



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA ANTI-TG
(ANTI-TİROGLOBULİN) POZİTİFLİĞİNİN HASTALIĞIN EVRESİ,
REKÜRRENSİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DR. HÜLYA KAYNAK

KONYA-2020



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA ANTİ-TG
(ANTİ-TİROGLOBULİN) POZİTİFLİĞİNİN HASTALIĞIN EVRESİ,
REKÜRRENSİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

DR. HÜLYA KAYNAK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA-2020

TEŞEKKÜR

Tez sürecinin her aşamasında yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na,

Tez sürecinde yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. İlker Cordan'a

İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca eğitimimde katkıda bulunan iç hastalıkları öğretim üyelerine, uzmanlarına,

Dostlukları ve arkadaşlıklarıyla birlikte olduğumuz zamanları değerli kılan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana olan inançları, sevgileri ve desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarıyla beni mutlu eden annem, babam ve abime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hülya KAYNAK

Ocak, 2020

ÖZET

Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Anti-Tg (Anti-Tiroglobulin) Pozitifliğinin Hastalığın Evresi, Rekürrensi Üzerindeki Etkisi, Dr. Hülya Kaynak, Uzmanlık Tezi, Konya 2020

Amaç: Çalışmamızda preoperatif dönemde anti-Tg pozitifliğinin kanser evresi, metastaz ve nüks arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2012- Mayıs 2019 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde preoperatif dönemde Anti-Tg bakılmış ve total tiroidektomi yapılmış 331 hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastaların dosya numarası, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, preoperatif dönemdeki Anti-Tg pozitif veya negatiflik durumu, Anti-Tg seviyesi, tiroid kanser tipi, lenf nodu metastazı, tümör hacmi, tümör boyutu, TNM evresi, Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzuna göre risk sınıfı, tümör odak sayısı, takiplerde nüks gelişip gelişmediği, nüks nedeni ile cerrahi veya RAI tedavisi durumu, tanı anındaki TSH seviyesi, postoperatif dönemdeki Anti-Tg düzeyleri tarandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $46,7 \pm 15,4$, tanı anında ortanca TSH değeri $0,96 \mu\text{IU/ml}$ ($0,01-9,74$), preoperatif dönemdeki anti-Tg ortanca değeri 0 IU/ml ($0-3000$) saptandı. Hastaların 253'ü (%76,4) kadın, 78'i (%23,6) erkekti. Tiroidektomi patoloji raporu benign olarak sonuçlanan 205 hasta (%61,9), diferansiye tiroid kanseri olarak sonuçlanan 126 hasta (%38,1) saptandı. Preoperatif dönemde 276 hastada (%83,4) anti-Tg negatif, 55 hastada (%16,6) anti-Tg pozitif saptandı. Çalışmamızda preoperatif anti-Tg pozitifliği ve seviyesi ile kanser evresi, lenf nodu metastazı, nüks, RAI tedavisi alma, tümör odak sayısı, ATA risk ile ilişkileri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı. Sadece tanı anındaki TSH düzeyinin malign grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. ($p < 0,0001$)

Sonuç: Çalışmamızda anti-Tg pozitifliği ile kanser evresi, nüksü ve metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Sadece tanı anındaki TSH düzeyinin malign grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. ($p < 0,0001$)

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, tiroglobulin antikor

ABSTRACT

The Effect of Thyroglobulin Antibody (anti-Tg) Positivity on the Stage and Recurrence of the Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer, Specialty Thesis, Dr Hülya Kaynak, Konya-2020

Aim: In this study we aimed to investigate the relationship between anti-Tg positivity in the preoperative period, according to cancer, stage, metastasis and recurrence.

Methods: In this study, we retrospectively reviewed cancer patients between January 2012 and May 2019. Totally 331 patients who underwent total thyroidectomy had an anti-Tg positivity in the preoperative period at Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty. Patients' file number, age at the time of diagnosis, gender, anti-Tg positivity in the preoperative period, anti-Tg level, thyroid cancer type, lymph node metastasis, tumor volume, tumor diameter, TNM stage, according to the American Thyroid Association (ATA) guidelines risk class, number of tumor foci, whether recurrence occurred during follow-up, surgical or RAI treatment due to recurrence, TSH level at diagnosis, anti-Tg levels in postoperative period were evaluated.

Results: The mean age of the patients was $46,7 \pm 15,4$ years, the median TSH value at the time of diagnosis was $0,96 \mu\text{IU/ml}$ (0,01-9,74) and the median anti-Tg at the preoperative period value was 0 IU/ml (0-3000). Of the patients, 253 (76.4%) were female and 78 (23.6%) were male. 126 patients (38.1%) in the differentiated thyroid cancer group and 205 patients (61.9%) in the benign group were detected. In the preoperative period, anti-Tg was negative in 276 patients (83.4%) and anti-Tg was positive in 55 patients (16.6%) In our study, preoperative anti-Tg positivity and level relationship with cancer stage, lymph node metastasis, recurrence, taking RAI treatment, number of tumor foci and ATA risk were not statistically significant. But TSH level at the time of diagnosis was found to be significantly higher in the malignant group.

Conclusion: In our study, preoperative anti-Tg positivity relationship with cancer stage, recurrence and metastasis in patients with differentiated thyroid cancer were not statistically significant. But TSH level at the time of diagnosis was found to be significantly higher in the malignant group ($p < 0,0001$).

Key words: Differentiated thyroid cancer, thyroglobulin antibody

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	2
ABSTRACT	3
İÇİNDEKİLER.....	4
SİMGE VE KISALTMALAR.....	5
TABLO LİSTESİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ (DTK).....	2
2.1.1 Papiller Tiroid Kanseri	2
2.1.1.1 Epidemiyoloji	2
2.1.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.1.3. Patogenez.....	6
2.1.1.4. Klinik Özellikleri.....	6
2.1.1.5. Prognostik Özellikleri.....	9
2.1.2. Foliküler Tiroid Kanseri	14
2.1.2.1. Epidemiyoloji	14
2.1.2.2. Risk Faktörleri	14
2.1.2.3. Moleküler Özellikler	14
2.1.2.4. Klinik Özellikler	15
2.1.2.5. Prognostik Özellikler.....	17
2.2. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
BULGULAR	26
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	43
KAYNAKÇA	45

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
Anti-Tg	Anti tiroglobulin
ATA.....	Amerikan Tiroid Birliği
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
DTK.....	Diferansiye Tiroid Kanseri
eFVPTK.....	Enkapsüle non-invazif foliküler varyant papiller karsinomu
İİAB.....	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
MAPK.....	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MIFC	Minimal invaziv foliküler tiroid kanser
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
NI-FVPTC	Papiller tiroid kanserinin noninvaziv foliküler varyantı
NIFT-P.....	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı
PET.....	Pozitron emisyon tomografi
PTEN	Cowden sendromu
PTK.....	Papiller Tiroid Kanseri
RAI.....	Radyoaktif iyot
rhTSH... ..	Rekombinant human TSH
SEER... ..	Surveillance, Epidemiology and End Results
TERT	Telomeraz reverse transkriptaz
Tg.....	Tiroglobulin
TK.....	Tiroid kanseri
TNM	Tümör, lenf nodu, metastaz evreleme sistemi
TSH.....	Tiroid Stimüle edici Hormon
VEGF.....	Vasküler endotel büyüme faktörü
WIFC	Yaygın olarak invaziv foliküler tiroid kanseri
WRN.....	Werner sendromu

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ 8. AJCC TNM EVRELEMESİ

TABLO 2: DTK'NİN ATA RİSK SINIFLAMASI

TABLO 3: SAYISAL VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

TABLO 4: KATEGORİK VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

TABLO 5: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 6: PREOP ANTİ-TG SEVİYELERİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 7: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 8: PREOP ANTİ-TG SEVİYELERİ İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 9: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TNM EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 10: PREOP ANTİ-TG SEVİYESİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TNM EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 11: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE RAI TEDAVİSİ ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 12: PREOP ANTİ-TG SEVİYESİ İLE RAI TEDAVİSİ ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 13: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 14: PREOP ANTİ-TG SEVİYELERİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 15: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS CERRAHİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 16: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE RAI VERİLENELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 17: PREOP ANTİ-TG POZİTİFLİĞİ İLE TÜMÖR BOYUTU VE HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 18: PREOP ANTİ-TG SEVİYESİ İLE TÜMÖR BOYUTU VE HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 19: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE TÜMÖR ODAK SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 20: PREOP ANTI-TG SEVİYESİ İLE TÜMÖR ODAK SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 21: CİNSİYET İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 22: YAŞ İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ

TABLO 23: TANI ANINDA TSH DÜZEYİ İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında nadir görülen bir kanser türü olmakla birlikte endokrin kanserleri içerisinde birinci sıradadır. Yaş ve cinsiyete göre hesaplanan tiroid kanseri insidansı, son yıllarda diğer malignitelere göre tüm cinsiyetlerde ve tüm etnik kökenlerde görülme sıklığı daha hızlı artmıştır

Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %80-90' ını oluşturur. Papiller kanser, foliküler kanser ve az diferansiye kanser diferansiye kanserler olarak kabul edilir ve bu tümörlere sahip hastalar, sayısız biyolojik farklılığa rağmen, sıklıkla benzer şekilde tedavi edilir.

Tiroglobulin antikoru (Anti-Tg), genel popülasyonun %10'unda ve tiroid kanserli hastaların %20'sinde tespit edilebilir. Anti-Tg antikoru varlığında elde edilen tiroglobulin (Tg) değerleri klinik olarak güvenilir olmayabilir. Anti-Tg antikoru olan hastalarda, tek başına serum Tg konsantrasyonları, tiroidektomi ve rezidüel normal tiroid dokusunun ablasyonundan sonra kalıcı veya tekrarlayan hastalığı saptamak için bir tahlil olarak kullanılamaz. Bununla birlikte, hastalık nüksü serum Tg'de karşılık gelen bir artışla veya bu artış olmadan anti-Tg antikoruındaki bir artış ile anlaşılabilir.

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonunun ardından, serum anti-Tg antikoru genellikle üç ile beş yıl içerisinde saptanamayan seviyelere düşer. Anti-Tg antikoru seviyelerindeki düşüş prognostik öneme sahiptir. Çünkü izlemin ilk üç yılında %50 den fazla düşüş, %3'ten az nüks riskiyle ilişkilidir. Stabil değerler, yaklaşık %20 nüks riskiyle ve yükselen değerler yaklaşık %40 nüks riskiyle ilişkilidir.

Biz bu çalışmada 2012- 2019 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde preoperatif dönemde Anti-Tg bakılmış ve total tiroidektomi yapılmış hastalarda Anti-Tg pozitifliği ile kanser evresi, metastaz ve nüks riski arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ (DTK)

Tiroid kanseri tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında nadir görülen bir kanser türü olmakla birlikte endokrin kanserleri içerisinde birinci sıradadır [1].

Tiroid kanseri tipik olarak tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Tiroid nodülleri, hasta tarafından fark edildiğinde veya rutin fizik muayene sırasında karotis ultrasonografi, boyun bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografi (PET) taraması gibi bir radyolojik görüntülemeler sırasında tesadüfen saptanır.

Nodüllerde hızlı büyüme, nodülün çevre dokulara sabitlenmesi, yeni başlayan ses kısıklığı veya vokal kord paralizisi öyküsü veya ipsilateral servikal lenfadenopati varlığı bir nodülün malign olabileceği şüphesini artırır.

Tiroid nodüllerinin nasıl keşfedildiğine bakılmaksızın, tiroid kanserinin teşhisi genellikle ince iğne aspirasyon (İİAB) biyopsisi ile yapılır

Diferansiyel tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur. Papiller kanser, foliküler kanser ve az diferansiyel kanser diferansiyel tiroid kanserleri olarak kabul edilir ve bu tümörlere sahip hastalar, sayısız biyolojik farklılığa rağmen, sıklıkla benzer şekilde tedavi edilir.

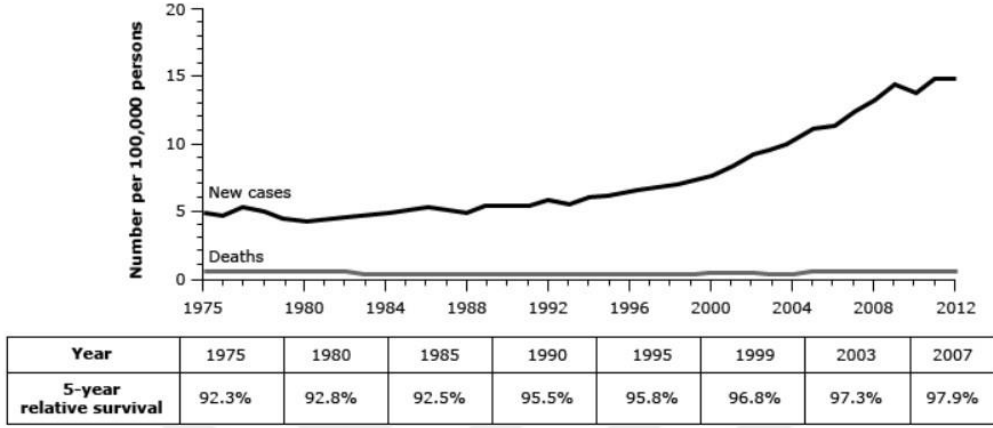
2.1.1 Papiller Tiroid Kanseri

2.1.1.1 Epidemiyoloji

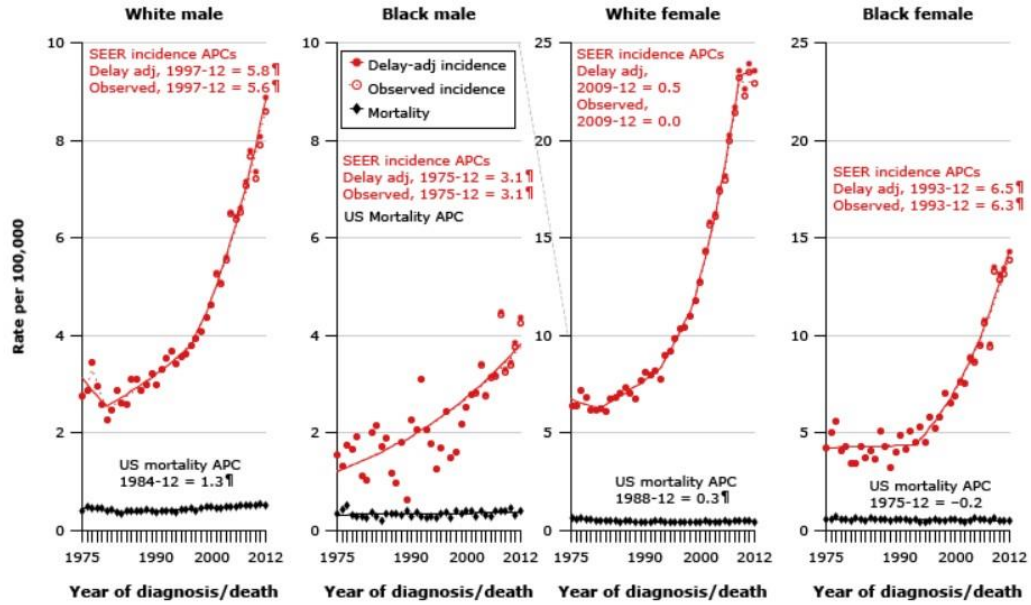
"Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) program veri tabanına dayanan bir raporda, 1975'ten 2012'ye kadar papiller kanser insidansı 100.000'de 4.8'den 14.9'a yükseldiği görülmüştür (Şekil 1) [2]. 2012 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroid kanseri ile yaşayan yaklaşık 601.789 kişi vardı [2]. Yaş ve cinsiyete göre hesaplanan tiroid kanseri insidansı, son yıllarda diğer malignitelere göre tüm cinsiyetlerde ve tüm etnik kökenlerde görülme sıklığı daha hızlı artmıştır (şekil 2 ve şekil 3) [3, 4]. Bununla birlikte,

kadınlarda, yıllık artış oranı, 1992'den 1999'a kadar yıllık %4,2 , 1999'dan 2009'a kadar yıllık %6,9 iken 2009'dan 2011'e kadar yıllık %2,2'ye düşmüştür [5].

ŞEKİL 1 SEER: Yeni vakalar, ölümler ve 5 yıllık sağ kalım oranı



ŞEKİL 2: Tiroid kanserlerinin ırk ve cinsiyete göre SEER’de insidansı, gecikmesi düzeltilmiş insidansı ve ABD ölüm oranları



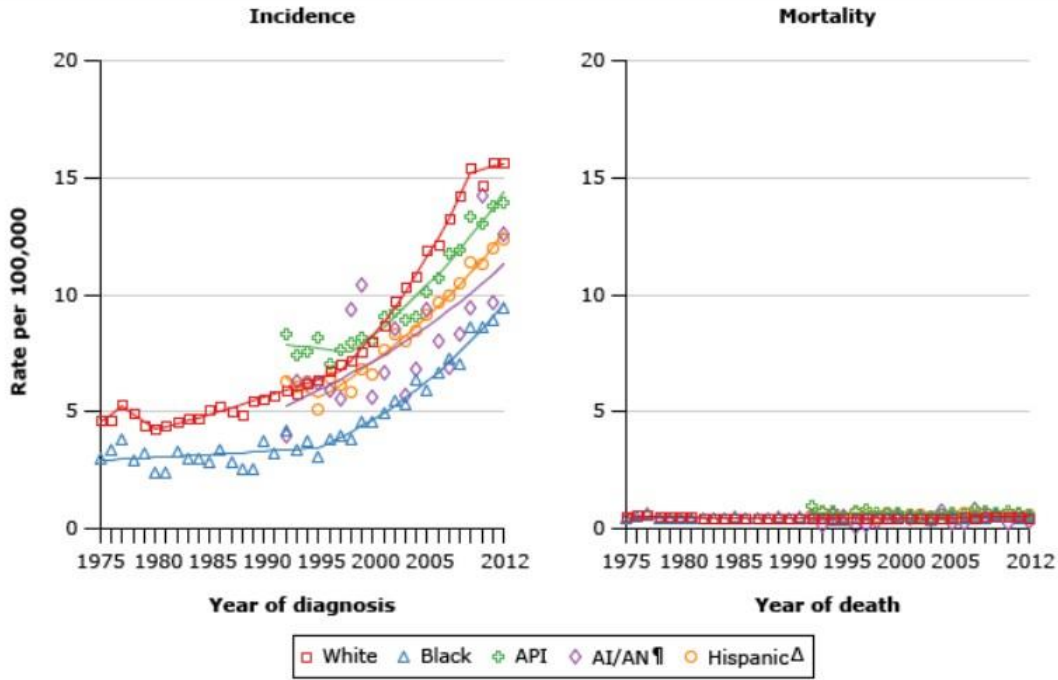
Regresyon çizgileri ve APC'ler, 4.1.0, Nisan 2014, Ulusal Kanser Enstitüsü, Joinpoint Regression Program sürümü kullanılarak hesaplanır. APC, regresyon hattı bölümleri için yıllık yüzde değişimdir. Grafikte gösterilen APC en son trend içindir.

APC: yıllık yüzde değişim; SEER: Sürveys, Epidemiyoloji ve Sonuç Sonuçları.

* Oranlar 2000 ABD standart popülasyonuna göre yaş ayarlıdır (19 yaş grubu - nüfus sayımı P25-1103).

C APC, sıfırdan önemli ölçüde farklıdır (p <0.05).

ŞEKİL 3:Her iki cinsiyette tiroid kanseri için SEER insidansı ve ABD ölüm oranları: 1972-2012 yıllarında beyazlar ve siyahlar için ve 1992-2012 yıllarında Asya / Pasifik Adalıları, Amerikan Yerlileri / Alaska Yerlileri ve Hispanikler için Joinpoint analizleri



Regresyon çizgileri, 4.1.0, Nisan 2014, Ulusal Kanser Enstitüsü, Joinpoint Regression Program sürümü kullanılarak hesaplanır. 1975 - 2012 döneminde beyazlar ve siyahlar için birleştirme noktası analizleri, maksimum beş birleşme noktasına izin verir. 1992-2012 döneminde diğer etnik gruplar için yapılan analizler en fazla üç katılım noktasına izin vermektedir.

AI / AN: Amerikan Yerlisi / Alaska Yerli; API: Asya / Pasifik Adalı; CHSDA: Sözleşme Sağlık Hizmeti Sunum Alanı; NHIA: NAACCR Hispanik Kimlik Algoritması; SEER: Sürveys, Epidemiyoloji ve Sonuç Sonuçları.

* Oranlar 2000 ABD standart popülasyonuna göre yaş ayarlıdır (19 yaş grubu - nüfus sayımı P25-1103). Indian Amerikan Yerlisi / Alaska Yerli için oranlar CHSDA ilçelerine dayanmaktadır.

Panic Hispanik, beyazlardan, siyahlardan, Asya / Pasifik Adalarından ve Amerika yerlileri / Alaska Yerlilerinden karşılıklı olarak ayrılmaz. Hispanikler için insidans verileri NHIA'ya dayanmaktadır ve Alaska Yerel Sicili kapsamındaki vakaları hariç tutmaktadır. Hispanics için ölüm verileri, New Hampshire ve Oklahoma'dan alınan vakaları içermemektedir.

1910 ve 1960 yıllarında iyi huylu çocukluk hastalıklarının tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan baş ve boyun radyoterapisinin kullanılması, geçen yüzyılın ikinci yarısında tiroid kanseri insidansının artmasına neden olmuştur [6]. Bununla birlikte, 1950-1960 yıllarında iyi huylu çocukluk hastalıklarına yönelik radyoterapi tedavisi büyük ölçüde terk edildiğinden son yıllardaki tiroid kanseri görülme sıklığının, çocukluk çağına radyasyona maruziyetle ilişkili olması muhtemel değildir. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer yerlerdeki tiroid kanserindeki artışın boyun ultrasonografisinin yaygın kullanımı ve

saptanan çok küçük tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyonu (İİAB) yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir[7, 8].

Artan insidans muhtemelen subklinik hastalıkların (yani küçük papiller kanserlerin) erken tespitini yansıtıyor olsa da SEER veri tabanının analizinde 4 cm'den büyük tümörler de dahil olmak üzere her boyutta diferansiye tiroid kanseri oranlarında bir artış bulunmuştur [9]. Ek olarak, 1974 ve 2013 yılları arasında insidansa bağlı ölüm oranı, kişi başına 0.40'tan 0.46'ya yükselmiştir. Bu iki bulgu papiller tiroid kanseri insidansında gerçek bir artış olduğunu göstermektedir.

Papiller tiroid kanserinin kadın-erkek oranı, kadınlarda daha çok dördüncü ve beşinci dekadlarında ortaya çıkmasıyla birlikte yaklaşık 2.5:1'dir. Tiroid kanseri insidansı artmasına rağmen, ölüm oranları 2003 ve 2012 arasında önemli ölçüde (erkek ve kadında yılda 100.000 de 0.5) değişmedi [2]

2.1.1.2. Risk Faktörleri

Radyasyona maruz kalma: Çocukluk döneminde tiroidin radyasyona maruz kalması, tiroid tümörleriyle ilişkili en önemli çevresel faktördür [10]. Radyasyona maruziyet kaynakları, radyasyonun terapötik kullanımlarını (örneğin, çocukluk çağı malignitelerin tedavisi), atom bombalarını (örneğin, Nagasaki / Hiroshima, Japonya) veya nükleer santral kazalarını (örneğin Çernobil) içerir. Geçmişte, iyonize radyasyon, baş ve boynun çok çeşitli iyi huylu hastalıklarını tedavi etmek için kullanılıyordu ancak bu uygulama radyasyonun tiroid üzerindeki kanserojenik etkilerinin artırdığı fark edildikten sonra 1950'lerin sonlarında sona erdi.

Aile öyküsü: Birinci dereceden bir akrabada tiroid kanseri veya ailede tiroid kanseri sendromu öyküsü (örneğin, ailesel polipozis, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi tip 2 [MEN2], Werner sendromu veya Cowden sendromu) olan hastalarda bir nodülün malign olma riski yüksektir. Bir çalışmada, tiroid kanseri hastalarının akrabalarında 10 kat artmış tiroid kanseri riski vardı [11]. İkinci bir raporda, papiller kanser için standart insidans oranı, anne babası papiller kanser olanlarda 3,2; kardeşinde papiller kanser olanlarda 6,2 ve kız kardeşi papiller kanser olan kadınlarda 11,2'dir [12].

Diğer: Diğer olası (ancak kanıtlanmamış) risk faktörleri bildirilmiştir. Potansiyel risk faktörleri aşağıdakileri içerir:

- Mesleki ve çevresel maruziyetler [13, 14]
- Hepatit C ile ilişkili kronik hepatit [15]
- İlk hamilelikte ileri yaş ve artan parite [16]

2.1.1.3. Patogenez

Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolundaki proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar veya yeniden düzenlemeler, diferansiye tiroid kanserinin gelişimi ve ilerlemesi için kritiktir (şekil 4) [17, 18]. Bu yolun önemi iyi diferansiye tiroid kanserlerinin yüzde yetmişinde RET / PTC, NTRK1, RAS veya BRAF aktivasyon mutasyonlarının tespit edilmesiyle vurgulanmıştır [19]. Ayrıca, RET / PTC [20] veya BRAF'ın [21] tiroid hedefli aktivasyonun transgenik farelerde tiroid kanseri gelişimine yol açtığı gösterilmiştir.

2.1.1.4. Klinik Özellikleri

Histoloji

Klasik form: Papiller kanserler tipik olarak kapsüllenmez ve kısmen kistik olabilir. Mikroskopik olarak, çoğu iyi tanımlanmış bir fibrovasküler çekirdeği çevreleyen bir veya iki tümör hücresi katmanından oluşan papilla varlığı ile karakterize edilir; foliküller ve kolloid tipik olarak yoktur.

Morfolojik tanı, patognomonik olmayan tipik sitolojik özelliklerin bir araya getirilmesine dayanır. Çekirdekler büyük, oval ve üst üste binmiş olarak görünür. Hipodens kromatin, nükleer membran katlantılarından ya da nükleer oluklardan kaynaklanan sitoplazmik psödoinklüzyonlar içerebilirler.

Papiller kanserlerin yaklaşık olarak yarısı kalsifiye psammoma cisimlerini içerir. İnflamatuvar hücreler, kronik otoimmün tiroiditlerin (Hashimoto hastalığı) varlığını göstermemesine rağmen, malign büyüme alanlarını çevreleyebilir veya içine sızabilir.

Papiller tiroid kanseri sıklıkla multifokaldır. Bazı durumlarda bu, primer tümörden intraglandüler metastazları temsil eder [22]. Bununla birlikte, multifokal papiller kanseri olan 10 kadınla yapılan bir çalışmada, tümör odaklarının 10 kadından 5'inde bağımsız klonal kökenlere sahip olduğu gösterilmiştir [23]. İkinci bir çalışmada, multifokal papiller kanserlerin %40'ında *BRAF* mutasyonları bulundu [24].

Varyant formları: Papiller kanserin varyant formları; foliküler varyant, uzun hücre varyantı (papiller kanserlerin yaklaşık yüzde 1'ini oluşturan agresif bir tümör), insular, hobnail ve diffüz sklerozan varyantlarıdır

•**Foliküler varyantlar:** Papiller karsinomun histolojik alt tiplerinden foliküler varyantlar muhtemelen en yaygın olanıdır. Tek merkezli bir çalışmada, papiller kanserlerin yaklaşık %40'ı foliküler varyantlardır [25]. Çok merkezli bir çalışmada, papiller kanserlerin %23'ü papiller tiroid kanserin noninvaziv foliküler varyantı (NI-FVPTC) saptandı [26]. Bu tümörler, tipik olarak foliküler tümörlerin bulunduğu küçük ila orta boy foliküller ile karakterize edilir. Bununla birlikte, sitolojik olarak klasik varyantın özelliklerini de gösterirler [27].

Foliküler varyantlar farklı alt tiplere ayrılmıştır:

- noninvaziv kapsüllenmiş, iyi sınırlı alt tip (NI-FVPTC)
- invaziv alt tip (kapsüler veya vasküler invazyon) veya iyi tanımlanmış bir kapsülü bulunmayan invaziv alt tip

Amerikan Tiroid Birliği (ATA), NI-FVPTC'nin mükemmel prognozuna dayanarak [26, 28, 29], non-invaziv kapsüllenmiş papiller kanser foliküler varyantlarının NIFT-P tümörleri olarak değiştirilmesini önerdi (papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmi)) [30]. Bu yeni isim “kanseri” kelimesini açıklamadan çıkarır ve bu tümörün bir malignite yerine bir neoplazm olarak yönetilebileceğini vurguluyor. NIFT-P tanısını doğrulamak için tiroid cerrahisi gerekli olsa da tiroid lobektomisinin ötesinde bir tedavi genellikle gerekli değildir (yani, tiroid uyarıcı hormon [TSH] supresyonu ve radyoaktif iyot ablasyonu gerekli değildir) [30-32]. Lenf nodu metastazı olan foliküler varyantlı papiller kanserli hastalarda *BRAF* mutasyonlarının olması daha olasıdır. İnvaziv ve NI-FVPTC içeren kapsüllenmiş foliküler varyantların RAS'ta mutasyonlara sahip olma olasılığı daha yüksektir [29].

•**Uzun hücreli varyant:** Papiller kanserin uzun hücreli varyant şekli klasik papiller kanserden daha agresif bir tümördür [33, 34]. Bu tümörler papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve tipik olarak *BRAF* genindeki V600E mutasyonu ile ilişkilidir. Genişliklerinin iki katı olan eozinofilik sitoplazmaya sahip tümör hücreleri ile karakterize edilirler. Primer tümörleri büyük olma eğilimindedir, sıklıkla invazivdir ve birçok hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastazları vardır [34]. Çoğu hastada ilk tedaviden sonra da hastalık saptanır ve beş yıllık ölüm oranı klasik papiller kanserli hastalara göre daha yüksektir.

•**Diğer varyantlar:** Tümör hücresi çekirdeklerinin özelliklerinden dolayı papiller kanserler olarak kabul edilen ancak klasik papiller kanserlerdeki histolojik farklılıklara dayanarak çeşitli varyant papiller kanser türleri tarif edilmiştir:

•İnsular varyant

•Kolumnar varyant

•Hurthle veya oksifilik varyant

•Solid veya trabeküler varyant

•Şeffaf hücre varyantı

•Diffüz skleroz varyantı

•Cribriform morular varyantı: Bu varyant genellikle ailesel adenomatoz polipozis ile ilişkilidir

•Hobnail varyant: Sıklıkla *BRAF* V600E mutasyonlarını barındıran ve yüksek metastaz riski olup mortalitesi yüksek bir varyanttır [35, 36].

Bu varyantların hepsi nadirdir ve bu nedenle özellikleri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte, genel olarak, klasik papiller kanserlerden daha agresif oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak, bu tümörleri olan hastalar genellikle aynı aşamadaki klasik papiller kanserli hastalardan daha agresif şekilde yönetilir.

Lenf nodu tutulumu: Yetişkinlerde lenf nodu metastaz insidansı ameliyatın kapsamına bağlıdır. Modifiye radikal boyun diseksiyonu geçiren hastalarda %80'e kadar lenf nodu metastazı saptanmıştır (yarısı mikroskobik olarak saptanmış). Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu olan papiller mikrokarsinomlu hastalarda bile %37-64 oranında mikroskobik metastaz olduğu bildirilmiştir. [37]. Tanıda klinik olarak saptanabilen bölgesel lenf nodu metastazı çocuklarda (yaklaşık %50) yetişkinlerden daha yaygındır.

Cerrahi numunelerin %5-35'inde çevreleyen yumuşak dokuya tiroid kapsülü veya lenf nodu kapsülü invazyonu bildirilirken, vasküler invazyon yaklaşık %5-10'unda görülür.

Metastazlar: Hastaların %2 ile 10'unda tanı anında boynun ötesinde metastaz vardır [2]. Bu tür hastalar arasında, üçte ikisinde pulmoner, dörtte birinde kemik metastazı vardır. Metastazın nadir bölgeleri beyin, böbrekler, karaciğer ve adrenallerdir.

Büyüme paterni: Papiller kanserin büyüme paterni ve biyolojik davranışı değişkendir.

•Spektrumun bir ucunda, çapı 1 cm'nin altında olan bir tümör olarak tanımlanan mikrokarsinom bulunur. Bu mikrokarsinomlar, otopside tiroid bezlerinin %15 ile 30'unda bulunur. Bu yüksek oranla klinik olarak tespit edilen papiller kanserin nadir görülmesi birlikte düşünüldüğünde bir tiroidektomi örneğinde tek bir mikrokarsinom odağının varlığının klinik olarak önemsiz bir tesadüfi bulgu olabileceğini düşündürmektedir.

•Spektrumun diğ er ucunda, tanı anında bildirilen uzak metastazları olan büyük, lokal olarak invaziv bir papiller kanser vardır. Bu tümörlerin ayrıca mikrokarsinomlara göre intratiroroid lenfatik kanallar yoluyla bölgesel lenf nodlarına metastaz yapması ve multifokal tümörler oluşturması daha olasıdır.

2.1.1.5. Prognostik Özellikleri

Papiller kanserli hastaların çoğu kanserden dolayı ölmez. Örnek olarak, median takip süresi 16 yıl olan bir seri hastada, başvuru sırasında metastazı olmayan hastalarda kansere bağlı ölüm sadece %6 idi [38].

Tümör nüksü ve kansere bağlı ölüm riski için biraz daha yüksek risk taşıyan bazı klinik ve patolojik özellikler tanımlanmıştır. Bunların en önemlileri tanı anında yaşı, primer tümörün büyüklüğü ve yumuşak doku invazyonu veya uzak metastaz varlığıdır [38-40].

İlk ameliyatın kapsamı ve ileri evre papiller kanserlerde radyoaktif iyot tedavisi kullanımı da iyileşmiş sonuçlarla ilişkilidir.

Yaş: Tiroid kanseri mortalitesi, ileri yaşla birlikte artar. Mortalite riskini belirleyen spesifik bir yaş aralığı belirtilmemiştir [41]. SEER de 53.581 hastanın analizine bakıldığında beş yıllık sağkalım oranının, teşhis sırasındaki yaş arttıkça azaldığı görüldü [42]. Tanı konduğunda 65 yaş altı hastalarda sağkalım %90'ın üzerinde saptandı.

Tümör büyüklüğü: Büyük tümörleri olan hastalarda prognoz kötüdür [43, 44]. Bir seride, primer tümör çapı sırasıyla 2 ile 3,9 cm, 4 ile 6,9 cm ve 7 cm veya daha büyük olan hastalarda 20 yıllık kansere bağlı ölüm oranları sırasıyla %6, %16 ve %50 idi [44].

Küçük tümörler genellikle mükemmel bir prognoza sahiptir; klinik olarak belirgin nüksler genelde saptanmaz. 1,5 cm'den küçük tiroid kanserli 299 hastanın katıldığı bir çalışmada ortalama 45 aylık takip süresinde ölüm görülmedi ancak %14,4'ünde hastalığın devam ettiği veya nüks kanıtı mevcuttu. Kalıcı veya tekrarlayan hastalık, rastlantı sonucu saptanmayan kanser, lenf nodu metastazları veya bilateral tümör ile ilişkiliydi [45]. Bu çalışma sadece 1 cm'den büyük veya daha küçük tümörleri karşılaştırdı. Tiroid kanseri olan 3965 hastayı içeren (%65 inde tümör 2 cm'den küçüktü) bir başka çalışmada, 2 cm'nin altındaki tümörler için 10 yıllık nüks oranları, tiroid, lenf nodları ve uzak organlar için sırasıyla %0,3; 1,9 ve 0,4 idi [46]. Nüks oranları tümör boyutu ile arttı (tümör boyutu 4

cm'nin üstünde olanlarda tiroid, lenf nodları, uzak organ metastazları sırasıyla %1,9; 8,1 ve 3,4). Her iki grupta mortalite düşüktü (sırasıyla, %0,04 ve %0,4).

Yumuşak doku invazyonu: Yumuşak doku invazyonu mortalite riskini beş kat artırır. Trakeanın, özofagusun, nervus laryngeus recurrensin veya omuriliğin tutulumu varsa, önemli ölçüde morbiditeye de neden olabilir. Sadece histopatolojik incelemede tespit edilen ekstratiroidal yayılım, sekizinci baskı Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sisteminde değişiklik göstermediği için, küçük ekstratiroidal yayılım, mortalite için önemli bir faktör değildir (tablo 1). İntraoperatif ya da radyolojik görüntülemelerde saptanan büyük yumuşak doku invazyonu mortalite için risk taşır.

TABLO 1: DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ 8.AJCC TNM EVRELEMESİ

PRİMER TÜMÖR (T)				
Tx		Değerlendirilemiyor		
T0		Primer tümör bulgusu yok		
T1	T1a	tm ≤ 1 cm		İntratiroidal
	T1b	1 cm < tm ≤ 2 cm		İntratiroidal
T2		2 cm < tm ≤ 4 cm		İntratiroidal
T3	T3a	tm > 4 cm		İntratiroidal
	T3b	Herhangi bir boyutta tm	Tiroid dışı yayılım (makroskopik kas invazyonu)	Sternotiroid Sternohiyoid Omohiyoid
T4	T4a	Herhangi bir boyutta tm	Tiroid dışı yayılım	Cilt altı
				Larinx, trakea
	T4b	Herhangi bir boyutta tm	Tiroid dışı yayılım	Rekürren laryngeal sinir
				Özefagus
T4b	Herhangi bir boyutta tm	Tiroid dışı yayılım	Prevertebral fasya	
			Mediastinal damarlar	
T4b	Herhangi bir boyutta tm	Tiroid dışı yayılım	Karotis arter	
LENF NODU (N)				
Nx		Değerlendirilemiyor		
N0		Lokorejyonel lenf nodu metastazı yok		
N1	N1a	Santral boyun		Seviye 6
		Üst mediastinel		Seviye 7
	N1b	İpsilateral		Seviye 1, 2, 3, 4, 5
		Kontralateral		
		Bilateral		
N1b		Retrofaringeal		
METASTAZ (M)				
Mx		Değerlendirilemiyor		
M0		Uzak metastaz yok		
M1		Uzak metastaz var		

EVRE (E)			
	55 yaş altı		55 yaş üstü
E I	Herhangi boyutta T Herhangi N M0	E I	T1a, N0, M0 T1b, N0, M0 T2, N0, M0
E II	Herhangi boyutta T Herhangi N M1	E II	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N0, M0 T3, N1, M0
		E III	T4a, Herhangi N, M0
		E IVA	T4b, Herhangi N, M0
		E IVB	Herhangi T ve N, M1

Uzak metastazlar: Uzak metastazlı hastalarda sağkalım oranı metastazların bulunduğu yere bağlı olarak değişkendir. Küçük pulmoner metastazı olan, ancak boyun dışında başka metastazı olmayan hastalar arasında 10 yıllık sağkalım oranı %30 ile 50'dir; pulmoner metastazları sadece radyoiyot görüntüleme ile tespit edilen hastalarda daha yüksek sağkalım oranları bildirilmiştir [47]. Buna karşılık, beyin metastazı olan hastaların ortanca sağkalımı yaklaşık bir yıldır [48].

Çok değişkenli analizde, metastatik hastalığı olan büyük bir hasta kohortunda florodeoksi -glukoz (FDG) pozitifliği mortalite için en güçlü parametredir. Pozitron emisyon tomografi (PET) taraması süresinde büyük hacimli, yoğun FDG tutulumu olan hastalarda, üç yıllık hastalığa özgü bir sağkalım %50'den daha azdı [49]. Bu, kısmen yüksek FDG tutulumu gösteren papiller kanserlerde düşük radyoiyot aviditesi nedeniyle olabilir.

Histolojik alt tip: Birçok çalışma, papiller tiroid kanserlerinin uzun hücreli, insular ve hobnail varyantlarının daha kötü prognozu olduğunu göstermiştir [36, 50].

Ekstratiroidal uzanımı olmayan uzun hücre varyantlı 62 hastayla yapılan bir çalışmada prognoz, klasik papiller kanser ile karşılaştırıldığında daha kötüydü. Klasik papiller kanserli hastalarda uzak metastaz saptanmazken; uzun hücre varyantında %6,4'ünde uzak metastaz geliştirmiştir [50]. Bununla birlikte, başlangıçta lenf nodu metastazı olmayan veya ekstratiroid invazyonu olmayan hastalarda metastatik hastalık geliştirmediler.

Agresif histolojik alt tipleri olan hastalar genellikle aynı evrede sık görülen papiller kanserli hastalara göre daha agresif tedavi görürler.

Moleküler özellikler: Düşük riskli intratiroidal papiller tiroid kanserli (<4 cm, N0, M0; %33 *BRAF* mutasyonu olan) hasta kohortunda, beş yıllık izlemde yapısal hastalık nüksü riski %3 idi [51]. Bununla birlikte, *BRAF* V600E mutasyona uğramış tümörlerde %8 nüks, *BRAF* negatif tümörlerle sadece %1 nüks oranına sahipti. Ayrıca, çok değişkenli analizde, beş yıllık izlemden sonra persistan hastalığın klinikopatolojik açıdan önemli prediktif faktörü mutasyona uğramış *BRAF* V600E'nin varlığıydı.

TERT mutasyonları, papiller kanserlerin %7 ile 22'sinde ve foliküler tiroid kanserlerin %14 ile 17'sinde tanımlanmış ancak agresif tiroid kanserinde prevalansı belirgin yüksektir [52-55]. Bildirilen en geniş serilerde (ortalama sekiz yıl boyunca takip edilen 332 papiller ve 70 foliküler tiroid kanseri hasta) *TERT* mutasyonu, iyi diferansiye tiroid kanseri için persistan hastalık ve mortalite oranının bağımsız bir belirleyicisidir [55].

Tiroid kanseri örneklerinde vasküler endotel büyüme faktörünün (*VEGF*) ekspresyonu, metastaz varlığının tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Bir örnek olarak, papiller kanserli 19 hastanın retrospektif bir çalışmada, *VEGF* için yüksek seviyede immün boyama metastatik hastalık yüksek riski ile koreledir [56]. İkinci bir raporda, preoperatif yüksek serum *VEGF-C* konsantrasyonları lenf nodu metastazları ve ileri tümör evreleri için bağımsız bir risk faktörü idi [57].

Bu gözlemler daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duyarken, birincil tümörün spesifik moleküler profilinin önemli prognostik değere sahip olması muhtemeldir.

Diğer faktörler: Nüks veya ölüm riskinde küçük bir artışla ilişkili diğer faktörler [58, 59]:

- İntratiroidal tümörün çok merkezli olması
- Bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu
- 10'dan fazla lenf nodu metastazı
- Ekstranodal uzanımı olan lenf nodu metastazları
- Erkek cinsiyet
- Bir tiroid nodülü tespit edildikten sonra bir yıldan fazla primer cerrahi tedavide gecikme

2.1.2. Foliküler Tiroid Kanseri

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Foliküler tiroid kanseri diğer diferansiye tiroid kanserleriyle karşılaştırıldığında daha yaşlı bir popülasyonda ortaya çıkma eğilimindedir, 40 ile 60 yaşlarında en sık rastlanılır. Ek olarak, foliküler tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık görülür [60]. İyot foliküler tiroid kanserinin epidemiyolojisinde de rol oynayabilir. İyot eksikliği görülen bölgelerde, iyot yeterli bölgelere kıyasla foliküler kanser prevalansı daha yüksektir. İyodun önemi bildirildikten sonra yapılan bazı çalışmalar foliküler tiroid kanseri insidansının azaldığını, papiller tiroid kanserinin ise arttığını göstermiştir [61, 62].

1980 ve 2009 yıllarına ait SEER veri tabanına dayanan bir raporda kadınlar ve erkekler arasında foliküler tiroid kanseri oranlarında bir artış vardı [63]. Bununla birlikte, Polonya'dan yayınlanan bir rapora göre, foliküler tiroid kanseri oranlarının 1982 ve 2012 arasında azaldığı, bununla birlikte papiller tiroid kanseri oranlarının ise arttığı görüldü [64].

2.1.2.2. Risk Faktörleri

Foliküler tiroid kanseri için risk faktörleri papiller tiroid kanseri için olanlara benzerdir ve çocukluk döneminde radyasyona maruz kalma öyküsü, birinci derece akrabalarında tiroid kanseri öyküsü veya ailede tiroid kanseri sendromu öyküsü içerir.

2.1.2.3. Moleküler Özellikler

RAS mutasyonları foliküler kanserlerin yaklaşık %40'ında görülür [65]. RAS mutasyonu olan foliküler tiroid kanserlerinin daha agresif seyrettiği ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu görünmektedir [66]. Ek olarak, RAS mutasyonları az diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde bulunabilir [66].

PAX8-PPAR gama 1, foliküler adenomların yaklaşık yüzde 10'unda ve foliküler kanserlerin yüzde 41'inde izlenmiştir [67].

p53, c-myc, c-fos, telomeraz reverse transkriptaz (TERT) promoter mutasyonları ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör mutasyonları gibi diğer faktörler de söz konusudur[68, 69]. Papiller tiroid kanserinin aksine foliküler tiroid kanseri *RET / PTC* mutasyonları veya *BRAF* mutasyonları ile nadiren ilişkilidir [70, 71].

Foliküler tiroid kanseri, Cowden sendromu (PTEN), Carney kompleksi tip 1 (PRKAR1alpha) veya Werner sendromu (WRN) gibi ailesel neoplastik sendromların bir parçası olarak görülebilir.

2.1.2.4. Klinik Özellikler

Histoloji: Histolojisi foliküler gelişim ve kolloid oluşumu (iyi prognoz ile ilişkili bulgular) ile seyreden iyi diferansiye; solid büyüme, folikül yokluğu, belirgin nükleer atipi ve geniş vasküler ve / veya kapsül invazyonu (kötü prognoz ile ilişkili bulgular) ile seyreden az diferansiye arasında değişir [72]. Tipik olarak, mikrofoliküler yapı, folikülleri kaplayan tek tip kuboidal hücre koleksiyonu vardır. Ek olarak, psammoma cisimcikleri ve nükleer değişiklikler (buzlu cam görünümü, nükleer oluklar, nükleer inklüzyonlar) gibi papiller kanser ile uyumlu özellikler bulunmamalıdır. Mikroskopik olarak, foliküler kanser tanısı için tümör kapsülü ve / veya vasküler invazyonun görülmesi gerekmektedir.

Foliküler tiroid kanserleri, invazyon tipine ve derecesine bağlı olarak aşağıdaki üç gruptan birine ayrılır [72-75]. 2017 yılında, Dünya Sağlık Örgütü Endokrin Organ Tümörlerinin Sınıflandırmasında foliküler tiroid kanserinin sınıflandırılması terminolojisi aşağıdaki gibi değiştirildi [76]:

- Minimal invaziv foliküler tiroid kanseri: vasküler invazyon olmadan tümörün sadece kapsülünün invazyonu olan tümörleri içerir (Amerikan Tiroid Birliği [ATA] düşük riskli tümör) (tablo 2).

- Kapsüllü anjioinvaziv foliküler tiroid kanseri: Herhangi bir vasküler invazyon bulgusu bulunan kapsüllü tümörleri içerir. ATA vasküler invazyonu odak sayısına göre risk sınıflandırması yapmıştır. Düşük risk dörtten az vasküler invazyon odak, genellikle sınırlı veya minimal vasküler invazyonu tanımlar. Yüksek risk dörtten fazla vasküler invazyon odakları olan foliküler kanseri tanımlar. (tablo 2).

- Yaygın olarak invaziv foliküler tiroid kanseri: Tiroid bezinin ve ekstratiroidal yumuşak dokuların belirgin invazyonu olan; genellikle ekstratiroidal damarları da içeren

geniş vasküler invazyonun olduğu tümörleri içerir. Tek başına,4 odak ve daha fazla vasküler invazyonun olması, tiroid ve yumuşak dokuya belirgin invazyon yokluğunda tümörü yaygın olarak invaziv foliküler tiroid kanseri olarak sınıflandırmak için yeterli kanıt sağlamadığına dikkat etmek önemlidir.

Diğer foliküler tiroid kanseri histolojik varyantları nadir görülür (örneğin; clear cell varyant, signet-ring hücre tipi, glomerüloid patern tipi ve spindle cell tipi) [76]. Bu alt tiplerin biyolojik sonuçlarının klasik foliküler tiroid kanserinden büyük ölçüde farklı olup olmadığı açık değildir.

Daha önce, Hurthle hücre kanseri, foliküler tiroid kanserinin bir varyantı olarak düşünülmüştü. Bununla birlikte, son klinik ve moleküler çalışmalar Hurthle hücre kanserinin belirgin bir tümör tipi olduğunu açıkça göstermektedir [76]. Klinik olarak, Hurthle hücre kanseri sıklıkla foliküler tiroid kanseri ile benzer bir klinik tablo (genellikle yaşlı hastalarda asemptomatik tiroid nodülü) ve benzer bir uzak metastaz paterni (akciğer, kemik, beyin) gösterir. Histolojik olarak, çoğunlukla eozinofilik, oksifilik hücre popülasyonu içeren bol miktarda sitoplazmaya, yakın paketlenmiş mitokondrilere ve belirgin nükleoller olan oval çekirdeklere sahip onkositlerin varlığı ile karakterize edilir [77]. Foliküler tiroid kanserinin aksine, Hurthle hücre kanseri daha çok servikal lenf nodlarına metastaz eğilimindedir [78]. Foliküler tiroid kanserinde metastatik lezyonlar sıklıkla radyoaktif iyota yanıt verirken, Hurthle hücre kanseri metastatik odakları sıklıkla radyoaktif iyota dirençlidir. Ayrıca, Hurthle hücre kanserinin moleküler profili foliküler tiroid kanserinden çok farklıdır

Lenf nodu tutulumu: Foliküler kanserler papiller tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında tipik olarak uninodülerdir. Foliküler kanserlerde vasküler invazyon sık görülürken, lenf nodu metastazı nadir görülür; vakaların sadece yüzde 8-13'ünde görülür [79]. Bununla birlikte, lenf nodu tutulumu Hurthle hücre kanserlerinde daha yaygındır [80].

Metastazlar: Foliküler tiroid kanseri tipik olarak hematojen yolla yayılır. Uzak metastazlar foliküler kanserli hastaların yüzde 10 ile 15'inde görülmüştür. Küçük primer tümörlerde (<2 cm) metastatik hastalık görülmemiştir [43]. Uzak metastazların ortak bölgeleri kemik (litik lezyonlu), akciğer ve daha az yaygın olarak beyin, karaciğer, mesane ve deridir [80].

Nadir olmasına rağmen, metastatik fonksiyonel tiroid kanseri semptomatik hipertiroidizme neden olabilir [81, 82]. Fonksiyonel tiroid kanseri metastazı olan hastaların

çoğunda yüksek serum triiyodotironin (T3), ancak normal tiroksin (T4) konsantrasyonları (T3-tirotoksikoz) vardı. Mekanizma, tümör dokularında tip 1 ve tip 2 iyodotironin deiodinazların yüksek aktivitesidir, yani dışarıdan verilen levotiroksin, T3'e dönüştürülür [83]. Bu hastaların birkaçında, kanserin hormonal sentetik kapasitesini arttırması beklenen serum TSH reseptörü uyarıcı antikoları da vardır [82].

Fonksiyonel metastazlar tüm vücut radyoiyot görüntüleme ile tanımlanabilir.

2.1.2.5. Prognostik Özellikler

Minimal kapsüler ve vasküler invazyonu olan genç hastalar diferansiye tiroid kanserleri için en iyi prognostur. Foliküler kanserin tipik olarak yaşlı hastalarda meydana geldiği göz önüne alındığında, papiller tiroid kanserinden daha sık agresif klinik seyir, uzak metastazlar ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kadınlar erkeklerden daha iyi prognoza sahip olabilirler [80].

Evre: Postoperatif evreleme, her olgunun klinikopatolojik özelliklerine dayanarak prognostik bilgi sağlamak için önemlidir. Hastalığa özgü mortalite tahmini için tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflandırma şeması (tablo 1), nüks riskini belirlemek için Amerikan Tiroid Birliği (ATA) sınıflandırma şemasını kullanıyoruz (tablo 2).

TABLO 2: DTK’NİN ATA RİSK SINIFLAMASI

<p>DÜŞÜK RİSKLİ: (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları)</p> <p>Lokal veya uzak metastaz yok</p> <p>Tüm makroskopik tümör rezekte edilmiş</p> <p>Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok</p> <p>Agresif histopatolojik alt tipte olmaması</p> <p>Eğer RAI tedavisi verilirse, tedavi sonrası ilk tüm vücut taramada (TVT) tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak yok</p> <p>Vasküler invazyon yok</p> <p>Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastaz (en büyük çapı$<0,2$ cm)</p> <p>İntratiroidal eFVPTK</p> <p>Kapüşler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK</p> <p>İntratiroidal tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa) BRAF^{V600E} mutasyonlu olanlar dahil</p>
<p>ORTA RİSKLİ (aşağıda yazılan tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)</p> <p>Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması</p> <p>RAI tedavisi sonrası ilk TVT’de boyun yatağında tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odakların olması</p> <p>Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, insular, columnar cell, Hürthle cell, foliküler tiroid kanser, hobnail varyant)</p> <p>Vasküler invazyonu olan PTK</p> <p>Klinik N1 veya > 5 patolojik N1 (en büyük çapı<3 cm)</p> <p>Çok odaklı papiller mikrokarsinom ancak ekstratiroidal uzanım var ve (eğer biliniyorsa) BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı</p>
<p>YÜKSEK RİSKLİ (aşağıda yazılan tüm özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)</p> <p>Peritiroidal yumuşak dokuya makroskopik tümör invazyonu</p> <p>İnkomplet tümör rezeksiyonu</p> <p>Uzak metastaz (M1)</p> <p>Uzak metastaz düşündürülen postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği</p> <p>En büyük çapı>3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)</p> <p>Yaygın vasküler invazyonu olan (>4) FTK</p>

Yaş: Yaş önemli bir prognostik faktördür [38, 80]. Diferansiye tiroid kanserli hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı 40 yaşın altındaki hastalarda %95'in üzerindedir [84]. Teşhisi 40 ile 59 yaş arasında olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranı %80'dir.

Tümör özellikleri: Daha yüksek mortalite ile ilişkili diğer prognostik faktörler şunlardır:

- Uzak metastaz- Foliküler tiroid kanseri vakalarının %25'inde uzak metastaz bulunmuştur [85].

- Vasküler invazyon

- Kapsüler genişleme- Minimal invaziv foliküler kanser (MIFC) iyi bir sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve yaygın olarak invaziv foliküler kanser (WIFC) ile karşılaştırıldığında düşük riskli olarak kabul edilir. WIFC tipik olarak, daha büyük tümör büyüklüğü, tiroid invazyonu ve uzak metastazları olur ve daha yaşlı bir popülasyonda ortaya çıkar. Hem geniş kapsül hem de vasküler invazyon olduğunda, uzak metastazlar vakaların %50'sinden fazlasında mevcuttur [72].

- Tümör büyüklüğü- Papiller tiroid kanserinin aksine, "occult" foliküler tiroid kanseri veya minimal mortalite riski olan mikrokarsinom yoktur. Küçük tümörler, büyük tümörler ile aynı risk kategorileri kullanılarak incelenmelidir [38].

- Erken nüks-Sıklıkla yaşlı erkek hastalarda görülür [86].

- Şimdi ayrı bir tümör tipi olarak sınıflandırılan Hurthle hücreli karsinom- Foliküler kanserden daha kötü prognoz ile ilişkili olabilir. Tümörün radyoaktif iyot tutulumunun zayıf olması ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada, 10 yıllık hastaliksız dönem foliküler kanser için %75 ve Hurthle hücre kanseri için %41 idi [87]. Hurthle hücrelerinin lokal lenf nodlarında artmış nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir [80].

- Az diferansiye foliküler tiroid kanseri varyantı olan insular kanser, yaygın olarak bölgesel ve uzak metastazı olan invaziv bir tümör olduğu saptanmış olup kötü prognozu gösterir [88].

2.2. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TEDAVİYE GENEL YAKLAŞIM

Cerrahi, diferansiye tiroid kanserli hastalar için birincil tedavi şeklidir; ardından radyoaktif iyot tedavisi (gerekli durumlarda) ve tiroid hormonu supresyon tedavisi vardır.

Tedavi yanıtını izleme stratejileri, hastanın Amerikan Tiroid Birliği (ATA) nüks riskine ve her takip muayenesinde tedaviye yanıtın yeniden değerlendirilmesine dayanır. Tedaviye yanıt esas olarak ultrasonografi ve serum tiroglobulin (Tg) ölçüleriyle değerlendirilir.

Tiroidektomi veya lobektomi sonrası olası kalıcı / tekrarlayan hastalığın tespiti için [89, 90]; boyun ultrasonu, TSH, tiroid hormon supresyonunda serum Tg düzeylerini takipte kullanıyoruz

Tiroid hormonu baskılanması altında serum Tg genellikle ilk yıl içinde üç ile altı ayda bir; ultrason, başlangıçtaki risk değerlendirmesine bağlı olarak 6-12 aylık aralıklarla takip edilir.

Ek görüntüleme (örneğin, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), fludeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)) genellikle tedaviye yapısal veya biyokimyasal eksik cevap veren hastalarda yapılır.

Bu hastalar, ek tedavileri dikkate alarak rezidüel hastalığı tanımlamak için daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç duyar. Genel olarak, fizik muayene veya ultrason ile tanımlanan servikal lenf nodlarında rezidüel hastalık (yapısal eksik cevap) ince iğne aspirasyonu ve cerrahi rezeksiyon ile doğrulanmalıdır

Tüm vücut taraması, yüksek riskli hastaların takibinde rol oynayabilir.

Serum Tiroglobulin ölçümleri: Serum Tg düzeyleri diferansiye tiroid kanserli hastaları ilk tedaviden (lobektomi, tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot ablasyonu yapılan veya yapılmayan) sonra kalıcı veya tekrarlayan hastalık açısından izlemek için kullanılır.

Diferansiye tiroid kanserinin tedavisinden sonraki ilk yılda, her üç ile altı ayda bir tiroid hormonu ile baskılanmış serum Tg ve anti-Tg ölçüyoruz. Seri Tg ölçümleri aynı test kullanılarak yapılmalıdır. 0,05 ile 0,1 mg / mL fonksiyonel duyarlılığa sahip bir tahlilin kullanılması tercih edilir. Başlangıçta tiroid kanserli hastaların yaklaşık %25'inde mevcut olan anti-Tg, Tg'nin bütün analizlerine müdahale eder. Sonuç olarak, anti-Tg ve serum Tg'yi aynı tahlili kullanarak ölçüyoruz.

Serum Tg, baskılayıcı tiroid hormon dozlarını alırken (TSH supresyonu) veya TSH stimülasyonu (tiroid hormonunun çekilmesinden sonra veya rekombinant human TSH [rhTSH (tirotropin alfa)]) alındıktan sonra ölçülebilir. Uyarılmış Tg ölçümleri, ATA düşük riskli hastalarda veya baskılamada tespit edilebilir bir Tg'ye sahip ATA orta / yüksek riskli hastalarda (yani tedaviye biyokimyasal eksik yanıtın kanıtı) gerekli değildir. Uyarılmış Tg değerleri, baskılanmış Tg hesaplanamayan ATA orta ve yüksek riskli hastalarda tedaviye

mükemmel bir yanıtı belgelemek ya da tersine kalıcı / tekrarlayan hastalığın varlığını tanımlamak için yararlıdır [91].

Daha yeni, daha hassas Tg analizleri (fonksiyonel duyarlılık <0.05 mg / mL), serum Tg konsantrasyonları (T4 [levotiroksin] supresyon tedavisi alırken ölçülen), rhTSH ile uyarılan Tg konsantrasyonları ile koreledir . Bu nedenle rhTSH ile uyarılmış Tg ölçümlerin ihtiyacını azaltabilir [92-96].

Total tiroidektomili ve radyoaktif iyot tedavisi alan hastalar için, mükemmel bir yanıt, uyarılmamış Tg <0.2 ng / ml dir. (veya TSH ile uyarılmış Tg <1 ng / ml).

Radyoaktif iyot tedavi olmadan tam ya da tama yakın tiroidektomili hastalar için mükemmel yanıt, uyarılmış Tg <0.2 ng / ml dir (veya TSH ile uyarılmış Tg <2 ng / ml). Serum Tg düzeylerinin yorumlanması bu hasta grubunda tiroid kalıntısının büyüklüğüne bağlı olarak zor olabilir [97]. Birçok hastada saptanamayan bazal Tg seviyeleri (<0.2 ng / mL) vardır. Tiroid dokusu veya kanser nüksü şüphelenilen hastalarda bazal serum Tg (anti-Tg ile birlikte) ölçülmelidir.

Lobektomi ile tedavi edilen hastalarda da serum Tg'nin periyodik ölçümü yapılmalıdır. Normal rezidüel tiroid dokusunu kalıcı veya tekrarlayan tiroid kanserinden ayırt etmek için spesifik kriterler tanımlanmamış olmasına rağmen, mükemmel yanıtı olan hastaların çoğunda serum Tg düzeyi <30 ng / mL olmalıdır [98, 99]. Zaman içinde yükselen bir değer, tiroid kanseri (veya normal tiroid dokusunun büyümesi) için şüphelidir.

Tiroglobulin Antikorları (Anti-Tg): Her serum Tg ölçümü ile birlikte anti-Tg ölçmenizi öneririz. Anti-Tg, genel popülasyonun %10'unda [100] ve tiroid kanserli hastaların %20'sinde tespit edilebilir [101, 102]. Anti-Tg varlığında elde edilen Tg değerleri klinik olarak güvenilir olmayabilir. Tıpkı serum Tg ölçümlerinde olduğu gibi, anti-Tg antikor seviyeleri kullanılan tahlile bağlıdır ve seri değerler aynı tahlilde karşılaştırılmalıdır.

Anti-Tg antikorları olan hastalarda, serum Tg konsantrasyonları tiroidektomi ve rezidüel normal tiroid dokusunun ablasyonundan sonra kalıcı veya tekrarlayan hastalığı saptamak için tek başına tetkik olarak kullanılamaz. Bununla birlikte, hastalık nüksü, serum Tg'de karşılık gelen bir artışla veya bu artış olmadan anti-Tg'de bir artış ile anlaşılabilir.

Anti-Tg serum Tg ölçümü üzerinde büyük bir etkiye sahip olabileceğinden, serum Tg'yi ölçen tüm laboratuvarların, Tg testi için sunulan herhangi bir serum örneğinde anti-Tg'yi de ölçmesi gerekir [103].

Dolaşımdaki anti-Tg'ler serum Tg'ye bağlanarak, tespit için mevcut olan bağlanmamış (serbest) Tg miktarını azaltabilir. İmmünometrik test sistemleri sadece bağlanmamış (serbest) Tg'yi tespit ettiğinden, bu etki yanlış düşük değerlere neden olabilir. Çok düşük anti-Tg seviyeleri bile Tg ölçümünde yanlışlığa sebep olabilir. Anti-Tg'nin antikör etkileşimini öngören bir eşik değeri olmadığı görülmüştür [104]. Bazı anti-Tg analizlerinde, üreticinin tavsiye ettiği cut-off seviyelerini kullanmak yerine analizin analitik hassasiyetinin üzerindeki herhangi bir seviyenin anti-Tg antikör pozitif olduğu kabul edilirse daha güvenilir sonuçlar elde edilir [105].

Tersine, radyoimmün tahliller, anti-Tg varlığında yanlış yüksek Tg değerleri rapor etme eğilimindedir. Bunun nedeni muhtemelen immünometrik analizin aksine, radyoimmün tahlillerin hem bağlanmamış (serbest) Tg hem de bağlanmış Tg'yi (anti-Tg ye bağlanmış) saptamasıdır. Sonuç olarak, bildirilen Tg değeri, kan akışında dolaşan gerçek "serbest" Tg'den daha yüksek olabilir, ancak yanlış düşük değer olma olasılığı çok daha düşüktür. Radyoimmün tahliller ve immünometrik testler arasındaki bu uyumsuzluk nedeniyle, bazı uzmanlar hastalığının gerçek durumunu yansıtması açısından anti-Tg antikörlerinin varlığında, serum Tg'yi ölçmek için radyoimmün tahlillerin kullanılması gerektiğini önermişlerdir (yanlış yüksek sonucun olasılığını kabul ederek) [106]. Bu yaklaşımın geçerli görünmesine rağmen, radyoimmün tahliller yaygın olarak bulunmamakta ve yine de bu ortamda dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonunun ardından, serum anti-Tg genellikle üç ile beş yıl içerisinde saptanamayan seviyelere düşer. Anti-Tg seviyelerindeki düşüş prognostik öneme sahiptir. Çünkü izlemin ilk üç yılında %50 den fazla düşüş, %3'ten az nüks riskiyle ilişkilidir [107, 108]. Stabil değerler, yaklaşık %20 nüks riskiyle ve yükselen değerler yaklaşık %40 nüks riskiyle ilişkilidir.

Tespit edilemeyen serum Tg konsantrasyonlarına sahip tiroid kanseri hastalarının iki çalışmasında, serum anti-Tg konsantrasyonu 100 ünite / 'den fazla olan hastaların %18 ve 49'unda, serum anti-Tg konsantrasyonları 100 ünite/ mL'den az olan hastaların %1 ile 3'ünde nüks vardı [107, 109]. Daha önce anti-Tg saptanamayan hastalarda bile, hastalığın

tekrarlanması, serum Tg'de karşılık gelen bir artışla veya bu artış olmadan anti-Tg deki bir artış ile saptanabilir[106, 109, 110].

Tıpkı serum Tg ölçümlerinde olduğu gibi, anti-Tg seviyeleri kullanılan tahlile bağlıdır ve seri değerler aynı metodla yapılan tahlilde karşılaştırılmalıdır [111]. Ameliyat sırasında eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda anti-Tg çok daha uzun süre kalabilir. Tiroidektomiden önce anti-Tg pozitif olan 116 hastayla yapılan bir çalışmada, saptanabilir tiroid dokusu bulunmayan bazı hastalarda antikolarlar 20 yıla kadar tespit edilebildi ve antikolarların ortalama yok olma süresi üç yıldır [112].

Kalıcı pozitif anti-Tg olan yüksek riskli hastalarda, boyun ultrasonuna ek olarak görüntüleme (boyun ve torax BT ve / veya PET-BT) hastalığı tespit etmek için kullanılabilir.

Görüntüleme: Boyun ultrasonu risk değerlendirmesine bağlı olarak 6-12 aylık aralıklarla yapılır. Ultrason, tekrarlayan papiller tiroid kanserinin en yaygın bölgesi olan malign servikal lenf nodlarının tanımlanmasında yararlı olmuştur. Ultrasonda en sık malignite düşündürülen lenf nodu özellikleri, kistik görünüm, mikrokalsifikasyon, hilus kaybı ve periferik vaskülarizasyondur[113].

Biyokimyasal veya ultrasonda nüksün kanıtı varsa, hastalık bölgelerini tanımlamak için gösterilebilecek testler tanısal tüm vücut taraması (TSH stimülasyonu ile düşük iyotlu bir diyetle radyoaktif görüntüleme), BT veya MRG, iskelet grafileri, veya kemik sintigrafisidir [114].

Uzak metastaz kanıtı bulunan hastalarda FDG-PET taraması yararlı prognostik bilgi sağlayabilir [114]. FDG'nin geniş hacimli dokuda tutulumu, düşük sağkalım ile koreledir. FDG-PET, iyot-131 (131-I) taramayı tamamlayabilir [115]. Metastazlı ve yüksek Tg seviyesi olan 239 hastayla yapılan bir çalışmada, FDG-PET'in duyarlılığı %49, 131-I'in duyarlılığı %50 ve birleşik duyarlılık %90 idi. 131-I negatif hastalarda FDG-PET'in pozitif olması daha muhtemeldir [116].

Tanısal tüm vücut taraması yüksek veya orta riskli hastaların persistan hastalık açısından izlenmesinde rol oynayabilir. Ancak, ATA kriterlerine göre radyoaktif iyot ablasyonunun gerekmediği düşük ve orta riskli hastalarda, rutin takipte tanısal tüm vücut taraması gerekli değildir.

rhTSH ile uyarılmış serum Tg konsantrasyonlarının 2 ng / mL'den düşük olması durumunda, tüm vücut taramasının gereksiz olduğunu iki çalışma [117, 118] öne sürerken başka bir çalışma [119] ise gerekli olduğunu öne sürmüştür. Başka bir çalışma, rhTSH ile uyarılmış Tg ve boyun ultrason kombinasyonunun, tek başına rhTSH ile uyarılmış Tg'den veya tüm vücut taraması ile kombinasyonundan daha iyi bir tahmin edici değere sahip olduğunu bildirmiştir [120].

Tanısal vücut taraması yapıldığında, ilave radyoaktif iyot tedavisi gerektirme olasılığı düşük olduğunda, tarama için rhTSH stimülasyonunu kullanmanızı öneririz. Hastanın ek radyoaktif iyot tedavisine (yüksek riskli hastalar) ihtiyaç duyması çok muhtemelse, tiroid hormonunun geri çekilmesi tercih edilen yaklaşımdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012-Mayıs 2019 ayları arasında total tiroidektomi yapılan 1734 hasta retrospektif olarak incelendi. Tiroidektomi öncesi anti-Tg bakılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Total tiroidektomi sonrası patoloji raporlarında lenfoma, medüller tiroid kanseri, primer kanserinin tiroid metastazı saptananlar çalışmaya alınmadı. Total tiroidektomisi dış merkezde yapılmış hastanemize nüks cerrahisi için başvuran tiroidektomi öncesi Anti-Tg seviyeleri bilinmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Postoperatif dönemde Anti-Tg bakılmayan 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. Gerekli kriterleri sağlayan 331 hasta ile çalışma yapıldı.

Minimum örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.4 ile χ^2 testi baz alınarak %5 hata payı, %95 güç, d:0,3(orta) etki büyüklüğü ile 220 olarak hesaplandı.

Hastaların dosya numarası, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, preoperatif dönemdeki Anti-Tg pozitif veya negatiflik durumu, preop Anti-Tg seviyesi, tiroid kanser tipi, lenf nodu metastazı, tümör hacmi, tümör boyutu, TNM evresi, ATA' ya göre risk sınıfı, tümör odak sayısı, takiplerde nüks gelişip gelişmediği, nüks gelişenlerde cerrahi veya RAI tedavisi yapılıp yapılmadığı, tanı anındaki TSH seviyesi, postoperatif dönemdeki Anti-Tg seviyesi kaydedildi.

Bu verilere ilişkin tanımlamalar aşağıda verilmiştir.

Hastanın yaşı: Hastalar tanı anındaki yaşları kaydedildi.

Preoperatif Anti-Tg pozitiflik: Referans değerinin üst sınırında olanlar pozitif, referans değer aralığında saptananlar negatif kabul edildi.

Anti-Tg seviyesi: ECLIA yöntemi ile anti-Tg değerleri ölçüldü. Ölçülen Anti-Tg değerleri kaydedildi

Tiroid Kanseri tipi: Patoloji raporlarında benign özellikler taşıyanlar ve papiller tiroid kanseri, foliküler tiroid kanseri, az diferansiye tiroid kanseri tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi ve gruplandırıldı. Lenfoma, medüller tiroid kanseri, primer kanserinin tiroid metastazı saptananlar çalışmadan çıkarıldı.

Lenf nodu metastazı: Patoloji raporlarında lenf nodu metastazı saptananlar kaydedildi

Tümör hacmi ve boyutu: Patoloji raporlarında tümör için üç boyut verilenlerde

Tümör hacmi: (uzunluk (mm) x genişlik (mm) x kalınlık (mm)) x $\Pi/6$ formülü ile hesaplandı. İki boyut verilenlerde en büyük tümör boyutu kaydedildi. Boyut hesaplanamayanlar ise ayrı grup olarak kaydedildi.

TNM evresi: 8.AJCC TNM evrelemesine göre tümörler sınıflandırıldı.

ATA: Amerika Tiroid Birliği'nin kılavuzuna göre hastalar düşük, orta, yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

Tümör odak sayısı: Tek odaklı tümörler ve birden fazla tümör odağı olanlar multifokal tümörler olarak gruplandırıldı.

TSH: Tanı anındaki TSH değerleri kaydedildi.

Postop Anti-Tg: Tiroidektomi sonrası eğer varsa ikinci yıldaki Anti-Tg değerleri kaydedildi. Eğer ikinci yıldaki değeri yoksa en son bakılan Anti-Tg değerleri kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tüm hastalar için tanımlayıcı istatistikler yapıldı.

Sayısal verilerinin incelenmesinde ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca, minimum, maximum değerleri; kategorik verilerin incelenmesinde sayı ve yüzdeler kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu veri sayısı 50'nin üzerinde olduğu durumlarda Kolmogorov-Smirnov, 50'nin altında olduğu durumlarda Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk ayrıca histogram grafiği ile de incelenmiştir.

Kategorik verilerin analizinde her bir hücrede beklenen değer %20'nin altında olduğu durumda Pearson Chi-Square testi, %20'nin üzerinde olduğu durumda Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan durumlar için Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Sayısal veri ile kategorik değişkenler ile arasındaki ilişki normal dağılıma uymayan durumlar için Spearman korelasyon değeri ile test edilmiştir.

$p < 0,05$ olduğu istatistikler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012- Mayıs 2019 ayları arasında preoperatif dönemde Anti-Tg bakılmış total tiroidektomi yapılan 331 hasta dahil edildi.

Hastalar ve değişkenlerle ilgili tanımlayıcı istatistikler Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

TABLO 3: SAYISAL VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

	Ortalama \pm S.S	Ortanca	Min	Max
Yaş (n:331)	46,7 \pm 15,4	48,0	12,0	83,0
Preop Anti-Tg seviye (n:331)	139,4 \pm 508,9	0,0	0,0	3000,0
Tanı anında TSH seviye (n:330)	1,41 \pm 1,54	0,96	0,01	9,74
Postop anti-Tg (n:126)	25,9 \pm 89,8	0,0	0,0	612,2

Hastaların ortalama yaşı 46,7 \pm 15,4 tanı anında ortalama TSH değeri 1,41 \pm 1,54 μ IU/ml, preoperatif dönemdeki anti-Tg ortalama değeri 139,4 \pm 508,9 IU/ml ve postoperatif dönemdeki ortalama anti-Tg değeri 25,9 \pm 89,8 IU/ml saptandı.

TABLO 4: KATEGORİK VERİLERİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLERİ

Değişkenler	n(%)
Cinsiyet(n:331)	
Erkek	78(23,6)
Kadın	253(76,4)
Kanser(n:331)	
Benign	205(61,9)
Mikropapiller tiroid kanseri	49(14,8)
Papiller tiroid kanseri	72(21,8)
Foliküler tiroid kanseri	4(1,2)
Az diferansiye tiroid kanseri	1(0,3)
Preop anti-Tg (n:331)	
Negatif	276(83,4)
Pozitif	55(16,6)
TNM evresi(n:126)	
Evre1	115(91,3)
Evre 2	7(5,6)
Evre 3	3(2,4)
Evre 4 b	1(0,8)
ATA risk skoru (n:126)	
Düşük risk	32(25,4)
Orta risk	88(69,8)
Yüksek risk	6(4,8)
Takipte nüks (n:126)	
Nüks yok	112(88,9)
Nüks var	14(11,1)
RAİ alma durumu(n:126)	
RAİ almamış	35(27,8)
RAİ almış	91(72,2)
Nüks cerrahisi (n:14)	
Tekrar opere olmamış	3(21,4)
Tekrar opere olmuş	11(78,6)
Nüks RAİ (n:14)	
Nüks nedeni ile tekrar RAI almamış	8(57,1))
Nüks nedeni ile tekrar RAI almış	6(42,9)
Odak (n:126)	
Çok odak	48(38,1)
Tek odak	78(61,9)
Lenf nodu metastaz (n:126)	
Lenf nodu metastazı yok	91(72,2)
Lenf nodu metastazı var	35(27,8)
Tümör hacim -boyut (n:126)	
Boyut hesaplanamayan	7(5,6)
Tek boyut	55(43,7)
İki boyut	8(6,3)
Üç boyut	56(44,4)

Tüm grup içindeki kadın hasta sayısı 253 (%76,4), erkek hasta sayısı 78 (%23,6) olarak bulunmuştur.

Tiroidektomi patoloji raporu benign olarak sonuçlanan 205 hasta (%61,9), diferansiye tiroid kanseri olarak sonuçlanan 126 hasta (%38,1) saptandı. DTK grubunda 121 hastada (%96) papiller tiroid kanseri (49 hastada (DTK grubunun %38,9, PTK grubunun %40'ı) mikropapiller tiroid kanseri), 4 hastada (%3,2) foliküler tiroid kanseri, 1 hastada (%0,8) az diferansiye tiroid kanseri olduğu görüldü.

Preoperatif dönemde 276 hastada (%83,4) anti-Tg negatif, 55 hastada (%16,6) anti-Tg pozitif saptandı.

DTK grubunda 115 hastada (%91,3) evre 1, 7 hastada (%5,6) evre 2, 3 hastada (%2,4) evre 3, 1 hastada (%0,8) evre 4b saptandı. DTK grubunda ATA kılavuzuna göre 32 hastada (%25,4) düşük risk, 88 hastada (%69,8) orta risk, 6 hastada (%4,8) yüksek risk saptandı.

DTK grubunda 35 hastada (%27,8) lenf nodu metastazı saptandı.

DTK grubunda 48 hastada (%38,1) multifokal tümör odakları, 78 hastada (%61,9) tek tümör odağı saptandı.

DTK grubunun patoloji raporlarında tümör boyutu verilmeyen 7 hasta (%5,6), tek boyut verilen 55 hasta (%43,7), iki boyut verilen 8 hasta (%6,3), üç boyut verilen 56 hasta (%44,4) saptandı.

DTK grubunda 91 hastanın (%72,2) RAI aldığı, 35 hastanın (%27,8) RAI almadığı saptandı.

DTK grubunda 112 hastada (%88,9) nüks izlenmezken 14 hastada (%11,1) nüks izlendi. Nüks hastalık gelişen grupta 11 hastanın (%78,6) tekrar opere olduğu görüldü. 6 hastanın (%42,9) nüks nedeni ile tekrar RAI aldığı görüldü.

TABLO 5: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ (Pearson Chi-Square)

(n:331)		Benign	DTK	χ^2	<i>p</i>
Preop	Negatif	176 (%63,8)	100 (%36,2)	2,371	0,124
Anti-Tg	Pozitif	29 (%52,7)	26 (%47,3)		

Preoperatif dönemde anti-Tg pozitif gruptaki 26 hastada (%47,3) DTK saptanırken 29 hastada (%52,7) benign saptanmıştır fakat $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

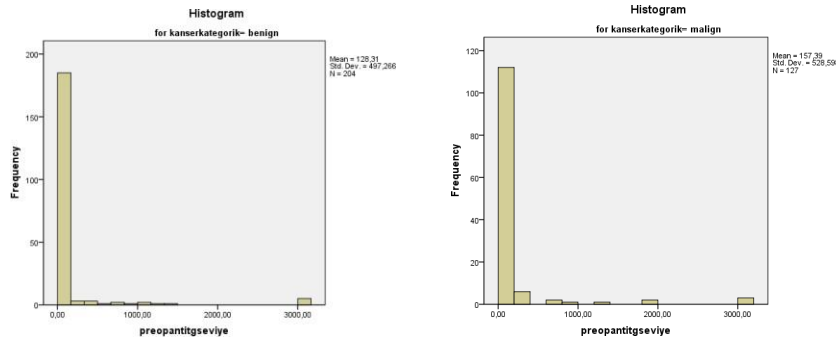
TABLO 6: PREOP ANTI-TG SEVİYELERİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tests of Normality

	Kanser Kategorik	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Preop anti-Tg seviye	Benign	0,439	204	0,000	0,275	204	0,000
	DTK	0,383	127	0,000	0,328	127	0,000

Her 2 grupta gözlem sayıları 50'den yüksek olduğu için normallik Kolmogorov-Smirnov yöntemiyle test edildi. Her 2 grupta da $p<0.05$ olduğu için preop anti-Tg seviyelerinin normal dağılmadığı kabul edildi.

Normal dağılıma uymayan verilerin histogram gösterimi



		Ortalama ± SS	Ortanca(min-max)	MWU	P
Preop Anti-Tg seviye	Benign	128,30 ± 497,26	0,00 (0,00-3000,00)	12069,000	0,207
	DTK	157,39 ± 528,59	0,00 (0,00-3000,00)		

Preoperatif dönemdeki benign ve DTK grubunda ortanca anti-Tg seviye 0 (0 -3000) IU/ml saptanmış olup $p>0,05$ olduğu için preop anti-Tg seviyesi ile DTK arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır.

TABLO7: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ (Pearson Chi-Square)

(n:126)		Lenf nodu metastaz		χ^2	P
		Lenf nodu metastazı yok	Lenf nodu metastazı var		
Preop Anti-Tg	Negatif	74 (%74,0)	26 (%26)	0,763	0,382
	Pozitif	17 (%65,4)	9 (%34,6)		

Preop anti-Tg pozitif grupta 9 hastada (%34,6), anti-Tg negatif grupta 26 hastada (%26) lenf nodu metastazı saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 8: PREOP ANTI-TG SEVİYELERİ İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama ± SS	Ortanca(min-max)	MWU	P
Preop anti-Tg seviye	Lenf nodu metastaz yok	83,03 ± 338,41	0,0 (0,0-3000,0)	1572,0	0,896
	Lenf nodu metastaz var	350,47 ± 824,10	0,0 (0,0-3000,0)		

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan grupta preoperatif dönemde ortanca anti-Tg seviyesi 0 (0-3000) IU/ml saptanmış olup $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 9: PREOPANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TNM EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ (Fisher's Exact test)

(n:126)		TNM evresi		χ^2	P
		Evre 1	İleri evre		
Preop Anti-Tg	Negatif	89 (%89,0)	11 (%11,0)	3,134	0,118
	Pozitif	26(%100)	0 (%0,0)		

Preop anti-Tg pozitif DTK grubunda ileri evre hasta saptanmadı, anti-Tg negatif DTK grubunda 11 hastada (%11) ileri evre saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 10: PREOP ANTI-TG SEVİYESİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TNM EVRESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama \pm SS	Ortanca(min-max)	KW	P
Preop anti-Tg seviye	Düşük risk	158,8 \pm 540,1	0,0 (0,0 -3000,0)	0,693	0,405
	Orta risk	166,6 \pm 546,9	0,0 (0,0 -3000,0)		
	Yüksek risk	12,0 \pm 29,3	0,0 (0,0-72,0)		

Düşük, orta ve yüksek riskli grupta ortanca preop anti-Tg seviyesi 0 IU/ml saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 11: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE RAI TEDAVİSİ ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ (Pearson Chi-Square)

(n:126)		RAI		χ^2	P
		RAI almamış	RAI almış		
Preop Anti-Tg	Negatif	28(%28,0)	28(%73,1)	0,002	0,966
	Pozitif	7(%26,9)	19(%73,1)		

Preop anti-Tg pozitif DTK grubunda 19 hastanın (%73,1), anti-Tg negatif DTK grubunda 28 hastanın (%73,1) RAI tedavisi aldığı saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 12: PREOP ANTI-TG SEVİYESİ İLE RAI TEDAVİSİ ALMA ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama ± SS	Ortanca(min-max)	MWU	P
Preop anti-Tg seviye	RAI almamış	32,7± 82,2	0,0 (0,0-331,0)	1375,0	0,164
	RAI Almış	205,2 ± 616,6	0,0 (0,0-3000,0)		

RAI tedavisi alan ve almayan DTK grubunda ortanca preop anti-Tg seviyesi 0 (0-3000) IU/ml saptandı. $p>0,05$ saptandığı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 13: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİ (Fisher's Exact test)

(n:126)		Takipte nüks		χ^2	P
		Nüks yok	Nüks var		
Preop Anti-Tg	Negatif	88 (%88,0)	12 (%12,0)	0,388	0,733
	Pozitif	24 (%92,3)	2 (%7,7)		

Preoperatif dönemde anti-Tg pozitif grupta 2 hastada (%7,7), anti-Tg negatif grupta 12 hastada (%12) nüks saptanmış olup $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 14: PREOP ANTI-TG SEVİYELERİ İLE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE NÜKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)	MWU	p
Preop anti-Tg seviye	Takipte nüks yok	132,1 ± 459,4	0,0 (0,0-3000,0)	736,0	0,662
	Takipte nüks var	358,7 ± 925,5	0,0 (0,0-3000,0)		

DTK grubunda nüks olan ve olmayanlarda ortanca preop anti-Tg seviyesi 0 (0-3000) IU/ml saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Korelasyonlar

			Preop anti- Tg seviye	Takipte nüks	Lenf nodu metastaz
Spearman's rho	Preop anti-Tg seviye	Korelasyon	1,000	-0,039	0,012
		P	.	0,663	0,896
		N	127	126	126
	Takipte nüks	Korelasyon	-0,039	1,000	0,401**
		P	0,663	.	0,0001
		N	126	126	126
	Lenf nodu metastaz	Korelasyon	0,012	0,401**	1,000
		P	0,896	0,0001	.
		N	126	126	126

**. $p < 0,01$

Lenf nodu metastazı ile nüks arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,01$).

TABLO 15: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS CERRAHİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİ (Fisher's Exact test)

(n:14) (Fisher's Exact Test)		Nüks DTK		χ^2	P
		Tekrar opere olmamış n(%)	Tekrar opere olmuş n(%)		
Preop anti-Tg	Negatif	2 (16,7)	10 (83,3)	1,131	0,396
	Pozitif	1 (%50,0)	1 (%50,0)		

Nüks DTK larda preop anti-Tg pozitif olan grubun %50 sinin, preop anti-Tg negatif olan grubun %83,3 ünün tekrar opere olduğu görüldü. $p > 0,05$ olduğu için preop anti-Tg pozitifliği ile nüks cerrahisi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

TABLO 16: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE RAI TEDAVİSİ VERİLME ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Fisher's Exact test)

(n:14) (Fisher's Exact Test)		Nüks DTK		χ^2	P
		Nüks nedeni ile tekrar RAI almamış	Nüks nedeni ile tekrar RAI almış		
Preop anti-Tg	Negatif	8(%66,7)	4 (%33,3)	3,111	0,165
	Pozitif	0(%0,0)	2(%100,0)		

Nüks DTK'larda preop anti-Tg pozitif olan grubun %100 ünün, preop anti-Tg negatif olan grubun %33,3 ünün tekrar RAI aldığı görüldü. $p>0,05$ olduğu için preop anti-Tg pozitifliği ile nüks nedeni ile RAI tedavisi verilme arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

TABLO 17: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE TÜMÖR BOYUTU VE HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

KORELASYONLAR

			Tümör boyutu	Tümör hacmi	Preop anti-Tg
Spearman's rho	Tümör boyutu	Korelasyon	1,000	.	0,042
		P	.	.	0,742
		N	63	0	63
Tümör hacmi	Tümör hacmi	Korelasyon	.	1,000	-0,008
		P	.	.	0,951
		N	0	56	56
Preop anti-Tg Pozitifliği	Preop anti-Tg Pozitifliği	Korelasyon	0,042	-0,008	1,000
		P	0,742	0,951	.
		N	63	56	331

$p>0,05$ olduğu için preop anti-Tg pozitifliği ile tümör boyutu ve hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

TABLO 18: PREOP ANTI-TG SEVİYESİ İLE TÜMÖR BOYUTU VE HACMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

			KORELASYONLAR		
			Preop anti- Tg seviye	Tümör boyutu	Tümör hacmi
Spearman's rho	Preop anti-Tg seviye	Korelasyon	1,000	0,085	0,060
		<i>P</i>	.	0,505	0,659
		<i>N</i>	331	63	56
Tümör boyutu	Tümör boyutu	Korelasyon	0,085	1,000	.
		<i>P</i>	0,505	.	.
		<i>N</i>	63	63	0
Tümör hacmi	Tümör hacmi	Korelasyon	0,060	.	1,000
		<i>P</i>	0,659	.	.
		<i>N</i>	56	0	56

$p>0,05$ olduğu için preop anti-Tg seviyesi ile tümör boyut ve hacim arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 19: PREOP ANTI-TG POZİTİFLİĞİ İLE TÜMÖR ODAK SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ (Pearson Chi-Square)

(n:126)		Odak		χ^2	<i>p</i>
		Çok odak	Tek odak		
Preop Anti-Tg	Negatif	38(%38,0)	62(%62,0)	0,01	0,913
	Pozitif	10(%38,5)	16(%61,5)		

Preop anti-Tg pozitif DTK grubunda 10 hastada (%38,5), anti-Tg negatif DTK grubunda 38 hastada (%38) multifokal tümör odağı saptandı. $p>0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 20: PREOP ANTI-TG SEVİYESİ İLE TÜMÖR ODAK SAYISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama ± SS	Ortanca (min- max)	MWU	P
Preop Anti-Tg seviye	Çok odak	102,7 ± 298,4	0,0 (0,0-1815,0)	1708,0	0,333
	Tek odak	190,9 ± 632,3	0,0 (0,0-3000,0)		

$p > 0,05$ olduğu için preop anti-Tg seviyesi ile tümör odak sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 21: CİNSİYET İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ

(n:331)		Benign	DTK	χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	51(65,4%)	27(34,6%)	0,516	0,473
	Kadın	154(60,9%)	99(39,1%)		

Kadınların %39,1'inde erkeklerin %34,6'sında DTK olduğu görüldü. $p > 0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

TABLO 22: YAŞ İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Korelasyonlar

			Yaş	Kanser kategorik
Spearman's rho	Yaş	Korelasyon	1,000	-0,106
		P	.	0,055
		N	331	331
Kanser kategorik	Kanser kategorik	Korelasyon	-0,106	1,000
		P	,055	.
		N	331	331

$p=0,055$ saptanan korelasyonda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yaş ile DTK arasında düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı.

TABLO 23: TANI ANINDA TSH DÜZEYİ İLE DTK ARASINDAKİ İLİŞKİ

		Ortalama \pm SS	Ortanca (min- max)	MWU	<i>p</i>
Tanı anında TSH	Benign	1,19 \pm 1,57	0,63 (0,01-9,74)	8615,500	<0,0001
	DTK	1,76 \pm 1,44	1,40 (0,01-7,60)		

DTK grubunda ortanca TSH seviyesi 1,4 (0,01-7,6) μ IU/ml, benign grupta ortanca TSH seviyesi 0,63 (0,01-9,74) μ IU/ml saptandı. Tanı anındaki TSH düzeyi malign grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p<0,0001$)

TARTIŞMA

Tiroid kanseri tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında nadir görülen bir kanser türü olmakla birlikte endokrin kanserleri içerisinde birinci sıradadır [1]. DTK tüm tiroid kanserlerinin %80-90'ını oluşturur. Tiroid foliküler epitel kaynaklı kanserler papiller kanser (%85), foliküler kanser (%12), anaplastik kanser (<%3) olmak üzere üç kategoriye ayrılır.

Çalışmamızda kadın hasta sayısı 253 (%76,4), erkek hasta sayısı 78 (%23,6) olarak saptandı. DTK grubunun %78,5'i, benign grubun %75'i kadındı. İki grupta da cinsiyet oranlarında fark saptanmadı. Jia Liu ve arkadaşlarının 2984 hastayla yaptıkları çalışmada %81,8 oranında kadın hasta saptanmış, benign ve malign nodülü olan hastalar arasında cinsiyet oranlarında fark saptanmamıştır [121]. S. Hossaini ve arkadaşlarının total tiroidektomi yapılan 405 hasta ile yaptıkları çalışmada ise 329 kadın (%81) ve 76 (%19) erkek hasta saptanmıştır [122]. Rosario PW ve arkadaşlarının DTK'li hastalarla yaptıkları çalışmada %91 oranında kadın hasta saptanmıştır [123]. Zhang X ve arkadaşlarının 205 DTK ile yaptıkları çalışmada %78 oranında kadın hasta saptanmıştır [124]. Qin J. ve arkadaşlarının 1638 hasta ile yaptıkları çalışmada %78,3 oranında kadın hasta saptanmış, benign ve malign grupta cinsiyet oranlarında fark saptanmamıştır [125]. Kwanhoon Jo ve arkadaşlarının 1171 DTK ile yaptıkları çalışmada 948 kadın hasta (%81) saptanmıştır [126]. I-Shuan Lee ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTK ve benign grupta benzer bir kadın hasta sayısı baskınlığı saptanmıştır (sırasıyla %88,2 ;%82,2)[127].

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 46,7±15,4 saptandı. Yaş ile DTK arasında yapılan korelasyonda $p=0,055$ saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmamakla düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı. Jia Liu ve arkadaşlarının 2984 hastada yaptıkları çalışmada malign tiroid nodülü olan hastaların benign nodülü olanlardan daha genç olduğu saptanmıştır (48,5 ±11,5 yıla karşı 43,5 ± 11,6 yıl, $p <0.001$). Çok değişkenli analiz, yaşın artmış tiroid malignite riski ile anlamlı bir negatif korelasyon içerdiğini göstermiştir ($p = 0.017$) [121]. Zhang X ve arkadaşlarının 250 DTK ile yaptıkları çalışmada yaş aralığı 48,05±13,87 olarak bulunmuştur [124]. Qin J. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DTK grubundaki hastaların yaş ortalaması (43.4 ± 12.9) benign gruptakilerin ortalamasına (48.4 ± 11) göre daha genç saptanmıştır ($p<0,001$) [125]. Hengqiang Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTK grubu benign gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de kanserli hastaların daha genç olduğu saptanmıştır($p<0,001$). İleri yaş (≥ 46) azalmış PTK riski ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$) [128]. Kwanhoon Jo ve arkadaşlarının 1171 DTK ile yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 47.1±12.0 saptanmıştır [126]. I-Shuan Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da PTK ve benign gruptaki yaş ortalaması sırasıyla 47,7±12,7 ve 46,1±14,7 olarak saptanmıştır [127].

Çalışmamızda tiroidektomi patoloji raporu benign olarak sonuçlanan 205 hasta (%61,9), diferansiye tiroid kanseri olarak sonuçlanan 126 hasta (%38,1) saptandı. DTK grubunda 121 hastada (%96) papiller tiroid kanseri (49 hastada (DTK grubunun %38,9, PTK grubunun %40'ı) mikropapiller tiroid kanseri), 4 hastada (%3,2) foliküler tiroid kanseri, 1 hastada (%0,8) az diferansiye tiroid kanseri olduğu görüldü. S. Hossaini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %52 oranında DTK saptanmıştır. Malign grupta %86 papiller karsinom, %7 ekstratiroidal uzanımı ve / veya lenf nodu pozitifliğine sahip mikropapiller karsinom ve %7 foliküler karsinom saptanmış. Benign grubun %35'inde ekstratiroidal uzanımı ve / veya lenf nodu pozitifliği olmayan mikropapiller karsinom olan hasta saptanmıştır [122]. Qin J. Ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %14,5 oranında DTK, DTK grubunun %96,6 sında PTK saptanmıştır [125].

Çalışmamızda tanı anında ortanca TSH seviyesi 0,96 (0,01-9,74) $\mu\text{IU/ml}$ saptandı. DTK grubunda ortanca TSH seviyesi 1,40 (0,01- 7,60) $\mu\text{IU/ml}$, benign grupta ortanca TSH seviyesi 0,63 (0,01- 9,74) $\mu\text{IU/ml}$ saptandı. Tanı anındaki TSH düzeyi malign grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,0001$). Jia Liu ve arkadaşlarının 2984 hastada yaptıkları

çalışmada malign grupta TSH benign gruptan daha yüksek saptanmıştır (ortanca TSH seviyesi 1,63 mIU / L (0,89-2,66) ye karşılık 1,19 (0,59–2,10), $p < 0,001$). TSH düzeyleri kategorize edildiğinde TSH 0.35 mIU / L'nin altında iken malignite prevalansı %9,8, TSH seviyeleri 5.5 mIU / L veya daha büyük iken %13,2 oranında saptanmıştır ($p=0,17$). Normal aralıkta olmasına rağmen, TSH düzeyleri üst sınıra yakın hastalarda yüksek oranda malignite gözlenmiştir. TSH düzeyleri 1,0 ile 2,49 mIU / L arasında iken malignite prevalansı %15,8, TSH düzeyleri 2,50 ve 5,49 mIU / L arasında iken %24,4, TSH düzeyleri 0.35 ile 0.99 mIU / L arasında iken %12,6 saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.09$, $p = 0.09$ ve $p < 0.001$) [121]. Zhang X ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum TSH seviyesi DTK grubunda (ortanca TSH=2,89) benign gruba (ortanca TSH=1,86) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$). Servikal lenf nodu metastazı olan hastalardaki TSH düzeyi (ortanca TSH=2,89) metastazı olmayan DTK hastalarındaki TSH düzeyine (ortanca TSH=2,58) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$) [124]. Jing Qin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DTK grubunun ortanca TSH seviyesi (1,53 mIU/L) benign gruba göre (1.05mIU/L) daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) [125]. Jan Krátký ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada TK grubunda TSH seviyesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (TK grubunda ortanca TSH seviyesi 1.88mIU/L, benign grupta ortanca TSH seviyesi 1.21mIU/L, $p < 0,001$) [129]. I-Shuan Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTK grubunda serum TSH seviyesi belirgin oranda yüksek saptanmıştır (1.59 mIU/L ye karşılık 0.96 mIU/L, $p=0,001$) [127]. Chao Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH seviyesi tümör boyutu 1 cm'nin üzerinde veya kapsüler invazyonu olanlarda mikrokarsinom veya kapsüler invazyonu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (2.3 µIU/ml ye karşılık 1.4 µIU/ml, $p=0.016$ ve 2.6 µIU/ml ye karşılık 1.7 µIU/ml, $P=0.01$) [130].

Çalışmamızda preop anti-Tg pozitif olan 55 hasta (%16,6) saptandı. Ortanca preop anti-Tg seviyesi 0(0-3000) IU/ml saptandı. Preop anti-Tg pozitifliği ve seviyesi ile DTK, kanser evresi, lenf nodu metastazı, nüks, RAI tedavisi alma, tümör odak sayısı, tümör boyutu, tümör hacmi, ATA risk derecesi arasındaki ilişkileri incelendi fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Jia Liu ve arkadaşlarının 2984 hastayla yaptıkları çalışmada malign tiroid nodülü olan hastalarda benign gruba göre daha fazla anti-Tg pozitif olan hasta saptanmıştır (%30,3'e karşı %15, $p < 0,001$). Pozitif anti-Tg sonucu, hipoekojenite, mikrokalsifikasyon ve intranodüler merkezi akım, malign nodüller için artan risklerle bağımsız olarak ilişkili saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0,029$, $p < 0,001$, $p < 0,05$) [121].

S. Hossaini ve arkadaşlarının 405 hastayla yaptıkları çalışmada DTK grubunun %16'sında, benign grubun %9'unda anti-Tg pozitif olan hasta saptanmıştır. Benign grupta, ekstratiroidal uzanım ve / veya lenf nodu pozitifliği olmayan mikropapiller karsinomu olan hastaların %7,4'ünde, diğer benign olan hastaların %10,4'ünde pozitif anti-Tg saptanmıştır. Anti-Tg negatif gruptaki malignite oranı %50,42 ve anti-Tg pozitif gruptaki malignite oranı %65,38 saptanmıştır($p=0,05$) [122].

Rossario PW ve arkadaşlarının düşük ve orta riskli, Tg negatif ve ultrasonda metastaz saptanmayan, anti-Tg pozitif 116 hastayla yaptıkları çalışmada RAI öncesi ve RAI den 8-12 hafta sonra anti-Tg değişimi incelenmiştir. Anti-Tg seviyelerinde %50 den fazla düşen 56 hasta (A grubu), %50 den az düşen 35 hasta (B grubu), artış olan 25 hasta (C grubu) saptanmıştır. Tanı anında 5 hastada metastaz saptanmıştır (B grubundan 2 hastada, C grubunda 3 hastada). Takiplerde 7 hastada metastaz saptanmıştır (A grubunda 1 hastada, B ve C grubunda 3 hastada). Bu sonuçlara göre yapısal hastalık A, B, C gruplarında sırasıyla 1.8%, 14.3% ve 24% oranında saptanmıştır. Bu oran düşük riskli hastalarda %4, orta riskli hastalarda %15,4 saptanmıştır. [123]

Zhang X ve arkadaşlarının 250 benign ve 250 malign 500 hasta ile yaptıkları çalışmada DTK grubundaki serum anti-Tg seviyesi (ortanca anti-Tg=151,27 μ U/mL) benign gruba (ortanca anti-Tg =31,35 μ U/mL) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,01$). DTK grubunda benign gruba göre anti-Tg pozitiflik oranı önemli derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Lenf nodu metastazı olan DTK grubu ile metastaz olmayan DTK grubu arasında anti-Tg seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) [124].

Jing Qin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anti-Tg pozitiflik oranı DTK grubunda (%23,6) benign gruba (%12,6) göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). DTK grubunun anti-Tg pozitif ve negatif grupları arasında lenf nodu metastazı (%37,5 a karşılık %28,7, $p=0,214$) ve ileri evre (%42,9 a karşılık %36,5, $p=0,389$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [125].

Hengqiang Zhao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Anti-Tg pozitifliği artmış PTK riski ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$) [128].

Jan Krátký ve arkadaşlarının 91 tiroid kanseri (79 PTK,10 foliküler TK, 1 medüller TK, 1 az diferansiye TK) ve 182 benign kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada anti-Tg pozitifliği (TK grubunda %35, kontrol grubunda %21; $p=0,018$) TK ile ilişkili bulunmuştur [129].

A. Ernaga-Lorea ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 105 PTK'lı hastanın tiroidektomi sonrası anti-Tg değişimleri incelenmiştir. 29 hastada (%27,6) anti-Tg'nin negatifleştiği, 57 (%54,3) hastada %50 den fazla azaldığı, 12 (%11,4) hastada %50 den az azaldığı, 7 (%6,7) arttığı saptanmıştır. Persistan/ nüks hastalık oranı sırasıyla %0; 8,8; 16,7 ve 71,4 olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde, sadece anti-Tg' deki değişim yüzdesi, yaş, boyut ve TNM evreleri gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak persistan/nüks hastalık riski ile önemli bir ilişki göstermiştir [131].

Kwanhoon Jo ve arkadaşlarının 1171 DTK ile yaptıkları çalışmada anti-Tg pozitif grupta anlamlı derecede yüksek lenfatik invazyon (%31,9 a karşılık %24,3, $p=0.014$) ve lenf nodu metastazı (%56,3 e karşılık %44,9, $p=0.007$) saptanmıştır. Tümör kapsül invazyonu anti-Tg pozitif grupta düşük olarak saptanmıştır (%14,6 ya karşılık %24,9, $p=0.001$). İki grup (anti-Tg pozitif ve negatif) arasında ekstratiroid invazyon, ATA risk sınıflandırması ve RAI tedavisi alma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. $50,2\pm 14,5$ ay takip süresinde incelenen hastalarda preoperatif anti-Tg pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında persistan/nüks hastalık açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Preoperatif anti-Tg, son hastalık durumu ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir [126].

I-Shuan Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PTK ve benign grupta anti-Tg düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,674$) [127].

Theodore Karatzas ve arkadaşları preoperatif İİAB de belirsiz sitoloji sonucu gelmesi üzerine tiroidektomi yapılan 192 hastayla yaptıkları çalışmada 61 (%31,4) anti-Tg pozitif, 131 (%68,6) anti-Tg negatif olan hasta saptanmıştır. Tek değişkenli analizde anti-Tg pozitif olan grupta negatif gruba göre daha yüksek oranda PTK saptanmıştır (%49,2 ye karşılık %23,7, $p<0,001$). PTK grubundaki hastaların anti-Tg pozitif ve negatiflerle karşılaştırılan tek değişkenli analizinde anti-Tg pozitifliği ile multifokalite ($p=0,002$), bilateralite ($p=0,003$), lenf nodu metastazı ($p=0,3$), kapsül invazyonu ($p=0,003$) ile belirgin ilişkisi olduğu saptanmıştır [132].

Pierpaolo Trimboli ve arkadaşlarının 215 DTK ile yaptıkları çalışmada anti-Tg pozitifliğinin (28 hasta) ileri evre ($p=0,004$) ve nüks hastalık ($p=0,007$) ile ilişkisi saptanmıştır [133].

Chen-Tian Shen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anti-Tg ve anti-TPO pozitifliği santral lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunurken uzak metastazlar için koruyucu

olduğu saptanmıştır($p<0,001$). Tiroid otoantikör pozitif ve negatif grup arasında kanser evresi ve tümör odak sayısı arasında belirgin fark saptanmamıştır [134].

Chao Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın tek değişkenli analizinde tümör boyutu 1 cm'den büyük, kapsüller invazyon ve multifokalite olanlarda yüksek anti-Tg seviyesi olduğu görülmüştür (sırasıyla 1,8 ng/mL'ye karşılık 1,2 ng/mL, $p<0,05$; 1,8 ng/mL'ye karşılık 1,4 ng/mL, $p=0,02$; 1,8 ng/mL'ye karşılık 1,4 ng/mL, $p=0,02$). Santral lenf nodu metastazı daha yüksek TSH (2,4 uIU/ml ye karşılık 1,4 uIU/ml, $p=0,001$) ve anti-Tg (1,8 ng/mL'ye karşılık 1,4 ng/mL, $p=0,02$) ile ilişkili bulunmuştur. Lateral lenf nodu metastazı daha yüksek TSH (2,7 uIU/ml ye karşılık 1,6 uIU/ml, $p=0,002$) ve anti-TPO (1,6 ng/mL ya karşılık 1,1 ng/mL; $p<0,05$) ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde tümör boyutu 1 cm'den büyükler için anti-Tg nin bağımsız prediktif faktör olduğu ($p=0,01$), artmış TSH ($p=0,01$) ve anti-Tg' nin ($p<0,05$) santral lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte kapsüller invazyon, multifokalite, ve lateral lenf nodu metastazı ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$)[130].

Chen-Tian Shen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RAI refrakter hastalarda tiroid otoantikör pozitif ve negatif grup ile karşılaştırılma yapıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (%35,7 ye karşılık %36,8, $p=0,915$) [134].

SONUÇ

Çalışmamızda 1734 total tiroidektomili hasta tarandı. Total tiroidektomi öncesi preoperatif antikör bakılan 369 hasta saptandı. Total tiroidektomi sonrası patolojilerinde lenfoma, medüller tiroid kanseri, primer kanserinin tiroid metastazı saptananlar çalışmaya alınmadı. Total tiroidektomisi dış merkezde yapılmış hastanemize nüks cerrahisi için başvuran tiroidektomi öncesi Anti-Tg seviyeleri bilinmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Postoperatif dönemde Anti-Tg bakılmayan 3 hasta çalışmadan çıkarıldı. Gerekli kriterleri sağlayan 331 hasta ile çalışma yapıldı.

Tüm grup içindeki kadın hasta sayısı 253 (%76,4), erkek hasta sayısı 78 (%23,6) olarak bulundu. Tiroidektomi patoloji raporu benign olarak sonuçlanan 205 hasta (%61,9), diferansiye tiroid kanseri olarak sonuçlanan 126 hasta (%38,1) saptandı. DTK grubunda 121 hastada (%96) papiller tiroid kanseri (49 hastada (DTK grubunun %38,9, PTK grubunun %40'ı) mikropapiller tiroid kanseri), 4 hastada (%3,2) foliküler tiroid kanseri, 1 hastada (%0,8) az diferansiye tiroid kanseri olduğu görüldü.

Preoperatif dönemde 276 hastada (%83,4) anti-Tg negatif ,55 hastada (% 16,6) anti-Tg pozitif saptandı.

Çalışmamızda preop anti-Tg pozitifliği ve seviyesi ile DTK, kanser evresi, lenf nodu metastazı, nüks, RAI tedavisi alma, tümör odak sayısı, tümör boyutu, tümör hacmi ATA risk derecesi arasındaki ilişkileri incelendi fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda tanı anındaki TSH düzeyinin malign grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. ($p<0,0001$)



KAYNAKÇA

1. Schlumberger, M.J., *Papillary and follicular thyroid carcinoma*. N Engl J Med, 1998. **338**(5): p. 297-306.
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. 2016 [cited 2016 April 8th].
3. Jemal, A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)–associated cancers and HPV vaccination coverage levels*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(3): p. 175-201.
4. Ries, L., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. National Cancer Institute; Bethesda, MD: 2007. 2007.
5. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(1): p. 5-29.
6. Mack, W.J. and S. Preston-Martin, *Epidemiology of thyroid cancer*, in *Thyroid cancer*. 1998, Springer. p. 1-25.
7. Davies, L. and H.G. Welch, *Current thyroid cancer trends in the United States*. JAMA otolaryngology–head & neck surgery, 2014. **140**(4): p. 317-322.
8. Vaccarella, S., et al., *Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis*. N Engl J Med, 2016. **375**(7): p. 614-617.
9. Lim, H., et al., *Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013*. Jama, 2017. **317**(13): p. 1338-1348.
10. Schneider, A.B. and D.H. Sarne, *Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2005. **1**(2): p. 82-91.

11. Pal, T., et al., *Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(11): p. 5307-12.
12. Hemminki, K., C. Eng, and B. Chen, *Familial risks for nonmedullary thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5747-53.
13. Boice, J.D., Jr. and J.H. Lubin, *Occupational and environmental radiation and cancer.* Cancer Causes Control, 1997. **8**(3): p. 309-22.
14. Nagataki, S. and E. Nystrom, *Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer.* Thyroid, 2002. **12**(10): p. 889-96.
15. Antonelli, A., et al., *Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study.* Thyroid, 2007. **17**(5): p. 447-51.
16. Rossing, M.A., et al., *Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women.* Am J Epidemiol, 2000. **151**(8): p. 765-72.
17. Kondo, T., S. Ezzat, and S.L. Asa, *Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia.* Nat Rev Cancer, 2006. **6**(4): p. 292-306.
18. Fagin, J.A., *How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy.* J Endocrinol, 2004. **183**(2): p. 249-56.
19. Fagin, J.A. and N. Mitsiades, *Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008. **22**(6): p. 955-69.
20. Jhiang, S.M., et al., *Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas.* Endocrinology, 1996. **137**(1): p. 375-8.

21. Knauf, J.A., et al., *Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation*. *Cancer Res*, 2005. **65**(10): p. 4238-45.
22. McCarthy, R.P., et al., *Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(8): p. 2414-8.
23. Shattuck, T.M., et al., *Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(23): p. 2406-12.
24. Giannini, R., et al., *The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(9): p. 3511-6.
25. Jung, C.K., et al., *The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(2): p. E276-85.
26. Faquin, W.C., et al., *Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Cancer Cytopathol*, 2016. **124**(3): p. 181-7.
27. Tielens, E.T., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study*. *Cancer*, 1994. **73**(2): p. 424-31.
28. Ganly, I., et al., *Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant*. *Hum Pathol*, 2015. **46**(5): p. 657-64.
29. Daniels, G.H., *What if many follicular variant papillary thyroid carcinomas are not malignant? A review of follicular variant papillary thyroid carcinoma and a proposal for a new classification*. *Endocr Pract*, 2011. **17**(5): p. 768-87.

30. Haugen, B.R., et al., *American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features*. *Thyroid*, 2017. **27**(4): p. 481-483.
31. Nikiforov, Y.E., et al., *Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(8): p. 1023-9.
32. Hodak, S., et al., *Changing the Cancer Diagnosis: The Case of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer-Primum Non Nocere and NIFTP*. *Thyroid*, 2016. **26**(7): p. 869-71.
33. Ghossein, R. and V.A. Livolsi, *Papillary thyroid carcinoma tall cell variant*. *Thyroid*, 2008. **18**(11): p. 1179-81.
34. Johnson, T.L., et al., *Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 1988. **12**(1): p. 22-7.
35. Motosugi, U., et al., *Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy?* *Thyroid*, 2009. **19**(5): p. 535-7.
36. Asioli, S., et al., *Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(1): p. 44-52.
37. Randolph, G.W., et al., *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of*

- metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid, 2012. 22(11): p. 1144-52.*
38. Mazzaferri, E.L. and S.M. Jhiang, *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med, 1994. 97(5): p. 418-28.*
 39. Tuttle, R.M., *Risk-adapted management of thyroid cancer. Endocr Pract, 2008. 14(6): p. 764-74.*
 40. Eustatia-Rutten, C.F., et al., *Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(1): p. 313-9.*
 41. Ganly, I., et al., *Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? Thyroid, 2015. 25(10): p. 1106-14.*
 42. Bischoff, L.A., et al., *Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? Endocr Pract, 2013. 19(6): p. 995-7.*
 43. Machens, A., H.J. Holzhausen, and H. Dralle, *The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer, 2005. 103(11): p. 2269-73.*
 44. Hay, I.D., et al., *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery, 1993. 114(6): p. 1050-7; discussion 1057-8.*
 45. Pellegriti, G., et al., *Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(8): p. 3713-20.*

46. Ito, Y., et al., *Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors*. *Endocr J*, 2012. **59**(2): p. 119-25.
47. Casara, D., et al., *Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables*. *J Nucl Med*, 1993. **34**(10): p. 1626-31.
48. Chiu, A.C., E.S. Delpassand, and S.I. Sherman, *Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(11): p. 3637-42.
49. Robbins, R.J., et al., *Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(2): p. 498-505.
50. Ghossein, R.A., et al., *Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications*. *Thyroid*, 2007. **17**(7): p. 655-61.
51. Elisei, R., et al., *The BRAF(V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(12): p. 4390-8.
52. Liu, X., et al., *TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(6): p. E1130-6.
53. Landa, I., et al., *Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(9): p. E1562-6.
54. Liu, X., et al., *Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers*. *Endocr Relat Cancer*, 2013. **20**(4): p. 603-10.

55. Melo, M., et al., *TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. E754-65.
56. Klein, M., et al., *Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 656-8.
57. Yu, X.M., et al., *Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 2008. **247**(3): p. 483-9.
58. Leboulleux, S., et al., *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5723-9.
59. Lin, J.D., et al., *High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(9): p. 2609-16.
60. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. accessed on March 08, 2017].
61. Harach, H.R., et al., *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis*. Acta Endocrinol (Copenh), 1985. **108**(1): p. 55-60.
62. Pettersson, B., et al., *Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type*. Int J Cancer, 1991. **48**(1): p. 28-33.
63. Aschebrook-Kilfoy, B., et al., *Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009*. Thyroid, 2013. **23**(8): p. 1015-21.

64. Konturek, A., et al., *Trends in Prevalence of Thyroid Cancer Over Three Decades: A Retrospective Cohort Study of 17,526 Surgical Patients*. World J Surg, 2016. **40**(3): p. 538-44.
65. Medema, R.H. and J.L. Bos, *The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling*. Crit Rev Oncog, 1993. **4**(6): p. 615-61.
66. Garcia-Rostan, G., et al., *ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer*. J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3226-35.
67. Fagin JA. Molecular genetics of tumors of thyroid follicular cells. In: Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, t., Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2005. . p.909.
68. Fuhrer, D., et al., *Two somatic TSH receptor mutations in a patient with toxic metastasising follicular thyroid carcinoma and non-functional lung metastases*. Endocr Relat Cancer, 2003. **10**(4): p. 591-600.
69. Nikiforov, Y.E., *Genetic alterations involved in the transition from well-differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas*. Endocr Pathol, 2004. **15**(4): p. 319-27.
70. Xing, M., *BRAF mutation in thyroid cancer*. Endocr Relat Cancer, 2005. **12**(2): p. 245-62.
71. Cerilli, L.A., et al., *Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid*. Am J Clin Pathol, 2002. **118**(2): p. 186-93.
72. Collini, P., et al., *Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma*. Virchows Arch, 2003. **442**(1): p. 71-6.

73. Baloch, Z.W. and V.A. LiVolsi, *Follicular-patterned afflictions of the thyroid gland: reappraisal of the most discussed entity in endocrine pathology*. *Endocr Pathol*, 2014. **25**(1): p. 12-20.
74. Baloch, Z.W. and V.A. LiVolsi, *Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2001. **11**(7): p. 637-45.
75. D'Avanzo, A., et al., *Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis*. *Cancer*, 2004. **100**(6): p. 1123-9.
76. Lloyd RV, O.R., Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
77. Cibas, E.S. and S.Z. Ali, *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1159-65.
78. Bishop, J.A., et al., *Histological patterns of locoregional recurrence in Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland*. *Thyroid*, 2012. **22**(7): p. 690-4.
79. Rosai J, C.M., De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC 1992. Vol Fascicle 5.
80. Grebe, S.K. and I.D. Hay, *Follicular thyroid cancer*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995. **24**(4): p. 761-801.
81. Bowden, W.D. and R.E. Jones, *Thyrotoxicosis associated with distant metastatic follicular carcinoma of the thyroid*. *South Med J*, 1986. **79**(4): p. 483-6.
82. Kasagi, K., et al., *Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis: report of three cases*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. **40**(3): p. 429-34.

83. Miyauchi, A., et al., *3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(6): p. 2239-42.
84. Ries LAG, E.M., Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ (Accessed on October 22, 2005).
85. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: Endocrine Tumors, M.E., Samaan NA (Eds), Blackwell Scientific, Cambridge, MA 1993. p.278.
86. Lin, J.D., C. Hsueh, and T.C. Chao, *Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome*. Thyroid, 2009. **19**(10): p. 1053-9.
87. Kushchayeva, Y., et al., *Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer*. Am J Surg, 2008. **195**(4): p. 457-62.
88. Lai, H.W., et al., *Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(5): p. 715-22.
89. Mazzaferri, E.L., et al., *A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(4): p. 1433-41.
90. Haugen, B.R., et al., *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, 2016. **26**(1): p. 1-133.
91. Robenshtok, E., et al., *A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in*

intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*, 2013. **23**(4): p. 436-42.

92. Spencer, C., et al., *Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer*. *Thyroid*, 2010. **20**(6): p. 587-95.
93. Rosario, P.W. and S. Purisch, *Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008. **68**(3): p. 338-42.
94. Iervasi, A., et al., *Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **67**(3): p. 434-41.
95. Smallridge, R.C., et al., *Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(1): p. 82-7.
96. Schlumberger, M., et al., *Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(7): p. 2487-95.
97. Torlontano, M., et al., *Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(1): p. 60-3.
98. Momesso, D.P. and R.M. Tuttle, *Update on differentiated thyroid cancer staging*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014. **43**(2): p. 401-21.

99. Momesso, D.P., et al., *Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2692-700.
100. Hollowell, J.G., et al., *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 489-99.
101. Spencer, C.A., et al., *Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(4): p. 1121-7.
102. Spencer, C.A., et al., *Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(10): p. 5566-75.
103. Verburg, F.A., et al., *Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement*. Thyroid, 2013. **23**(10): p. 1211-25.
104. Piechaczyk, M., et al., *Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross-reactivity with autoantibodies*. Clin Chem, 1989. **35**(3): p. 422-4.
105. Spencer, C., I. Petrovic, and S. Fatemi, *Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1283-91.
106. Spencer, C.A. and J.S. Lopresti, *Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(4): p. 223-33.

107. Kim, W.G., et al., *Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(12): p. 4683-9.
108. Spencer, C. and S. Fatemi, *Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(5): p. 701-12.
109. Chung, J.K., et al., *Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation.* Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **57**(2): p. 215-21.
110. Cortes, M.C.S., et al., *Clinical Impact of Detectable Antithyroglobulin Antibodies Below the Reference Limit (Borderline) in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma with Undetectable Serum Thyroglobulin and Normal Neck Ultrasonography After Ablation: A Prospective Study.* Thyroid, 2018. **28**(2): p. 229-235.
111. Spencer, C.A., *Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC).* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(12): p. 3615-27.
112. Chiovato, L., et al., *Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens.* Ann Intern Med, 2003. **139**(5 Pt 1): p. 346-51.
113. Leboulleux, S., et al., *Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3590-4.
114. Gagel, R.F., H. Goepfert, and D.L. Callender, *Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma.* CA Cancer J Clin, 1996. **46**(5): p. 261-83.

115. Esteva, D., et al., *Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(7): p. 2006-13.
116. Wang, H., et al., *Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer*. *Clin Imaging*, 2008. **32**(1): p. 32-7.
117. Pacini, F., et al., *Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(4): p. 1499-501.
118. Mazzaferri, E.L. and R.T. Kloos, *Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(4): p. 1490-8.
119. Robbins, R.J., et al., *Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(7): p. 3242-7.
120. Pacini, F., et al., *Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(8): p. 3668-73.
121. Liu, J., et al., *A predictive model of thyroid malignancy using clinical, biochemical and sonographic parameters for patients in a multi-center setting*. *BMC Endocr Disord*, 2018. **18**(1): p. 17.
122. Hosseini, S., et al., *Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer?* *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **45**(1): p. 31.
123. Rosario, P.W., et al., *Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with 131I as a Predictor of Structural Disease in*

Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid*, 2016. **26**(4): p. 525-31.

124. Zhang, X., et al., *Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies with differentiated thyroid cancer*. *J BUON*, 2018. **23**(5): p. 1467-1471.
125. Qin, J., et al., *High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma*. *Dis Markers*, 2015. **2015**: p. 648670.
126. Jo, K., et al., *Prognostic value of preoperative anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017. **87**(3): p. 292-299.
127. Lee, I.S., et al., *The Association of Thyrotropin and Autoimmune Thyroid Disease in Developing Papillary Thyroid Cancer*. *Int J Endocrinol*, 2017. **2017**: p. 5940367.
128. Zhao, H., H. Li, and T. Huang, *High Urinary Iodine, Thyroid Autoantibodies, and Thyroid-Stimulating Hormone for Papillary Thyroid Cancer Risk*. *Biol Trace Elem Res*, 2018. **184**(2): p. 317-324.
129. Kratky, J., et al., *Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study*. *Int J Endocrinol*, 2018. **2018**: p. 9793850.
130. Li, C., et al., *Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers*. *Oncotarget*, 2016. **7**(31): p. 49930-49938.
131. Ernaga-Lorea, A., et al., *Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma*. *Clin Transl Oncol*, 2018. **20**(6): p. 740-744.

132. Karatzas, T., et al., *Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology*. Am J Surg, 2016. **212**(5): p. 946-952.
133. Trimboli, P., et al., *Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome*. Clin Chem Lab Med, 2017. **55**(12): p. 1995-2001.
134. Shen, C.T., et al., *Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword?* Endocrine, 2017. **58**(1): p. 176-183.

