grubundaki hastalara kıyasla düşük olmasından kaynaklanmaktaydı ( $p=0,05$ ).

Diğer laboratuvar parametrelerinin risk gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12. Opere Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Risk Sınıflamasına Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	Düşük Risk (n=28)	Orta Risk (n=7)	Yüksek Risk (n=2)	Test Değeri	P	
Pre-operatif	TSH (mIU/L)	2,26 (1,53- 3,19)	1,58 (1,27- 1,90)	2,25	3,045*	0,218
	T4 (mIU/L)	1,13 (1,03- 1,25)	1,15 (1,09- 1,46)	1,20	0,508*	0,776
	T3 (mIU/L)	2,99 (2,74- 3,27)	3,03 (2,80- 4,12)	4,50	3,417*	0,181
	TMAB	9,00 (9,00- 12,70)	14,30 (9,00- 62,95)	9,00	1,736*	0,420
	TGAB	27,50 (15,08- 74,78)	24,10 (15,40- 48,00)	15,90	1,207*	0,547
	Syndecan (ng/mL)	11,52 (8,91- 18,30)	12,94 (11,88- 19,05)	17,30	0,453*	0,797
Post-operatif	TSH (mIU/L)	1,45 (0,19- 4,70)	8,44 (0,63- 14,30)	37,00	5,538*	0,063
	T4 (mIU/L)	1,40 (1,22- 1,76)	1,15 (1,00- 1,78)	0,97	3,203*	0,202
	Tiroglobulin	0,08 (0,04- 0,77)	1,30 (0,11- 16,30)	53,60	7,509*	<b>0,023</b>
	TGAB	21,20 (14,00- 122,15)	24,20 (14,40- 69,20)	14,80	0,295*	0,863
	Syndecan (ng/mL)	8,67 (7,22- 18,56)	12,94 (11,88- 19,05)	10,94	1,228*	0,541

Median (25.persantil-75.persantil)

\*: Kruskal Wallis Testi

\*\* : Yüksek risk grubunda 2 hasta olduğu için sadece median değerler verilmiştir.

Hasta grubunda evre 1 ve 2 hastalar ile, evre 3 ve 4 hastalar birlikte gruplandırılmıştır. Bu gruplar arasında preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması Tablo 13 ile sunulmuştur.

Evre 3-4 olan hastalarda evre 1-2 olanlara göre postoperatif TSH ve tiroglobulin düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,031; p=0,012). Diğer laboratuvar parametrelerinin hastalık evresi gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 13. Opere Papiller Tiroid Kanserli Hastalarda Evreye Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	Evre 1-2 (n=29)	Evre 3-4 (n=8)	Test Değeri	p	
Pre-operatif	TSH (mIU/L)	2,31 (1,55-3,18)	1,60 (1,29-1,86)	1,882*	0,062
	T4 (mIU/L)	1,12 (1,03-1,25)	1,19 (1,09-1,42)	0,979*	0,335
	T3 (mIU/L)	2,99 (2,74-3,27)	3,26 (2,84-4,41)	1,415*	0,160
	TMAB	9,00 (9,00- 12,30)	11,65 (9,00- 41,93)	0,723*	0,512
	TGAB	25,00 (15,00- 56,70)	17,90 (16,00- 35,10)	0,221*	0,848
	Syndecan (ng/mL)	11,72 (9,00- 18,77)	12,52 (9,38- 18,68)	0,148*	0,899
Post-operatif	TSH (mIU/L)	1,45 (0,19-4,70)	9,22 (2,52- 15,05)	2,152*	<b>0,031</b>
	T4 (mIU/L)	1,40 (1,22-1,76)	1,11 (0,97-1,68)	1,422*	0,164
	Tiroglobulin	0,08 (0,04-0,77)	7,25 (0,16- 27,78)	2,558*	<b>0,012</b>
	TGAB	21,20 (14,00- 122,15)	23,10 (14,50- 59,60)	0,294*	0,789
	Syndecan (ng/mL)	8,89 (7,35- 16,71)	13,64 (10,18- 15,82)	1,106	0,294

Median (25.persantil-75.persantil)

\*: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda evre 1 ile RAİ tedavi alma durumuna göre preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması Tablo 14’de verilmiştir.

RAİ tedavisi almış olan hastalarda almayanlara göre preoperatif TSH ve postoperatif tiroglobulin düzeyi istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p=0,016; p=0,032). RAİ tedavisi almış olan hastalarda almayanlara göre postoperatif TSH düzeyi daha yüksek belirlenmiştir (p=0,002). Diğer laboratuvar parametrelerinin hastalık evresi gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

**Tablo 14. Opere Papiller Tiroid Kanseri Hastalarda RAİ Alma Durumuna Göre Tiroid ile İlgili Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	RAİ + (n=13)	RAİ - (n=24)	Test Değeri	P	
Pre-operatif	TSH (mIU/L)	1,63 (1,31-2,27)	2,36 (1,84-3,29)	2,388*	<b>0,016</b>
	T4 (mIU/L)	1,23 (1,06-1,39)	1,12 (1,04-1,25)	1,154*	0,253
	T3 (mIU/L)	3,27 (2,70-3,89)	2,95 (2,79-3,26)	1,482*	0,146
	TMAB	9,00 (9,00- 59,65)	9,00 (9,00- 12,30)	0,733*	0,525
	TGAB	18,70 (15,53- 56,93)	25,00 (15,00- 56,70)	0,046*	0,982
	Syndecan (ng/mL)	11,89 (7,27- 19,61)	11,77 (9,16- 19,05)	0,280*	0,795
Post-operatif	TSH (mIU/L)	10,00 (2,67- 14,80)	0,72 (0,13-3,49)	3,030*	<b>0,002</b>
	T4 (mIU/L)	1,16 (0,99-1,57)	1,47 (1,27-1,85)	2,127*	0,032
	Tiroglobulin	0,30 (0,04- 14,60)	0,10 (0,04-0,87)	1,065*	0,316
	TGAB	22,00 (14,60- 59,90)	25,45 (13,90- 143,08)	0,037*	0,986
	Syndecan (ng/mL)	13,00 (9,11- 17,94)	8,22 (3,89- 11,17)	1,609*	0,116

Median (25.persantil-75.persantil)

\*: Mann Whitney U Testi

Opere papiller tiroid kanser tanılı hastalarda syndecan düzeyleri ile diğer sayısal veriler arasındaki ilişki Tablo 15’de gösterilmiştir.

Preoperatif syndecan seviyesi ile tümör boyutu arasında pozitif yönlü düşük derecede, postoperatif syndecan ile pozitif yönlü orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,338; p=0,041; r=0,511; p=0,015).

Postoperatif syndecan seviyesi hasta yaşı arasında negatif yönlü orta derecede, anlamlı korelasyon tespit edildi ( $r=-0,473$ ;  $p=0,026$ ).

Syndecan seviyeleri ile diğer parametreler arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15. Syndecan Düzeyleri ile Diğer Sayısal Parametreler Arası İlişki**

		Pre-operatif Syndecan	Post-operatif Syndecan
Yaş	r	-0,127	-0,473
	p	0,268	<b>0,026</b>
Lenf Nodu Metastaz Sayısı	r	-0,009	0,181
	p	0,956	0,421
Tümör Odak Sayısı	r	-0,056	0,137
	p	0,743	0,544
Tümör Boyutu (En Büyük)	r	0,338	<b>0,175</b>
	p	0,041	0,435
TSH (mIU/L)	r	0,049	-0,265
	p	0,672	0,234
T4 (mIU/L)	r	-0,073	0,157
	p	0,523	0,485
T3 (mIU/L)	r	0,146	0,185
	p	0,427	0,435
TMAB	r	-0,200	-0,103
	p	0,316	0,737
TGAB	r	-0,208	-0,069
	p	0,269	0,794
Syndecan (ng/mL)	r	-	0,511
	p		<b>0,015</b>
TSH (mIU/L)	r	-0,300	-0,126
	p	0,085	0,586
T4 (mIU/L)	r	0,309	0,134
	p	0,075	0,563
Tiroglobulin	r	-0,249	0,172
	p	0,163	0,469
TGAB	r	0,016	-0,029
	p	0,929	0,905
Syndecan (ng/mL)	r	0,511	-
	p	0,015	

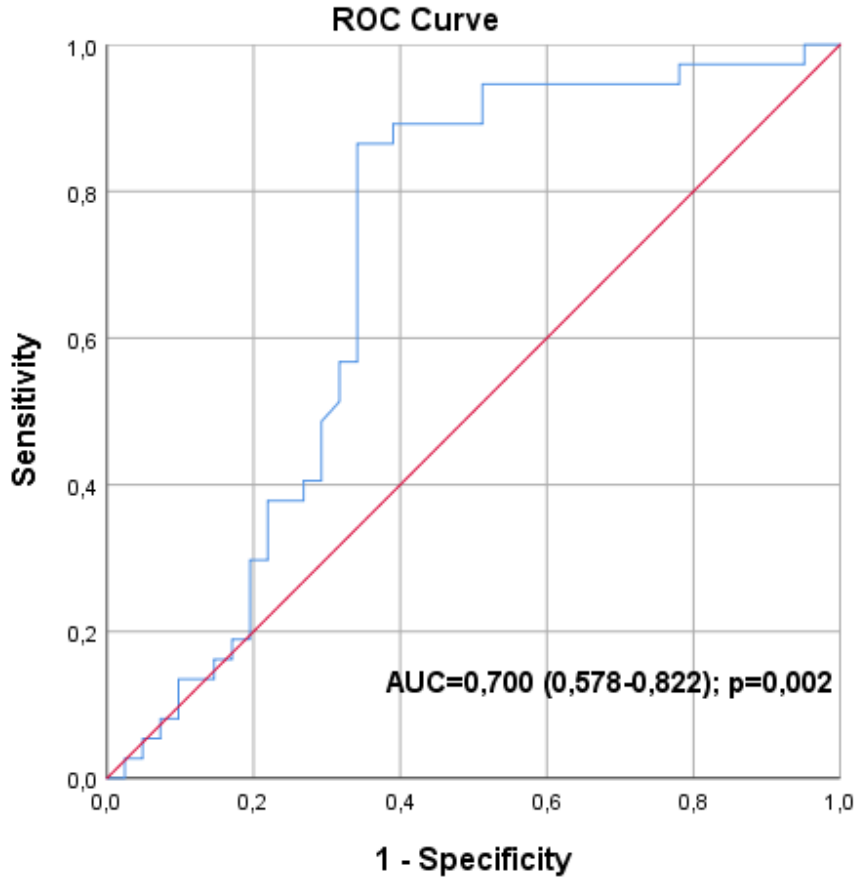
r: Spearman korelasyon katsayısı

Syndecan parametresinin papiller tiroid kanseri hastalarını tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Syndecan değeri için 7,805 ve daha büyük değerlerin papiller tiroid kanseri tanısını %86,49 sensitivite ve %65,85 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,700 (p=0,002; Güven Aralığı: 0,578-0,822) olarak bulunmuştur (Tablo 16; Şekil 5).

**Tablo 16. Syndecan Parametresinin ROC Analiz Tablosu**

	Syndecan
Cut-off Değeri	<b>≥7,805</b>
AUC (%95 CI)	0,700 (0,578-0,822)
Duyarlılık (%95 CI)	86,49 (71,23-95,46)
Özgüllük (%95 CI)	65,85 (49,41-79,92)
PPV (%95 CI)	69,57 (59,46-78,08)
NPV (%95 CI)	84,38 (69,89-92,63)
Doğruluk Oranı (%95 CI)	75,64 (64,60-84,65)

**CI:** Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer



Şekil 5. Syndecan Parametresinin Papiller Tiroid Kanseri Tanısı İçin ROC Eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Tiroid kanseleri en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Ultrasonografi (US) ve US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin (İİAB) yaygın kullanımı nedeniyle tiroid kanserlerinin tespiti kolaylaşmış ve insidansı son yıllarda artış göstermiştir. ACS (American Cancer Society) 2020 tahminlerine göre, 52.890 yeni vaka vardır, bunların 12.720'si erkeklerde ve 40.170'i kadınlardadır (Economides et al., 2021). Yeni ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır. Çalışmamızda da PTK olgularının %70,3'ü kadın ve %29,7 erkek hastadan oluşmaktaydı ve hasta yaş ortalaması  $46 \pm 12$  yıl olarak literatür ile uyumlu bulundu.

Tiroid kanserleri için ölüm oranları genel olarak çok düşük olup diferansiye tiroid kanserleri genellikle mükemmel bir prognoza sahiptir ve 10 yıllık sağ kalım oranları %90-95'i aşmaktadır. Diferansiye tiroid kanserleri tüm vakaların %95'inden fazlasını temsil ettiğinden, tiroid kanseri ölümlerinin çoğu papiller, foliküler ve Hürthle hücreli karsinomlardan kaynaklanmaktadır. Tiroid karsinomu kadınlarda daha sık görülür; ancak, ölüm oranları genç kadınlarda daha düşüktür(Haddad et al., 2022). Çalışmamızda da ölüm ile sonlanım görülmemiştir.

Hastaların çoğu asemptomatik olup tiroid kanserleri genellikle tiroid nodülü ile ortaya çıkmakta; bu tiroid nodülünün malignite riskini belirlemede ise US eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılmaktadır. İİAB benign geldiği halde tiroidektomi sonrası malign gelen veya İİAB malign olduğu halde benign gelen sonuçlar nedeniyle İİAB sınırlılıklara sahiptir. Çalışmamızda da İİAB sonucu malign ve malignite kuşkulu olduğu halde, tiroidektomi sonrası patoloji sonucu benign sitolojik bulgular saptanan hastalar olmuş ve bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubunda ise düşük ihtimalli de olsa tiroid nodülü bulunan hastalarda benign sitoloji olsa bile malignite olabileceğinden tiroid nodülü bulunmayanlar kontrol grubu olarak alınmıştır.

Diferansiye tiroid kanserleri için birçok klinikopatolojik evreleme sistemi mevcuttur ancak tiroid kanserinde mortalitenin öngörülmesinde en yararlı yöntem TNM (T, primer tümörün yayılımı; N, bölgesel lenf düğümlerinin durumu; M, uzak metastazların varlığı veya yokluğu) evreleme yöntemi olarak görülmektedir(Sherma, 2003). PTK'nin ileri evrelerinde ve yüksek riskli olan hastalarda ölüm oranının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların; ATA risk skorlamasına göre %75,7'si (28 hasta) düşük riskli; %18,9 (7 hasta) orta riskli; %5,4 (2 hasta) yüksek riskli olarak saptanırken; TNM evrelemesine göre %75,7'si (28 hasta) evre 1; %2,7'si (1 hasta) evre 2; %18,9'u (7 hasta) evre 3 ve %2,7'si (1 hasta) evre 4 olarak saptandı.

Syndecan-1 (CD138), transmembran proteoglikan ailesinin kurucu üyesidir (Couchman, 2021). Syndecan-1, kanser kök hücre fonksiyonu, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre adezyonu, göç ve invazyon, tümör anjiyogenezi ve tümör

stromasındaki lökosit fonksiyonu gibi çeşitli süreçleri etkiler (Sheta & Götte, 2021). Syndecan-1 büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriks bileşenlerini bağlayan ortak bir reseptör görevi görür (Tang & Lin, 2022). Syndecan-1'in ekspresyonu, farklı kanser türleri arasında ve ayrıca normal hücreler ile kanser hücreleri arasında değişiklik gösterir (Rangarajan et al., 2020).

Sanaee ve ark. tarafından yapılan; 86 mesane kanseri hastasının ve 57 sağlıklı bireyin serumlarında Soluble CD138/SDC-1'in ölçüldüğü çalışmada mesane kanseri olan hastaların serumlarında artmış serum syndecan düzeyleri tespit edilmiş ( $138,42 \pm 81,85$ 'e karşı  $86,48 \pm 82,58$  ng/ml,  $p = 0,0003$ ) ve 70 yaş üstü hastaların serumlarında CD138/ SDC-1 düzeyleri daha yüksek ( $159,7 \pm 15,77 - 124,5 \pm 9,99$  ng/ml,  $p = 0,025$ ) saptanmış. Soluble SDC-1 düzeyleri orta derecede farklılaşmış tümörlere sahip hastaların serumlarında, az farklılaşmış tümörlere sahip hastalara göre daha yüksek bulunmuş ( $170,47 \pm 85,06 - 101,79 \pm 68,24$  ng/ml,  $p = 0,01$ ). Soluble SDC-1 düzeyi kas invaziv tümörlerde ( $154.45 \pm 83.60 - 89.9 \pm 55.02$  ng/ml) daha yüksek saptanmasına rağmen lenf invaziv tümörlerde ( $106.25 \pm 52.10 - 123.43 \pm 63.76$  ng/ml) yüksek saptanmamıştı (sırasıyla  $p = 0,027$  ve  $0,45$ )(Sanaee et al., 2015). Çalışmamızda preoperatif syndecan düzeyi ve yaş arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup, postoperatif syndecan seviyesi ve hasta yaşı arasında negatif yönlü orta derecede, anlamlı korelasyon tespit edildi ( $r=-0,473$ ;  $p=0,026$ ). Orta ve yüksek riskli hasta sayısının az olması nedeniyle risk grubu ve syndecan-1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Geylani ve ark tarafından yapılan çalışmada kronik lenfositik lösemi olan 104 hastada serum syndecan düzeyleri incelenmiş sağlıklı kontrol grubuna göre (ortanca, 19,86; aralık, 14,49-33,14 ng/ml) önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ( $P < 0,01$ ). Yüksek serum syndecan düzeyleri ( $>$ ortanca, 52,8 ng/ml) daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiş ( $P = 0,0004$ )(JILANI et al., 2009).

Anttonen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada platin bazlı tedaviyle tedavi edilen 88 küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) hastasında serum syndecan-1'in sonuç üzerindeki etkisini incelenmiş ve yüksek düzeylerde serum syndecan-1 ( $>212$  mikrogram/l) olan hastaların yalnızca %38'i 1 yıllık ve %3'ü 2 yıllık sağ kalım oranına

sahipken; daha düşük serum düzeyine sahip olanların %58'i tanidan sonra 1 yıl, %25'i ise 2 yıl sağ kalıma sahi bulunmuştur(P=0,0034). Yüksek serum syndecan-1 düzeyi (>212 mikrogram/l) klinik evre veya tanı anında uzak metastazların varlığı ile ilişkili bulunmamış ancak yüksek tedavi öncesi serum syndecan-1 düzeyinin platin bazlı kemoterapi ile tedavi edilen küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Anttonen, 2003).

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Boylubay ve ark. tarafından yapılan çalışmada; 30 PTK'li hasta ve 30 benign trioid nodülü nedeniyle total tiroidektomi yapılan hastanın serum örnekleri alınarak değerlendirilmiş ve malign tiroid nodülleri olan kişilerde serum SDC-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış ve opere edildikten 3 ay sonra benign nodüllere sahip kişilerin seviyelerine düştüğü görülmüş. ROC-curve analizinde tiroid nodülü olan kişilerde PTK tanısında serum SDC-1 için 62.085 ng/mL cut-off değeri için %63.3 sensitiviteye ve %60 spesifisite sahip olduğu belirlenmiş ve PTK'da serum SDC-1 düzeyi ile kapsül invazyonu arasında orta derecede pozitif korelasyon olduğu saptanmış. Kapsül invazyonu olan PTK olgularında kapsül inazyonu olmayanlara göre SDC-1 düzeyleri yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamsız bulunmuştur. Bunun nedeni olarak kapsül invazyonu yapan hasta sayısının az olması (8 hasta) düşünülmüştür. ATA orta riske sahip PTK hastalarında düşük riske sahip olanlarda göre SDC-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı bulunmamış (p=0.103). Yüksek riske sahip PTK olgularının olmaması bu istikselsel analizde anlamsız çıkmasında etkili olabileceği düşünülmüştür(BOYLUBAY Şerife Mehtap, 2022).

Serum SDC-1 düzeyinin papiller tiroid kanseri ile ilişkisine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada papiller tiroid kanseri olan kişilerde serum SDC-1 düzeylerinin tiroid nodülü olmayan sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Bu anlamlı farklılık tiroid nodülü saptanan hastalarda malignite öngörebilme açısından serum syndecan-1 düzeyinin parametre olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Preoperatif syndecan düzeyi ile tümör boyutu arasında pozitif yönlü düşük derecede(p=0,041), post-operatif syndecan düzeyi ile orta derecede korelasyon saptanırken(p=0,015); hasta yaşı ile negatif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır (p=0,026). Çalışmamızda pre-operatif ve post-operatif syndecan düzeyleri arasında

anlamli fark bulunmuştur( $p=0,017$ ) bu da gösteriyor ki syndecan-1 düzeyinin post-operatif yüksek düzeyde sebat etmesi metastaz ve rezidü tümör açısından anlamlı olabilir. Nüks açısından değerlendirme için hastaların uzun dönem takiplerinde nüks olan hastalarda syndecan-1 düzeyinde değişiklik olup olmadığının incelenmesi gerekmektedir. ROC-curve analizinde, serum syndecan-1 düzeyinin PTK hastalarını tahmin etmede 7,805 ng/mL cut-off değeri için % 86,49 sensitiviteye ve %65,85 spesifisiteye sahip olduğu belirlendi.

Boylubay ve ark tarafından yapılan çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da evre ile syndecan düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır( $p=0,899$ ); bunun nedeni olarak da yüksek evre ve yüksek riskli hasta sayısının az olması düşünülmüştür. Hastaların ameliyat sonrası RAI tedavisi almaları ile syndecan düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır( $p=0,795$ ); bunun nedeni olarak da orta-yüksek riske sahip hasta sayısının az olması olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak PTK'da tiroid nodülü bulunmayan sağlıklı popülasyona göre serum SDC-1 düzeyi artmakta olup PTK tanısını öngörmeye yardımcı bir biyobelirteç olabilir. PTK'de hastalık prognozu ve serum SDC-1 arasındaki ilişkinin orta ve yüksek risk grubunun da bulunduğu daha geniş popülasyonda kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Literatürde syndecan-1 ile yapılan çalışmalara bakıldığında farklı tümörlerde kötü prognostik faktörler açısından bazı çalışmalarda pozitif korelasyon saptanmış olup PTK'de syndecan-1 düzeyinin anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- Albi, E., Cataldi, S., Lazzarini, A., Codini, M., Beccari, T., Ambesi-Impiombato, F., & Curcio, F. (2017). Radiation and Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(5), 911. <https://doi.org/10.3390/ijms18050911>
- Anttonen, A. (2003). Pretreatment serum syndecan-1 levels and outcome in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*, *41*(2), 171–177. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00196-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00196-X)
- Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., Vielh, P., DeMay, R. M., Sidawy, M. K., & Frable, W. J. (2008). Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, *36*(6), 425–437. <https://doi.org/10.1002/dc.20830>
- Bertrand, J., & Bollmann, M. (2019). Soluble syndecans: biomarkers for diseases and therapeutic options. *British Journal of Pharmacology*, *176*(1), 67–81. <https://doi.org/10.1111/bph.14397>
- Bodoor, K., Matalka, I., Hayajneh, R., Haddad, Y., & Gharaibeh, W. (2012). Evaluation of BCL-6, CD10, CD138 and MUM-1 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma patients: CD138 is a Marker of Poor Prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *13*(7), 3037–3046. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.7.3037>
- Bologna-Molina, R., González-González, R., Mosqueda-Taylor, A., Molina-Frechero, N., Damián-Matsumura, P., & Dominguez-Malagón, H. (2010). Expression of Syndecan-1 in Papillary Carcinoma of the Thyroid with Extracapsular Invasion. *Archives of Medical Research*, *41*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.11.004>

- BOYLUBAY Şerife Mehtap. (2022). *PAPİLLER TİROİD KANSERİ TANİ VE PROGNOZUNU BELİRLEMEDE SERUM SYNDECAN 1 VE 4 SEVİYESİNİN KLİNİK ÖNEMİ*. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chen, D. W., Lang, B. H. H., McLeod, D. S. A., Newbold, K., & Haymart, M. R. (2023). Thyroid cancer. *The Lancet*, *401*(10387), 1531–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00020-X)
- Christofer Juhlin, C., Mete, O., & Baloch, Z. W. (2023). The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-Related Cancer*, *30*(2). <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>
- Couchman, J. R. (2021). Syndecan-1 (CD138), Carcinomas and EMT. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), 4227. <https://doi.org/10.3390/ijms22084227>
- Czarnowski, D. (2021). Syndecans in cancer: A review of function, expression, prognostic value, and therapeutic significance. *Cancer Treatment and Research Communications*, *27*, 100312. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100312>
- Economides, A., Giannakou, K., Mamais, I., Economides, P. A., & Papageorgis, P. (2021). Association Between Aggressive Clinicopathologic Features of Papillary Thyroid Carcinoma and Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.692879>
- Fukushima, M., Ito, Y., Hirokawa, M., Miya, A., Shimizu, K., & Miyauchi, A. (2010). Prognostic Impact of Extrathyroid Extension and Clinical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Depend on Carcinoma Size. *World*

- Journal of Surgery*, 34(12), 3007–3014. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0776-x>
- Gardner, R. E., Tuttle, R. M., Burman, K. D., Haddady, S., Truman, C., Sparling, Y. H., Wartofsky, L., Sessions, R. B., & Ringel, M. D. (2000). Prognostic Importance of Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 126(3), 309. <https://doi.org/10.1001/archotol.126.3.309>
- Gharbaran, R., Goy, A., Tanaka, T., Park, J., Kim, C., Hasan, N., Vemulapalli, S., Sarojini, S., Tuluc, M., Nalley, K., Bhattacharyya, P., Pecora, A., & Suh, K. S. (2013). Fibroblast growth factor-2 (FGF2) and syndecan-1 (SDC1) are potential biomarkers for putative circulating CD15+/CD30+ cells in poor outcome Hodgkin lymphoma patients. *Journal of Hematology & Oncology*, 6(1), 62. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-62>
- Grant, C. S. (2015). Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surgery*, 4(1), 52–62. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.06>
- Haddad, R. I., Bischoff, L., Ball, D., Bernet, V., Blomain, E., Busaidy, N. L., Campbell, M., Dickson, P., Duh, Q.-Y., Ehya, H., Goldner, W. S., Guo, T., Haymart, M., Holt, S., Hunt, J. P., Iagaru, A., Kandeel, F., Lamonica, D. M., Mandel, S., ... Darlow, S. (2022). Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(8), 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>
- Haddad, R. I., Nasr, C., Bischoff, L., Busaidy, N. L., Byrd, D., Callender, G., Dickson, P., Duh, Q.-Y., Ehya, H., Goldner, W., Haymart, M., Hoh, C., Hunt, J. P., Iagaru, A., Kandeel, F., Kopp, P., Lamonica, D. M., McIver, B., Raeburn, C. D., ... Gurski, L. A. (2018). NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1429–1440. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>

- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Ito, Y., & Miyauchi, A. (2012). Prognostic Factors of Papillary and Follicular Carcinomas in Japan Based on Data of Kuma Hospital. *Journal of Thyroid Research*, 2012, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2012/973497>
- Ito, Y., Yoshida, H., Nakano, K., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Yokozawa, T., Matsuzuka, F., Matsuura, N., Kuma, K., & Miyauchi, A. (2003). Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology*, 43(2), 157–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01656.x>
- JILANI, I., WEI, C., BEKELE, B. N., ZHANG, Z. J., KEATING, M., WIERDA, W., FERRAJOLI, A., ESTROV, Z., KANTARJIAN, H., O'BRIEN, S. M., GILES, F. J., & ALBITAR, M. (2009). Soluble syndecan-1 (sCD138) as a prognostic factor independent of mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 31(1), 97–105. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.01010.x>
- Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism*, 37(5), 703–718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>
- Kim, C. W., Goldberger, O. A., Gallo, R. L., & Bernfield, M. (1994). Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-

- tissue-, and development-specific patterns. *Molecular Biology of the Cell*, 5(7), 797–805. <https://doi.org/10.1091/mbc.5.7.797>
- Kind, S., Merenkow, C., Büscheck, F., Möller, K., Dum, D., Chirico, V., Luebke, A. M., Höflmayer, D., Hinsch, A., Jacobsen, F., Göbel, C., Weidemann, S., Fraune, C., Möller-Koop, C., Hube-Magg, C., Clauditz, T. S., Simon, R., Sauter, G., Wilczak, W., ... Marx, A. (2019). Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. *Disease Markers*, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/4928315>
- Lin, J.-D., Hsueh, C., & Chao, T.-C. (2015). Long-Term Follow-Up of the Therapeutic Outcomes for Papillary Thyroid Carcinoma With Distant Metastasis. *Medicine*, 94(26), e1063. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001063>
- Little, J. W. (2006). Thyroid Disorders. Part I: Hyperthyroidism. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.05.069>
- Liu, F., Kuo, S., Hsueh, C., Chao, T., & Lin, J. (2015). Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Journal of Surgical Oncology*, 112(2), 149–154. <https://doi.org/10.1002/jso.23967>
- Liu, J., Liu, Y., Lin, Y., & Liang, J. (2019). Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinology and Metabolism*, 34(3), 215. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>
- Liu, X., Yan, K., Lin, X., Zhao, L., An, W., Wang, C., & Liu, X. (2014). The association between BRAF V600E mutation and pathological features in PTC. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(11), 3041–3052. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2872-7>
- Matos, L. L., Suarez, E. R., Theodoro, T. R., Trufelli, D. C., Melo, C. M., Garcia, L. F., Oliveira, O. C. G., Matos, M. G. L., Kanda, J. L., Nader, H. B., Martins, J. R. M., & Pinhal, M. A. S. (2015). The Profile of Heparanase Expression

- Distinguishes Differentiated Thyroid Carcinoma from Benign Neoplasms. *PLOS ONE*, 10(10), e0141139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141139>
- Mennerich, D., Vogel, A., Klamann, I., Dahl, E., Lichtner, R. B., Rosenthal, A., Pohlenz, H.-D., Thierauch, K.-H., & Sommer, A. (2004). Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. *European Journal of Cancer*, 40(9), 1373–1382. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.038>
- Mitselou, A., Ioachim, E., Peschos, D., Charalabopoulos, K., Michael, M., Agnantis, N. J., & Vougiouklakis, T. (2007). E-cadherin adhesion molecule and syndecan-1 expression in various thyroid pathologies. *Experimental Oncology*, 29(1), 54–60.
- Moses, W., Weng, J., & Kebebew, E. (2011). Prevalence, Clinicopathologic Features, and Somatic Genetic Mutation Profile in Familial Versus Sporadic Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*, 21(4), 367–371. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0256>
- Nath, M. C., & Erickson, L. A. (2018). Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Advances in Anatomic Pathology*, 25(3), 172–179. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000184>
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>
- Rangarajan, S., Richter, J. R., Richter, R. P., Bandari, S. K., Tripathi, K., Vlodavsky, I., & Sanderson, R. D. (2020). Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 68(12), 823–840. <https://doi.org/10.1369/0022155420937087>
- Reiland, J., Sanderson, R. D., Waguespack, M., Barker, S. A., Long, R., Carson, D. D., & Marchetti, D. (2004). Heparanase Degrades Syndecan-1 and Perlecan

- Heparan Sulfate. *Journal of Biological Chemistry*, 279(9), 8047–8055.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M304872200>
- Roh, Y. H., Kim, Y. H., Choi, H. J., Lee, K. E., & Roh, M. S. (2008). Syndecan-1 Expression in Gallbladder Cancer and Its Prognostic Significance. *European Surgical Research*, 41(2), 245–250. <https://doi.org/10.1159/000137667>
- Sanaee, M. N., Malekzadeh, M., Khezri, A., Ghaderi, A., & Doroudchi, M. (2015). Soluble CD138/Syndecan-1 Increases in the Sera of Patients with Moderately Differentiated Bladder Cancer. *Urologia Internationalis*, 94(4), 472–478. <https://doi.org/10.1159/000364907>
- Seidel, C., Sundan, A., Hjorth, M., Turesson, I., Dahl, I. M. S., Abildgaard, N., Waage, A., & Børset, M. (2000). Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood*, 95(2), 388–392. <https://doi.org/10.1182/blood.V95.2.388>
- Sherma, S. I. (2003). Thyroid carcinoma. *The Lancet*, 361(9356), 501–511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12488-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12488-9)
- Sheta, M., & Götte, M. (2021). Syndecan-1 (CD138) as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 28(25), 5066–5083. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210629122238>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Szatmári, T., Ötvös, R., Hjerpe, A., & Dobra, K. (2015). Syndecan-1 in Cancer: Implications for Cell Signaling, Differentiation, and Prognostication. *Disease Markers*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/796052>
- Tang, W.-Q., & Lin, J. (2022). Heparanase-1 is downregulated in chemoradiotherapy orbital rhabdomyosarcoma and relates with tumor growth as well as angiogenesis. *International Journal of Ophthalmology*, 15(1), 31–39. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.01.05>

- Tian, T., Kou, Y., Huang, R., & Liu, B. (2019). Prognosis of High-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients with Pre-Ablation Stimulated TG & NG/ML. *Endocrine Practice*, 25(3), 220–225. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0436>
- Tsushima, Y., Miyauchi, A., Ito, Y., Kudo, T., Masuoka, H., Yabuta, T., Fukushima, M., Kihara, M., Higashiyama, T., Takamura, Y., Kobayashi, K., Miya, A., Kikumori, T., Imai, T., & Kiuchi, T. (2013). Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocrine Journal*, 60(7), 871–876. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0410>
- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, T. Ç. G. T. H. T. ve T. K. 2020. (2020). *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.*
- TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018. (2018). [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser\\_Rapor\\_2018.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf)
- Xian, X., Gopal, S., & Couchman, J. R. (2010). Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. *Cell and Tissue Research*, 339(1), 31–46. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0829-3>
- Xu, Y., Yuan, J., Zhang, Z., Lin, L., & Xu, S. (2012). Syndecan-1 expression in human glioma is correlated with advanced tumor progression and poor prognosis. *Molecular Biology Reports*, 39(9), 8979–8985. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1767-9>
- Zellweger, T., Ninck, C., Mirlacher, M., Anefeld, M., Glass, A. G., Gasser, T. C., Mihatsch, M. J., Gelmann, E. P., & Bubendorf, L. (2003). Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer. *The Prostate*, 55(1), 20–29. <https://doi.org/10.1002/pros.10209>

- Albi, E., Cataldi, S., Lazzarini, A., Codini, M., Beccari, T., Ambesi-Impiombato, F., & Curcio, F. (2017). Radiation and Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 911. <https://doi.org/10.3390/ijms18050911>
- Anttonen, A. (2003). Pretreatment serum syndecan-1 levels and outcome in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 41(2), 171–177. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)00196-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(03)00196-X)
- Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., Vielh, P., DeMay, R. M., Sidawy, M. K., & Frable, W. J. (2008). Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic Cytopathology*, 36(6), 425–437. <https://doi.org/10.1002/dc.20830>
- Bertrand, J., & Bollmann, M. (2019). Soluble syndecans: biomarkers for diseases and therapeutic options. *British Journal of Pharmacology*, 176(1), 67–81. <https://doi.org/10.1111/bph.14397>
- Bodoor, K., Matalka, I., Hayajneh, R., Haddad, Y., & Gharaibeh, W. (2012). Evaluation of BCL-6, CD10, CD138 and MUM-1 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma patients: CD138 is a Marker of Poor Prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(7), 3037–3046. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.7.3037>
- Bologna-Molina, R., González-González, R., Mosqueda-Taylor, A., Molina-Frechero, N., Damián-Matsumura, P., & Dominguez-Malagón, H. (2010). Expression of Syndecan-1 in Papillary Carcinoma of the Thyroid with Extracapsular Invasion. *Archives of Medical Research*, 41(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2009.11.004>
- BOYLUBAY Şerife Mehtap. (2022). *PAPİLLER TİROİD KANSERİ TANİ VE PROGNOZUNU BELİRLEMEDE SERUM SYNDECAN 1 VE 4 SEVİYESİNİN KLİNİK ÖNEMİ*. SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ.

- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chen, D. W., Lang, B. H. H., McLeod, D. S. A., Newbold, K., & Haymart, M. R. (2023). Thyroid cancer. *The Lancet*, *401*(10387), 1531–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00020-X)
- Christofer Juhlin, C., Mete, O., & Baloch, Z. W. (2023). The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocrine-Related Cancer*, *30*(2). <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>
- Couchman, J. R. (2021). Syndecan-1 (CD138), Carcinomas and EMT. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(8), 4227. <https://doi.org/10.3390/ijms22084227>
- Czarnowski, D. (2021). Syndecans in cancer: A review of function, expression, prognostic value, and therapeutic significance. *Cancer Treatment and Research Communications*, *27*, 100312. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100312>
- Economides, A., Giannakou, K., Mamais, I., Economides, P. A., & Papageorgis, P. (2021). Association Between Aggressive Clinicopathologic Features of Papillary Thyroid Carcinoma and Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.692879>
- Fukushima, M., Ito, Y., Hirokawa, M., Miya, A., Shimizu, K., & Miyauchi, A. (2010). Prognostic Impact of Extrathyroid Extension and Clinical Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma Depend on Carcinoma Size. *World Journal of Surgery*, *34*(12), 3007–3014. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0776-x>
- Gardner, R. E., Tuttle, R. M., Burman, K. D., Haddady, S., Truman, C., Sparling, Y. H., Wartofsky, L., Sessions, R. B., & Ringel, M. D. (2000). Prognostic

- Importance of Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 126(3), 309. <https://doi.org/10.1001/archotol.126.3.309>
- Gharbaran, R., Goy, A., Tanaka, T., Park, J., Kim, C., Hasan, N., Vemulapalli, S., Sarojini, S., Tuluc, M., Nalley, K., Bhattacharyya, P., Pecora, A., & Suh, K. S. (2013). Fibroblast growth factor-2 (FGF2) and syndecan-1 (SDC1) are potential biomarkers for putative circulating CD15+/CD30+ cells in poor outcome Hodgkin lymphoma patients. *Journal of Hematology & Oncology*, 6(1), 62. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-62>
- Grant, C. S. (2015). Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surgery*, 4(1), 52–62. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.06>
- Haddad, R. I., Bischoff, L., Ball, D., Bernet, V., Blomain, E., Busaidy, N. L., Campbell, M., Dickson, P., Duh, Q.-Y., Ehya, H., Goldner, W. S., Guo, T., Haymart, M., Holt, S., Hunt, J. P., Iagaru, A., Kandeel, F., Lamonica, D. M., Mandel, S., ... Darlow, S. (2022). Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(8), 925–951. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0040>
- Haddad, R. I., Nasr, C., Bischoff, L., Busaidy, N. L., Byrd, D., Callender, G., Dickson, P., Duh, Q.-Y., Ehya, H., Goldner, W., Haymart, M., Hoh, C., Hunt, J. P., Iagaru, A., Kandeel, F., Kopp, P., Lamonica, D. M., McIver, B., Raeburn, C. D., ... Gurski, L. A. (2018). NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(12), 1429–1440. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>
- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid

- Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- Ito, Y., & Miyauchi, A. (2012). Prognostic Factors of Papillary and Follicular Carcinomas in Japan Based on Data of Kuma Hospital. *Journal of Thyroid Research*, 2012, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2012/973497>
- Ito, Y., Yoshida, H., Nakano, K., Takamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Yokozawa, T., Matsuzuka, F., Matsuura, N., Kuma, K., & Miyauchi, A. (2003). Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology*, 43(2), 157–164. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2003.01656.x>
- JILANI, I., WEI, C., BEKELE, B. N., ZHANG, Z. J., KEATING, M., WIERDA, W., FERRAJOLI, A., ESTROV, Z., KANTARJIAN, H., O'BRIEN, S. M., GILES, F. J., & ALBITAR, M. (2009). Soluble syndecan-1 (sCD138) as a prognostic factor independent of mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 31(1), 97–105. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.01010.x>
- Jung, C. K., Bychkov, A., & Kakudo, K. (2022). Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinology and Metabolism*, 37(5), 703–718. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.1553>
- Kim, C. W., Goldberger, O. A., Gallo, R. L., & Bernfield, M. (1994). Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Molecular Biology of the Cell*, 5(7), 797–805. <https://doi.org/10.1091/mbc.5.7.797>
- Kind, S., Merenkow, C., Büscheck, F., Möller, K., Dum, D., Chirico, V., Luebke, A. M., Höflmayer, D., Hinsch, A., Jacobsen, F., Göbel, C., Weidemann, S., Fraune, C., Möller-Koop, C., Hube-Magg, C., Clauditz, T. S., Simon, R., Sauter, G., Wilczak, W., ... Marx, A. (2019). Prevalence of Syndecan-1 (CD138) Expression

- in Different Kinds of Human Tumors and Normal Tissues. *Disease Markers*, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/4928315>
- Lin, J.-D., Hsueh, C., & Chao, T.-C. (2015). Long-Term Follow-Up of the Therapeutic Outcomes for Papillary Thyroid Carcinoma With Distant Metastasis. *Medicine*, 94(26), e1063. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001063>
- Little, J. W. (2006). Thyroid Disorders. Part I: Hyperthyroidism. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.05.069>
- Liu, F., Kuo, S., Hsueh, C., Chao, T., & Lin, J. (2015). Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Journal of Surgical Oncology*, 112(2), 149–154. <https://doi.org/10.1002/jso.23967>
- Liu, J., Liu, Y., Lin, Y., & Liang, J. (2019). Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinology and Metabolism*, 34(3), 215. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>
- Liu, X., Yan, K., Lin, X., Zhao, L., An, W., Wang, C., & Liu, X. (2014). The association between BRAF V600E mutation and pathological features in PTC. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(11), 3041–3052. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2872-7>
- Matos, L. L., Suarez, E. R., Theodoro, T. R., Trufelli, D. C., Melo, C. M., Garcia, L. F., Oliveira, O. C. G., Matos, M. G. L., Kanda, J. L., Nader, H. B., Martins, J. R. M., & Pinhal, M. A. S. (2015). The Profile of Heparanase Expression Distinguishes Differentiated Thyroid Carcinoma from Benign Neoplasms. *PLOS ONE*, 10(10), e0141139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141139>
- Mennerich, D., Vogel, A., Klamann, I., Dahl, E., Lichtner, R. B., Rosenthal, A., Pohlenz, H.-D., Thierauch, K.-H., & Sommer, A. (2004). Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. *European Journal of Cancer*, 40(9), 1373–1382. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.01.038>

- Mitselou, A., Ioachim, E., Peschos, D., Charalabopoulos, K., Michael, M., Agnantis, N. J., & Vougiouklakis, T. (2007). E-cadherin adhesion molecule and syndecan-1 expression in various thyroid pathologies. *Experimental Oncology*, 29(1), 54–60.
- Moses, W., Weng, J., & Kebebew, E. (2011). Prevalence, Clinicopathologic Features, and Somatic Genetic Mutation Profile in Familial Versus Sporadic Nonmedullary Thyroid Cancer. *Thyroid*, 21(4), 367–371. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0256>
- Nath, M. C., & Erickson, L. A. (2018). Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Advances in Anatomic Pathology*, 25(3), 172–179. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000184>
- Pellegriti, G., Frasca, F., Regalbuto, C., Squatrito, S., & Vigneri, R. (2013). Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/965212>
- Rangarajan, S., Richter, J. R., Richter, R. P., Bandari, S. K., Tripathi, K., Vlodaysky, I., & Sanderson, R. D. (2020). Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 68(12), 823–840. <https://doi.org/10.1369/0022155420937087>
- Reiland, J., Sanderson, R. D., Waguespack, M., Barker, S. A., Long, R., Carson, D. D., & Marchetti, D. (2004). Heparanase Degrades Syndecan-1 and Perlecan Heparan Sulfate. *Journal of Biological Chemistry*, 279(9), 8047–8055. <https://doi.org/10.1074/jbc.M304872200>
- Roh, Y. H., Kim, Y. H., Choi, H. J., Lee, K. E., & Roh, M. S. (2008). Syndecan-1 Expression in Gallbladder Cancer and Its Prognostic Significance. *European Surgical Research*, 41(2), 245–250. <https://doi.org/10.1159/000137667>
- Sanaee, M. N., Malekzadeh, M., Khezri, A., Ghaderi, A., & Doroudchi, M. (2015). Soluble CD138/Syndecan-1 Increases in the Sera of Patients with Moderately

- Differentiated Bladder Cancer. *Urologia Internationalis*, 94(4), 472–478.  
<https://doi.org/10.1159/000364907>
- Seidel, C., Sundan, A., Hjorth, M., Turesson, I., Dahl, I. M. S., Abildgaard, N., Waage, A., & Børset, M. (2000). Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood*, 95(2), 388–392.  
<https://doi.org/10.1182/blood.V95.2.388>
- Sherma, S. I. (2003). Thyroid carcinoma. *The Lancet*, 361(9356), 501–511.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12488-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12488-9)
- Sheta, M., & Götte, M. (2021). Syndecan-1 (CD138) as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Breast Cancer. *Current Medicinal Chemistry*, 28(25), 5066–5083. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210629122238>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- Szatmári, T., Ötvös, R., Hjerpe, A., & Dobra, K. (2015). Syndecan-1 in Cancer: Implications for Cell Signaling, Differentiation, and Prognostication. *Disease Markers*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/796052>
- Tang, W.-Q., & Lin, J. (2022). Heparanase-1 is downregulated in chemoradiotherapy orbital rhabdomyosarcoma and relates with tumor growth as well as angiogenesis. *International Journal of Ophthalmology*, 15(1), 31–39.  
<https://doi.org/10.18240/ijo.2022.01.05>
- Tian, T., Kou, Y., Huang, R., & Liu, B. (2019). Prognosis of High-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients with Pre-Ablation Stimulated TG &lt;1 NG/ML. *Endocrine Practice*, 25(3), 220–225. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0436>
- Tsushima, Y., Miyauchi, A., Ito, Y., Kudo, T., Masuoka, H., Yabuta, T., Fukushima, M., Kihara, M., Higashiyama, T., Takamura, Y., Kobayashi, K., Miya, A., Kikumori, T., Imai, T., & Kiuchi, T. (2013). Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in

- thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocrine Journal*, 60(7), 871–876. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0410>
- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, T. Ç. G. T. H. T. ve T. K. 2020. (2020). *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.*
- TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2018. (2018). [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser\\_Rapor\\_2018.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf)
- Xian, X., Gopal, S., & Couchman, J. R. (2010). Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. *Cell and Tissue Research*, 339(1), 31–46. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0829-3>
- Xu, Y., Yuan, J., Zhang, Z., Lin, L., & Xu, S. (2012). Syndecan-1 expression in human glioma is correlated with advanced tumor progression and poor prognosis. *Molecular Biology Reports*, 39(9), 8979–8985. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1767-9>
- Zellweger, T., Ninck, C., Mirlacher, M., Annefeld, M., Glass, A. G., Gasser, T. C., Mihatsch, M. J., Gelmann, E. P., & Bubendorf, L. (2003). Tissue microarray analysis reveals prognostic significance of syndecan-1 expression in prostate cancer. *The Prostate*, 55(1), 20–29. <https://doi.org/10.1002/pros.10209>