

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

**PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU TANILI HASTALARDA  
ENDOKAN (ENDOTEL SPESİFİK MOLEKÜL) DÜZEYİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KONTROL GRUBU İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSA KÜRŞAD ŞENER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019



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

**PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU TANILI HASTALARDA  
ENDOKAN (ENDOTEL SPESİFİK MOLEKÜL) DÜZEYİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KONTROL GRUBU İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUSA KÜRŞAD ŞENER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF.DR. FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Feridun KARAKURT'a ve hasta numunelerinin çalışılmasında emeklerinden ötürü Doç. Dr. Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR'e,

Tez çalışmam sürecinde fikir verme, hasta bulma ve istatistik çalışmaları konularında yardımlarını esirgemeyen hocam Dr. Öğretim Üyesi Melia KARAKÖSE'ye,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, değerli dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Mehmet Emin GEREK, Dr. Cihad SOLAK, Dr. Fethi YÖNET ve Uzm. Dr. Taha Ulutan KARS'a,

Hayatım boyunca yaptıkları fedakarlıklarla yanımda olan anneme ve babama,

Yetişmemde çok büyük katkıları olan, ilköğretim eğitimimden üniversiteye kadar üzerimde emekleri olan bütün öğretmenlerime ve hocalarıma,

Yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan sevgili eşim Perihan'a, oğlum Göktuğ Kürşad'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Musa Kürşad ŞENER

## ÖZET

### **Papiller Tiroid Karsinomu Tanılı Hastalarda Endokan (Endotel Spesifik Molekül) Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması**

**Dr. Musa Kürşad Şener, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019**

**Amaç:** Endokan yakın zamanda tanımlanmış, vasküler endotelden salgılanan, angiogenezde anahtar role sahip bir proteoglikandır. Bu çalışmada literatürde daha önce çalışılmamış olan yeni tanı papiller tiroid kanseri hastalarında serum endokan düzeyinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya Kasım 2018 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında papiller tiroid kanser tanısı konup total tiroidektomi yapılan 48 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların serum endokan düzeyleri ölçüldü ve sonuçlar karşılaştırıldı. Endokan düzeyleri ile klinik ve tümöre bağlı faktörler arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 38'i (%79.2) kadın, 10'u (%20.7) erkek olup yaş ortalaması  $48.5 \pm 14.1$  yıl bulundu. Kontrol grubunun ise 36'sı (%90) kadın, 4'ü (%10) erkek olup yaş ortalaması  $48.7 \pm 15.8$  yıl saptandı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.167$  ve  $p=0.932$ ). Hasta grubunun serum endokan düzeyi ortalaması  $45.1 \pm 9.6$  pg/ml, kontrol grubunun  $37.7 \pm 8.3$  pg/ml olup iki grup arasında serum endokan düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.001$ ). Serum endokan düzeyi, tümörün tek odaklı olduğu hastalarda çok odaklı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Serum endokan düzeyi ile histolojik subtip, lenfovasküler, perinöral, kapiller ve çevre tiroid dokuda invazyon varlığı, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, TNM evresi ve ATA risk sınıflandırması skoru, yaş ve tümör boyutu arasında ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Bu çalışma bize tiroid nodülü tespit edilen hastalarda, serum endokan düzeyi ölçümünün papiller tiroid kanseri tanısında yardımcı test olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Angiogenez, Endokan, Papiller Tiroid Kanseri

## ABSTRACT

### **The Evaluation of Endocan (Endothelial Specific Molecule) Levels in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma and the Comparison with Control Group**

**Dr. Musa Kürşad Şener, Specialty Thesis, Konya, 2019**

**Aim:** The endocan is a recently described proteoglycan that is secreted from the vascular endothelium and plays a key role in angiogenesis. In this study, we aimed to evaluate serum endocan level in papillary thyroid cancer patients which was not previously studied in the literature.

**Methods:** The study included 48 patients with papillary thyroid cancer who underwent total thyroidectomy and 40 healthy controls between November 2018 and May 2019. Serum endocan levels of the patients were measured and the results were compared. The relationship between endocan levels and clinical and tumor related factors was investigated.

**Results:** Of the patients included in the study, 38 (79.2%) were female and 10 (20.7%) were male. The mean age was  $48.5 \pm 14.1$  years. In the control group, 36 (90%) were female and 4 (10%) were male. The mean age was  $48.7 \pm 15.8$  years. There was no significant difference between the two groups in terms of gender distribution and age ( $p=0.167$  and  $p=0.932$ , respectively). The mean endocan level of the patient group was  $45.1 \pm 9.6$  pg/ml, and the control group was  $37.7 \pm 8.3$  pg/ml and here was a statistically significant difference between the two groups in terms of serum endocan levels ( $p<0.001$ ). Serum endocan levels were significantly higher in patients with unifocal tumor compared to multifocal tumor ( $p=0.003$ ). There was no relation between serum endocan levels and histologic subtype, lymphovascular, perineural, capillary and surrounding thyroid tissue invasion, lymph node metastasis, surgical margin positivity, TNM stage and ATA risk classification score, age and tumor size.

**Conclusion:** This study suggests that serum endocan levels can be used as an adjunct test in the diagnosis of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodules. There is need for more large-scale studies in this subject.

**Keywords:** Angiogenesis, Endocan, Papillary Thyroid Cancer

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	Error! Bookmark not defined.
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid Kanseri .....	3
2.2. Papiller Tiroid Kanseri .....	3
2.2.1. İnsidans .....	3
2.2.2. Klinik bulgular .....	4
2.2.3. Histoloji.....	5
2.2.3.1. Klasik form.....	5
2.2.3.2. Varyant formlar .....	5
2.2.3.3. Diğer histolojik özellikler .....	6
2.2.4. Prognostik faktörler .....	7
2.2.5. Evreleme .....	8
2.3. Endokan.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	14
3.1. İstatistiksel analiz.....	14
4. BULGULAR .....	15
4.1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları.....	15
4.2. Hasta grubunun tümör ile ilgili bulgularının değerlendirilmesi .....	15
4.3. Serum endokan düzeyinin tümör ile ilgili faktörlere göre karşılaştırılması .....	17
4.4. Korelasyon analizi.....	19
4.5. ROC analizi .....	19
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	26
7. REFERANSLAR .....	27

## TABLULAR

	Sayfa
<b>Tablo 2.1. Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM evrelemesi.....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo 2.2. Diferansiye tiroid kanserlerinde evre belirleme.....</b>	<b>10</b>
<b>Tablo 2.3. ATA risk sınıflandırması.....</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 4.2. Hasta grubunun tümör ile ilgili bulgularının değerlendirilmesi.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4.3. Serum endokan düzeyinin tümör ile ilgili faktörlere göre karşılaştırılması.....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 4.4. Serum endokan düzeyi ile korelasyon analizi.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 4.5. Serum endokan düzeyi ile ROC analizi.....</b>	<b>19</b>

## ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1. ROC eğrisi.....20



## KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
ATA	: Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association)
AUC	: Eğri altında kalan alan (Area Under Curve)
BKİ	: Beden kitle endeksi
ESM-1	: Endotel hücresi spesifik molekül 1 (endothelial cell specific molecule 1)
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
SEER	: Surveyans, Epidemiyoloji ve Son Bulgular (Surveillance, Epidemiology, and End Results)
TNM	: Tümör, Nodüler yayılımı, Metastaz
UICC	: Uluslararası Kanserle Mücadele Komitesi (Union for International Cancer Control)
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor)

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Papiller tiroid kanseri, tiroid foliküler epitel hücrelerinden köken alır ve genellikle fizik muayene veya yapılan boyun görüntülemeleri ile saptanan bir tiroid nodülünden alınan biyopsi sonucu ile tanı alır. Surveyans, Epidemiyoloji ve Son Bulgular [Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)] veri setinin 1975-2012 yılları arasındaki kayıtları kullanılarak yapılan bir değerlendirmede, papiller tiroid kanser insidansı 100,000 kişide 4.8'den 14.9'a yükselmiştir (Lim 2017). Yaş ve cinsiyete göre tiroid kanser insidansı, son yıllarda diğer malignitelere göre daha hızlı artış göstermektedir (Siegel 2013). Tiroid kanser insidansındaki bu artış, boyun ultrasonografisinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak çok küçük nodüllere bile ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilmesi ve küçük tiroid kanserlerinin tespit edilebilmesine bağlanmıştır (Ahn 2014, Davies 2014, Vaccarella 2016). Papiller tiroid kanserinde kadın/erkek oranı 2-4:1'dir. Çocukluk çağında tiroid bezinin radyasyona maruziyeti, benign ve malign tiroid tümörlerinin oluşumuna neden olan çevresel faktörlerden en net bilinenidir (Schneider 2005). Tiroid kanseri yavaş progresyon gösteren, iyi prognozlu ve sıklıkla tedavi edilebilir olmakla birlikte nüks ve metastaz gösterebilmektedir. Yaş, cinsiyet, patolojik tip, invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu metastazı etkileyen faktörlerdendir. Çoğu hastada cerrahi sonrası radyoaktif iyot ya da takip gibi standart tedavi ile başarı elde edilmektedir (Haugen 2016).

Endokan ya da endotel hücresi spesifik molekül 1 [endothelial cell specific molecule 1 (ESM-1)] ilk kez endotel hücre kültürlerinde tespit edilmiştir (Lassalle 1996). Endokan vücutta vasküler endotel hücreleri, böbrek distal tübüleri döşeyen epitel hücreleri, bronş ve akciğer submukozal bezlerinde üretilmektedir (Kali 2014). Vasküler endotel büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)]-A ve VEGF-C; anjiogenez, lenfanjiogenez ve kanser progresyonunda kritik rolleri olan büyüme faktörleridir. Bu mediyatörlerin varlığında, endokan üretiminin daha çok arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (Delehedde 2013). Endokan anjiogenezin yeni bir belirteci olarak kabul edilmektedir (Shin 2008). ESM-1 geninin son zamanlarda yapılan araştırmalarda böbrek, karaciğer ve akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde rolü tespit edilmiştir (Chen 2010, Leroy 2010).

Bu çalışmada, tiroid İİAB yapılarak papiller tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi yapılan hastaların preoperatif dönemdeki serum endokan düzeyleri ve İİAB yapılan, patoloji sonucu malign olmayan hastaların serum endokan düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tiroid Kanseri**

Papiller, foliküler ve anaplastik tiroid kanserleri, tiroid foliküler epitel hücrelerinden köken alır. Papiller ve foliküler tiroid kanserleri diferansiye tiroid kanserleri olarak kabul edilir. Birçok biyolojik farklılığa rağmen papiller ve foliküler tiroid kanserlerinin tedavisi benzerdir (Haugen 2016).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2010 yılında kadınlarda %1.4, erkeklerde %4.6 yeni olgu tiroid kanseri rapor edilmiştir. Yüksek insidansına rağmen, iyi prognozu sayesinde, kansere bağlı ölümler arasında kadınlarda %0.24, erkeklerde %0.36 ile düşük bir yüzdeye sahiptir (Jemal 2010). 1980 yılından itibaren tiroid kanser insidansı hızla artmıştır. 1998'den itibaren kadınlarda yılda %6.5 ve erkeklerde yılda %5.3 ile dik bir artış göstermiş ve bu durum tiroid kanserini kadın ve erkeklerde tüm maligniteler arasında en hızlı artan malignite haline getirmiştir (Lim 2017).

Tiroid kanserinin yaş dağılımı değişkendir. Tüm kanserler için ortalama tanı yaşı 66 olmasına rağmen, tiroid kanseri için ortalama tanı yaşı 49'dur (Jemal 2010). En sık görülen histolojik tip, papiller karsinomdur ve tüm tiroid kanserleri arasındaki oranı %70'in üzerindedir. Foliküler karsinomun görülme sıklığı %10 ile 20 arasında değişmektedir. Anaplastik ve meduller karsinomlar ise %5'lik kısmı oluşturmaktadır (Lim 2017).

### **2.2. Papiller Tiroid Kanseri**

Papiller tiroid kanseri, tiroid foliküler epitel hücrelerinden köken alır ve diferansiye tiroid kanserleri arasında sınıflandırılır. En sık görülen histolojik tiptir (Lim 2017).

#### **2.2.1. İnsidans**

1975-2012 yılları arasındaki SEER kayıtları kullanılarak yapılan bir değerlendirmede, papiller tiroid kanseri insidansı 100,000 kişide 4.8'den 14.9'a yükselmiştir. 2012 yılında ABD'de, yaklaşık 600,000 tiroid kanseri hastasının olduğu bildirilmiştir (Lim 2017). Son yıllarda her iki cinsiyet ve tüm ırklarda tiroid kanseri insidansındaki artış diğer tüm kanser türlerinden daha fazla olmuştur (Jemal 2013).

Çocukluk çağının benign hastalıklarının tedavisinde 1910-1960 yılları arasında yaygın kullanılan baş ve boyun radyasyonu son yüzyılın ikinci yarısında tiroid kanseri insidansındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır (Dal Maso 2009). Ancak, 1950-1960 yıllarından itibaren radyasyon tedavisinden büyük oranda vazgeçilmesine rağmen, son 10-15 yılda da tiroid kanseri insidansında artış devam etmiştir. Bazı yazarlar dünya genelinde artan tiroid kanseri insidansını, boyun USG ve İİAB kullanımının yaygınlaşması ile küçük papiller kanserlerin tespit edilme oranının artması ile açıklamaktadır (Vaccarella 2016, Lim 2017).

Subklinik hastalığın (küçük papiller kanserler) erken tespit ediliyor olması artmış insidansı kısmen açıklamaktadır. Çünkü, SEER veri tabanının analizine göre 4 cm'den büyük tümörler de dahil olmak üzere tüm boyutlarda diferansiye tiroid kanserlerinde artış gözlenmiştir. Ek olarak, 1974-2013 yılları arasında insidans bazlı mortalite 100,000 kişide 0.40'dan 0.46'ya yükselmiştir. Bu iki bulgu, papiller tiroid kanseri insidansında gerçek bir artışın olduğunu düşündürmektedir (Lim 2017).

Papiller tiroid kanserinde kadın/erkek oranı yaklaşık 2-4:1'dir. Kadınların büyük kısmında hastalık 4. ve 5. dekada ortaya çıkar. Tiroid kanseri insidansındaki artışa rağmen, 2003-2012 yılları arasında ölüm oranları belirgin artmamıştır (100,000 kadın ve erkekte yıllık 0.5) (Lim 2017).

### **2.2.2. Klinik bulgular**

Tiroid kanserleri tipik olarak tiroid nodülü şeklinde prezente olur. Bu nodüller hasta tarafından fark edilebilir, fizik muayene ile klinisyen tarafından tespit edilebilir veya insidental olarak boyun ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme esnasında görüntülenebilir. Palpe edilmeyen nodüller ile aynı boyuta sahip palpe edilebilen nodüllerin malignite riski aynıdır (Haugen 2016).

Nodül boyutunda hızlı büyüme, nodülün etraf dokuya fikse olması, seste yeni başlayan kabalaşma ve vokal kord paralizi veya ipsilateral servikal lenfadenopati bir nodülün malign olma şüphesini arttıran faktörlerdir (Lim 2017).

Tiroid nodülünün tespit edilme yönteminden bağımsız olarak, tiroid kanseri tanısı sıklıkla İİAB ile konur (Haugen 2016).

### 2.2.3. Histoloji

#### 2.2.3.1. Klasik form

Papiller kanserler tipik olarak kapsülsüzdür ve parsiyel olarak kistik olabilirler. Mikroskopik olarak büyük kısmı sınırları iyi seçilen bir fibrovasküler merkezi saran bir veya iki kat tümör katmanından oluşan papilla varlığı ile karakterizedir (Sak 2015).

Morfolojik tanı tipik sitolojik özelliklere sahip agregatların varlığı ile konur. Bu özelliklerin hiçbiri tek başına papiller tiroid kanseri için patognomonik değildir. Nükleus geniş ve ovaldir ve mikroskopik kesitlerde sıkışık ve üst üste geçmiş şekilde görünür. Hipodens kromatin, yoğun nükleer membrana sekonder sitoplazmik psödoinklüzyonlar veya nükleer oluklanma içerebilir (Sak 2015).

Papiller kanserlerin yaklaşık yarısında, muhtemelen tümör papillasının infarktı sonucu gelişen kalıntılardan oluşan kalsifiye psammoma cisimcikleri izlenebilir. Malign büyüme alanlarının etrafını inflamatuvar hücreler sarabilir veya infiltre edebilir. Bu durum, her zaman kronik otoimmün tiroidit varlığına işaret etmez (Sak 2015).

Papiller tiroid kanserleri sıklıkla multifokaldır. Bazı olgularda, bu odaklar primer tümörün intra-glandüler metastazlarını temsil eder (McCarthy 2006). Multifokal papiller kanseri olan 10 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların 5'inde tek bir tümör odağının bağımsız klonal orjine sahip olduğu gösterilmiştir (Shattuck 2005). Diğer bir çalışmada ise, multifokal papiller kanserlerin %40'ında farklı paterne sahip BRAF mutasyonları tespit edilmiştir (Giannini 2007).

#### 2.2.3.2. Varyant formlar

Papiller kanserin varyant formlarını foliküler varyant, uzun hücreli (tall cell) varyant, insular, kabara (hobnail) ve diffüz sklerozan varyantlar oluşturur (Sak 2015).

**Foliküler varyant:** Papiller tiroid kanserinin subtipleri arasında en sık görülen varyantıdır. İnsidansı giderek artmaktadır ve papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %23 ile 40'mı oluşturmaktadır (Faquin 2016). Bu subtip küçük-orta boyutlu foliküller ile karakterizedir ancak sitolojik olarak hipodens kromatinli üst üste binmiş geniş nükleuslu hücreler, nükleusta psödoinklüzyonlar ve psammoma cisimcikleri içerebilen nükleer oluklanmalar gibi papiller tiroid kanserinde olan tipik özellikler görülmektedir (Tielens 1994). Nodal

metastaz yapmış olan papiller tiroid kanserinin foliküler varyantında sıklıkla BRAF gen mutasyonu mevcuttur (Daniels 2011).

**Uzun hücreli (tall cell) varyant:** Papiller tiroid kanserinin uzun hücreli varyantı klasik formdan daha agresif seyirlidir. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmaktadır ve tipik olarak BRAF geninde V600E mutasyonu ile ilişkilidir. Normal genişliğinden iki kat daha uzun olan eozinofilik sitoplazmalı tümör hücreleri ile karakterizedir. Primer tümörler geniş olmaya eğilimlidir. Sıklıkla invazivdir ve çoğu hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastaz mevcuttur. Klasik papiller kanserine göre 5 yıllık mortalite oranı daha yüksektir (Johnson 1988, Ghossein 2008).

**İnsular varyant:** Histolojik olarak fibröz bantlarla ayrılmış solid iç içe geçen yapılar ile karakterizedir. Ancak nükleus klasik form papiller tiroid kanseri hücresi ile aynı özelliktedir. Ortalama tanı yaşı 40-60 ile daha ileridir ve tümör boyutu daha büyüktür. Servikal lenf nodu metastazı daha az görülmekle beraber uzak metastaz daha sık görülür (Baloch 2018).

**Kabara (hobnail) varyant:** Sıklıkla BRAF geninde V600E mutasyonu vardır ve daha yüksek uzak metastaz riski ve artmış hastalık spesifik mortalite ile ilişkilidir (Baloch 2018).

**Diffüz sklerozan varyant:** Çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür. Her iki lobu da etkiler. Yaygın skuamöz metaplazi, sklerozan alanlar, çok sayıda psammoma cisimcikleri, yaygın lenfositik infiltrasyonlar ile karakterizedir ve bu yönüyle tiroiditten ayırmak zordur. Ekstratiroidal yayılım ve özellikle akciğere uzak metastaz sıktır (Baloch 2018).

### 2.2.3.3. Diğer histolojik özellikler

Erişkinlerde lenf noduna metastaz insidansı uygulanan cerrahinin genişliğine göre değişkenlik göstermektedir. Modifiye radikal boyun disseksiyonu yapılan hastaların yaklaşık %80'inde lenf nodu metastazı (bunların yarısı mikroskobiktir) mevcuttur. Papiller mikrokarsinomu olup profilaktik santral disseksiyon yapılan hastaların %37-64'ünde mikroskobik metastaz bildirilmiştir. Tanı anında klinik olarak tespit edilebilen bölgesel lenf nodu metastazı, çocuklarda (yaklaşık %50) erişkinlerden daha yaygındır. Cerrahi örneklerin %5-35'inde, tiroid kapsülünden veya lenf nodu kapsülünden etraf dokuya

invazyon mevcuttur. Vasküler invazyon ise hastaların yaklaşık %5-10'unda izlenir (Randolph 2012).

Papiller tiroid kanseri olan hastaların %2-10'unda tanı anında boyun bölgesinin dışında metastaz mevcuttur. Bu metastazların üçte ikisi akciğer, dörtte biri kas-iskelet sistemi yerleşimlidir. Beyin, böbrek, karaciğer ve adrenaller diğer nadir metastaz bölgeleridir (Lim 2017).

Papiller kanserlerin büyüme paterni ve biyolojik davranışları değişkenlik gösterir. Spektrumun bir ucunda tümör çapı 1 cm'den küçük olan mikrokarsinoma vardır. Mikrokarsinomalar, otopsi serilerinde %15-30 oranında bildirilmiştir (Harach 1985). Bu yüksek oran klinik olarak tespit edilen papiller kanser insidansı ile birlikte değerlendirildiğinde, bir tiroidektomi materyalinde tek bir odakta saptanan mikrokarsinomaların klinik olarak önemi olmayan insidental bir bulgu olabileceğini akla getirmektedir. Spektrumun diğer ucunda tanı anında uzak metastaz yapmış, lokal olarak invaziv büyük tümörler vardır. Bu tümörlerin mikrokarsinomalara göre intratiroidal lenfatik kanal ile metastaz yapma ve multifokal odaklar oluşturma veya bölgesel lenf nodlarını tutma ihtimali oldukça yüksektir (Haugen 2016).

#### **2.2.4. Prognostik faktörler**

Papiller kanseri olan hastaların büyük kısmı bu hastalıkları nedeniyle ölmezler. Ortalama 16 yıl takip yapılan bir seride tanı anında metastazı olmayanlarda kanser ilişkili mortalite %6 bulunmuştur (Mazzaferri 1994).

Tümör rekürrensi ve kanser ilişkili mortalite açısından yüksek riske sahip olan bazı klinik ve patolojik özellikler tanımlanmıştır. Tanı anındaki yaş, primer tümör boyutu, yumuşak doku invazyonu, uzak metastaz varlığı ve histolojik alt tip en önemli prognostik faktörlerdir. İleri evre papiller kanserlerde uygulanan ilk cerrahinin genişliği ve radyoaktif iyot kullanımı ise daha iyi klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (Lim 2017).

Tiroid içi tümör dokusunun çok merkezliliği, bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu, ondan fazla nodal metastaz varlığı, ektranodal uzanımı olan nodal metastaz varlığı, erkek cinsiyet rekürrens ve mortalite riskinde minör artış ile ilişkili diğer faktörlerdir (Leboulleux 2005, Lin 2009).

### 2.2.5. Evreleme

Hastalık rekürrens ve hastalık ilişkili mortalite riskini tahmin etmek, post-operatif tedavi seçeneğine karar vermek, takip sıklığına ve yöntemine karar vermek, sağlık profesyonelleri arasında iletişimi doğru sağlayabilmek, klinik çalışmalarda hasta grupları oluşturarak değişik tedavi yöntemlerinin etkinliği karşılaştırabilmek ve klinik tecrübelerin bir metod çerçevesinde aktarılmasını sağlamak için klinikopatolojik evreleme sistemleri geliştirilmiştir (Tuttle 2008).

Diferansiye tiroid kanseri olan bütün hastalar için Amerikan Tiroid Birliği [American Thyroid Association (ATA)] TNM evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir (Haugen 2016). Uluslararası Kanserle Mücadele Komitesi [Union for International Cancer Control (UICC)] ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] her tip kanser için TNM evreleme geliştirmişlerdir ve bu evreleme sistemi 2017 yılında 8. revizyon ile kullanılmaya başlanmıştır. “T” tümörü, “N” nodüler yayılımı ve “M” metastazı tanımlayan bu sistem ile hastalık evresi ve progresyon takibi tüm dünyada standardize edilmiştir (Tablo 2.1-2) (Tuttle RM 2017).

Amerikan Tiroid Birliği 2009 yılında yayınladığı tiroid kanseri yönetimi kılavuzunda, diferansiye tiroid kanserinde rekürrens riskini tahmin edebilmek için klinikopatolojik özelliklerin değerlendirildiği bir sistem önermiştir (Tablo 2.3) (Cooper 2009). Birçok retrospektif çalışmada 2009 ATA klinikopatolojik evreleme sisteminin hastalık rekürrensini doğru bir şekilde öngördüğü ve takip önerilerine kılavuzluk edebileceği gösterilmiştir (Vaisman 2011, Pitoia 2013).

**Tablo 2.1. Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM evrelemesi\***

<b>Primer tümör</b>	
Tx	Primer tümör değerlendirilememiştir
T0	Primer tümör bulunamamıştır
T1	Tümör çapı $\leq 2$ cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T1a	Tümör çapı $\leq 1$ cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T1b	Tümör çapı 1-2 cm arasında ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T2	Tümör çapı 2-4 cm arasında ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T3	Tümör çapı $>4$ cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır veya sadece strap kaslara invazyon vardır
T3a	Tümör çapı $>4$ cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T3b	Tümör boyutundan bağımsız olarak sadece strap kaslara (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar) invazyon vardır
T4	Strap kasların dışına invazyon vardır
T4a	Tümör boyutundan bağımsız olarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren larengeal sinir invazyonu
T4b	Tümör boyutundan bağımsız olarak prevertebral fasya veya karotis arter veya mediastinal damar invazyonu
Not: Bütün kategoriler (s) soliter ve (m) multifokal tümör şeklinde alt gruplara ayrılabilir (en büyük tümöre göre sınıflandırma yapılır)	
<b>Bölgesel lenf nodu</b>	
Nx	Komşu lenf nodları değerlendirilememiştir
N0	Komşu lenf nodu yayılımı yok
N0a	Sitolojik ve histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodu
N0b	Radyolojik ve klinik olarak tespit edilemeyen bölgesel lenf nodu
N1	Komşu lenf nodu yayılımı var
N1a	Seviye VI veya VII lenf nodu (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal veya üst mediastinal) metastazı var
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral lateral boyun lenf nodu (seviye I, II, III, IV ve V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı
<b>Uzak metastaz</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

\*(Tuttle RM 2017)

**Tablo 2.2. Diferansiye tiroid kanserlerinde evre belirleme\***

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Yaş</b>
1	T1-4	N0-1	M0	<55
2	T1-4	N0-1	M1	<55
1	T1	N0/N <sub>x</sub>	M0	≥55
2	T1	N1	M0	≥55
1	T2	N0/N <sub>x</sub>	M0	≥55
2	T2	N1	M0	≥55
2	T3a/T3b	N0-1	M0	≥55
3	T4a	N0-1	M0	≥55
4A	T4b	N0-1	M0	≥55
4B	T1-4	N0-1	M1	≥55

\*(Tuttle RM 2017)

**Tablo 2.3. ATA risk sınıflandırması\***

<b>DÜŞÜK RİSK</b>	<b>ORTA RİSK</b>	<b>YÜKSEK RİSK</b>
<b>Aşağıdakilerin hepsinin eşlik ettiği papiller tiroid kanseri</b>	<b>Aşağıdakilerden herhangi biri varsa</b>	<b>Aşağıdakilerden herhangi biri varsa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Lokal ve uzak metastaz yok</li></ul>	Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
<ul style="list-style-type: none"><li>Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş</li></ul>	Servikal lenf nodu metastazı veya tiroid ablasyonu sonrası boyunda metastatik I <sup>131</sup> tutulumu	Büyük rezidüel hastalığın kaldığı tümörün tamamen rezeke edilemediği durumlar
<ul style="list-style-type: none"><li>Lokal invazyon yok</li></ul>	Agresif histolojiye sahip tümör (tall cell, insular, kolumnar hücreli, Hürthle hücreli, foliküler tiroid kanseri, hobnail varyant) veya vasküler invazyon olması	Uzak metastaz
<ul style="list-style-type: none"><li>Agresif histopatolojik bulgu yok</li></ul>	Klinik olarak N1 veya en geniş çapı <3 cm olan 5'ten fazla patolojik N1**	Uzak metastaz düşündüren postop serum TG yüksekliği
<ul style="list-style-type: none"><li>Damar invazyonu yok</li></ul>	Ekstratiroidal yayılımı olan multifokal papiller tiroid mikrokarsinomu ve BRAF V600E mutasyonu (biliniyor ise)**	En geniş çapı ≥3 cm olan metastatik lenf nodunun eşlik ettiği patolojik N1**
<ul style="list-style-type: none"><li>I<sup>131</sup> tutulumu tiroid yatağının dışında yok</li></ul>		Yaygın vasküler invazyonun olduğu foliküler tiroid kanseri (> vasküler invazyon odağı)
<ul style="list-style-type: none"><li>Klinik olarak N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (en geniş çapı &lt;0.2 cm)</li></ul>		
<b>Intratiroidal, papiller tiroid kanserin enkapsüle foliküler varyantı</b>		
<b>Intratiroidal, kapsül invazyonu olan ve hiç veya minimal (&lt;4 odak) vasküler invazyonu olan iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri</b>		
<b>Intratiroidal, papiller mikrokarsinoma, unifokal veya multifokal, BRAF V600E mutasyonu dahil (biliniyor ise)**</b>		

\*(Cooper 2009, Haugen 2016) \*\*Önerilen modifikasyon, orijinal 2009 sınıflandırmasında yoktur

### 2.3. Endokan

Endokan, vasküler endotelden salgılanan yakın zamanda tanımlanmış bir proteoglikandır. Proteoglikanlar, glikozaminoglikan zincirlerinin protein gövdeye kovalent bağlandığı makromoleküler kompleks yapılardır. Bağ dokunun ekstraselüler matriksinde birçok farklı tip proteoglikan mevcuttur. Bunlar, temel olarak bağ dokuda destek elemanı olarak bulunur. Diğer büyük proteoglikan moleküllerinin aksine olacak şekilde, endokanın farklı biyolojik fonksiyonları vardır (Sarrazin 2010). Endokanın, hem protein gövdesinin hem de glikozaminoglikan kısmının ekstraselüler matriks bileşenleri, hücre yüzey proteinleri, intraselüler moleküller ve hücre farklılaşmasını, migrasyonunu ve adezyonunu düzenleyen çözünür mediatörler ile etkileşimi vardır (Kali 2014). Güncel çalışmalarda, endokanın inflamasyon, iyileşme ve tümörögenizde anahtar role sahip olduğu ileri sürülmüştür. İnflamasyon veya malign süreç ile ilişkili neovaskülarizasyonda, yüksek serum endokan düzeyi ve etkilenen dokuda artmış endokan ekspresyonu izlenmiştir. Yakın zamanda malign hücrelerde endokan ekspresyonu gösterilmiştir (Yang 2015).

Endokan, ilk kez 1996 yılında Lassalle ve arkadaşları tarafından insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tanımlanmıştır (Lassalle 1996). İlk zamanlarda, sadece vasküler endotel hücrelerinde bulunduğu düşünüldüğü için endotel spesifik molekül-1 olarak adlandırılmıştır. Sonraki çalışmalarda proteoglikan ailesine ait bir molekül olduğu anlaşılmış ve endokan olarak isimlendirilmiştir (Kali 2014).

Endokanın protein gövdesi 165 amino asitten oluşmaktadır ve 20 kDa ağırlığa sahiptir. Bir adet dermatan sülfat yan zinciri mevcuttur. N-terminal kısmı, endotelial büyüme faktörü-benzeri bölge içerir. İnsülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein, beta2 integrin, fibrillin-1, laminin beta2 ve prokollajen alfa2 ile homolog sekansları mevcuttur. Endokan, hücrelere yapısal bir destek elemanından ziyade temel olarak sekretuar bir moleküldür (Delehedde 2013, Kali 2014).

Endokanın sentez mekanizmasının nasıl kontrol edildiği henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda birkaç sinyal yolağının ve biyoaktif mediatörün görev aldığı ileri sürülmüştür. Endokan ekspresyonu, VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF-alfa, transforming büyüme faktörü  $\beta$ 1 ve FGF-2 ile artmakta iken, fosfotidilinositid 3 kinaz ve interferon- $\gamma$  ile azalmaktadır (Rennel 2007, Sarrazin 2010, Delehedde 2013).

Endokan başlangıçta insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tanımlanmasına rağmen sonraki dönemlerde endokanın birçok insan endotel hücre kültüründe eksprese olduğu gösterilmiştir. Ancak sağlıklı beyin, kalp, pankreas veya karaciğer gibi oldukça vasküler organların endotel hücrelerinde endokan proteini tespit edilememiştir (Aitkenhead 2002). Diğer taraftan inflamasyon veya tümör progresyonu ile ilişkili aktive endotel hücrelerinde endokan mRNA düzeylerinde belirgin artış izlenmiştir. Glioblastoma ve liposarkoma gibi belirgin vasküler tümörlerde endokan gen ekspresyonununun 30 kat artmış olduğu gösterilmiştir (Kali 2014).

Endokan sağlıklı ve hastalıklı vasküler dokuların gelişiminde rol almaktadır. Vasküler büyümede sensör ve aracı olarak görev yapan ve yeni oluşan kan damarlarının uç kısmında bulunan özelleşmiş bir hücre grubu vardır ve bu hücreler “tip” (uç) hücreler olarak adlandırılır. Endokan ekspresyonu “tip” hücrelerde diğer vasküler endotele göre daha belirgindir (del Toro 2010). Bunun neticesinde endokan ekspresyonuna bakılarak aktive endotel ile stabil vasküler arasında ayırım yapılabilmektedir ve neovaskülarizasyon ile ilişkili hastalıkların tanısında endokan kullanımı potansiyel role sahiptir (Kali 2014).

Tümör progresyonu, hızlanmış büyüme, invazyon ve diğer dokulara yayılma ile karakterize tümör gelişimindeki son dönemdir. Bu dönemde, oksijen ve besin temini açısından anjiogenez temel hadisedir. Büyüyen tümör dokusu hipoksik kalır ve tümör dokusundan ve tümör ilişkili stromal dokudan VEGF sekresyonu gerçekleşir. VEGF etkisi ile tetiklenen vasküler büyüme endokan aracılığı ile meydana gelir. Birçok çalışmada yüksek miktarda vasküler olan akciğer, beyin, kolon, karaciğer ve hipofiz gibi kanserlerin tümör damarlarında endokan ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Aksine olacak şekilde düşük grade gliomalar gibi daha az vasküler ve invaziv tümörlerde ise endokan ekspresyonu olmamaktadır (Maurage 2009, Kali 2014).

Serum endokan düzeyi yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı kanserlerin erken tanısında kullanılabilir. Buna ek olarak birçok çalışmada farklı kanser türlerinde prognostik bir molekül olabileceği de ileri sürülmüştür (Kali 2014).

Birçok kanser türünde serum endokan düzeyini araştıran yayınlar olmasına rağmen, papiller tiroid kanseri hastalarında bildirilen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada literatürde daha önce çalışılmamış olan, yeni tanı papiller tiroid kanseri hastalarında serum endokan düzeyinin çalışılması planlanmıştır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2018 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğinde tetkik edilerek İİAB ile papiller tiroid kanseri tanısı konup total tiroidektomi yapılan gönüllü 48 hasta preoperatif dönemde dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise İİAB sonucu benign gelen 40 gönüllü dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar bulguları kayıt altına alındı. Hasta grubunun tiroidektomi operasyonu sonrası patoloji bulguları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubuna ko-morbid hastalığı olan ve herhangi bir nedenle ilaç kullanan kişiler dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundan sabah açlıkta 5 ml venöz kan alındı. Hasta grubunun kan örnekleri total tiroidektomi operasyonu öncesinde alındı. Bu kanlar NEÜ, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarı'nda santrifüj edildi ve serum örneği çalışılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra, aynı günde ELISA yöntemi ile serum endokan düzeyleri çalışıldı.

Çalışmaya NEÜ, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.12.2018 tarih ve 2018/1637 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundan yazılı "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alındı.

#### 3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Verilen normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılması için; iki bağımsız grup varlığında Independent Samples t testi, ikiden fazla bağımsız grup varlığında One-Way ANOVA testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler arasındaki korelasyon analizi için Pearson testi ile kullanıldı. Endokan düzeyinin optimal sensitivite ve spesifite oranı için kesme değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların 38'i (%79.2) kadın, 10'u (%20.7) erkek olup yaş ortalaması  $48.5 \pm 14.1$  yıl bulundu. Kontrol grubunun ise 36'sı (%90) kadın, 4'ü (%10) erkek olup yaş ortalaması  $48.7 \pm 15.8$  yıl saptandı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.167$  ve  $p=0.932$ ). İki grup arasında kilo, boy, beden kitle endeksi (BKİ) ve serum TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta grubunun serum endokan düzeyi ortalaması  $45.1 \pm 9.6$  pg/ml, kontrol grubunun ise  $37.7 \pm 8.3$  pg/ml olarak bulundu. Hasta grubunun serum endokan düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Hasta	Kontrol	P
Cinsiyet (K/E)	38/10	36/4	0.167
Yaş	$48.5 \pm 14.1$	$48.7 \pm 15.8$	0.932
Kilo (kg)	$70.7 \pm 9.6$	$72.5 \pm 8.9$	0.372
Boy (cm)	$164.8 \pm 6.8$	$165.5 \pm 6.5$	0.622
BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.9 \pm 2.6$	$26.3 \pm 2.2$	0.426
TSH (IU/mL)	$2.1 \pm 1.3$	$2.2 \pm 1.3$	0.846
Endokan (pg/ml)	$45.1 \pm 9.6$	$37.7 \pm 8.3$	<b>&lt;0.001</b>

### 4.2. Hasta grubunun tümör ile ilgili bulgularının değerlendirilmesi

Hastaların tamamı papiller tiroid kanseri idi. Hastaların 30'unda (%62.5) tümör tek odaklı, 18'inde (%37.5) çok odaklı idi. Tümör, 19 (%39.6) hastada sağ lobda, 13 (%27.1) hastada sol lobda, 11 (%22.9) hastada hem sağ hem de sol lobda, 2 (%4.2) hastada istmusda, 1 (%2.1) hastada sağ lob ve istmusda, 1 (%2.1) hastada sol lob ve istmusda ve 1 (%2.1) hastada sağ lob, sol lob ve istmusda yerleşmekteydi. Papiller tiroid kanseri varyantlarını incelediğimizde, 33 (%68.8) hastada klasik, 11 (%22.9) hastada foliküler, 3 (%6.3) hastada hem klasik hem de foliküler ve 1 (%2.1) hastada insular varyant mevcuttu. On dört (%29.2) hastada lenfovasküler invazyon, 4 (%8.3) hastada perinöral invazyon, 26

(%54.2) hastada kapiller invazyon, 46 (%95.8) hastada çevre tiroid dokuda invazyon ve 13 (%27.1) hastada lenf nodu metastazı tespit edildi. Dokuz (%18.8) hastada cerrahi sınır pozitifliği.

Hastaların tümör çapı ortalaması  $2.5 \pm 2.4$  (0.2-10.20) cm olarak hesaplandı. TNM evreleme sistemine göre hastaların 32'si (%66.7) evre 1, 2'si (%4.2) evre 2, 8'i (%16.7) evre 3 ve 6'sı (%12.5) evre 4 olarak değerlendirildi. ATA risk sınıflandırmasına göre hastaların 16'sı (%33.3) düşük riskli, 26'sı (%54.2) orta riskli ve 6'sı (%12.5) yüksek riskli bulundu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Hasta grubunun tümör ile ilgili bulgularının değerlendirilmesi**

Parametre	n (%)
<b>Tek odak</b>	30 (%62.5)
<b>Çok odak</b>	18 (%37.5)
<b>Varyant</b>	
<b>Klasik</b>	33 (%68.8)
<b>Foliküler</b>	11 (%22.9)
<b>Klasik + Foliküler</b>	3 (%6.3)
<b>İnsular</b>	1 (%2.1)
<b>Lenfovasküler invazyon (+)</b>	14 (%29.2)
<b>Perinöral invazyon (+)</b>	4 (%8.3)
<b>Kapiller invazyon (+)</b>	26 (%54.2)
<b>Çevre tiroid dokuda invazyon (+)</b>	46 (%95.8)
<b>Lenf nodu metastazı (+)</b>	13 (%27.1)
<b>Cerrahi sınır (+)</b>	9 (%18.8)
<b>TNM evre</b>	
<b>1</b>	32 (%66.7)
<b>2</b>	2 (%4.2)
<b>3</b>	8 (%16.7)
<b>4</b>	6 (%12.5)
<b>ATA risk</b>	
<b>Düşük</b>	16 (%33.3)
<b>Orta</b>	26 (%54.2)
<b>Yüksek</b>	6 (%12.5)
<b>Tümör çapı (ort<math>\pm</math>SD, min-max)</b>	2.5 $\pm$ 2.4 (0.2-10.20)

### 4.3. Serum endokan düzeyinin tümör ile ilgili faktörlere göre karşılaştırılması

Serum endokan düzeyinin tümör ile ilişkili faktörlere göre değişimini incelemek için hasta grubu tümör ile ilişkili faktörlere göre gruplara ayrılarak serum endokan düzeyleri karşılaştırıldı.

Bu değerlendirmede hastalar tümörün tek odak-çok odak olmasına, varyantına, lenfovasküler, perinöral, kapiller ve çevre tiroid dokuda invazyon varlığına, lenf nodu metastazına, cerrahi sınır pozitifliğine, TNM evresine ve ATA risk sınıflandırması skoruna göre gruplara ayrıldı ve bu grupların serum endokan düzeyi ortalamaları karşılaştırıldı. Tümörün tek odaklı olduğu hastalarda, serum endokan düzeyi çok odaklı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Ancak, diğer parametrelere göre gruplar arasında serum endokan düzeyleri açısından anlamlı düzeyde fark yoktu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Serum endokan düzeyinin tümör ile ilgili faktörlere göre karşılaştırılması**

<b>Parametre</b>	<b>Endokan (pg/ml) (ort±SD)</b>	<b>p</b>
<b>Odak</b>		
<i>Tek (n: 30)</i>	48.2±10.1	<b>0.003</b>
<i>Çok (n: 18)</i>	39.9±6.3	
<b>Varyant</b>		
<i>Klasik (n: 33)</i>	45±10.2	0.908
<i>Foliküler (n: 11)</i>	45.4±9.5	
<b>Lenfovasküler invazyon</b>		
<i>Var (n: 14)</i>	43.1±8.6	0.363
<i>Yok (n: 34)</i>	45.9±10.1	
<b>Perinöral invazyon</b>		
<i>Var (n: 4)</i>	49.8±5.5	0.312
<i>Yok (n: 44)</i>	44.7±9.8	
<b>Kapiller invazyon</b>		
<i>Var (n: 26)</i>	45.9±8.9	0.555
<i>Yok (n:22)</i>	44.2±10.5	
<b>Çevre tiroid dokuda invazyon</b>		
<i>Var (n: 46)</i>	45.1±9.8	0.678
<i>Yok (n: 2)</i>	45.7±1.1	
<b>Lenf nodu metastazı</b>		
<i>Var (n: 13)</i>	42±7.3	0.180
<i>Yok (n: 35)</i>	46.2±10.2	
<b>Cerrahi sınır pozitifliği</b>		
<i>Var (n: 9)</i>	40.7±7.4	0.130
<i>Yok (n: 39)</i>	46.1±9.9	
<b>TNM evre</b>		
<i>1 (n: 32)</i>	10±1.7	0.630
<i>2 (n: 2)</i>	8.1±5.7	
<i>3 (n: 8)</i>	10.2±3.6	
<i>4 (n: 6)</i>	7.9±3.2	
<b>ATA risk</b>		
<i>Düşük (n: 16)</i>	43.6±11.6	0.457
<i>Orta (n: 26)</i>	46.7±8.5	
<i>Yüksek (n: 6)</i>	42.2±8.5	

#### 4.4. Korelasyon analizi

Tümör çapı, serum TSH düzeyi ve diğer demografik parametreler ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yapıldı. Ancak, serum endokan düzeyi ile değerlendirilen parametreler arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Serum endokan düzeyi ile korelasyon analizi**

Parametre	r	p
Tümör çapı	-0.090	0.543
TSH	0.165	0.262
Yaş	-0.026	0.862
Kilo	0.151	0.304
Boy	0.069	0.643
BKİ	0.143	0.333

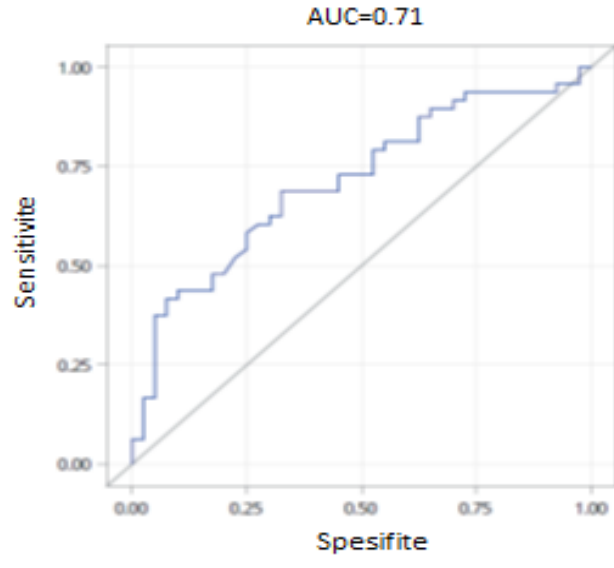
#### 4.5. ROC analizi

Endokan düzeyinin optimal sensitivite ve spesifite oranı için kesme değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Bu analizde, papiller tiroid kanserini öngörmek için serum endokan düzeyi kesme değeri 40.84 pg/ml olarak saptandı. Bu değer için sensitivite %68.8, spesifite %67.5, pozitif prediktif değer %71.7 ve negatif prediktif değer %64.3 olarak bulundu (Tablo 4.5). Eğri altında kalan alan [Area Under Curve (AUC)] 0.71 olarak saptandı (Şekil 4.1).

**Tablo 4.5. Serum endokan düzeyi ile ROC analizi**

Parametre	
Kesme değeri (pg/ml)	40.84
Sensitivite (%)	68.8
Spesifite (%)	67.5
Pozitif prediktif değer (%)	71.7
Negatif prediktif değer (%)	64.3
AUC	0.71

\* Area Under Curve



Şekil 4.1. ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, papiller tiroid kanseri tanısı almış ve total tiroidektomi yapılmış hastaların preoperatif serum endokan düzeyleri ile İİAB yapılan, patoloji sonucu malign olmayan kişilerin serum endokan düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca, serum endokan düzeyinin klinik, tümör ilişkili histopatolojik bulgular ve hastalık evresine göre değişimini araştırdık. Hasta grubunda, serum endokan düzeyi kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Hasta grubunda tümör ilişkili parametreleri değerlendirdiğimizde, tek odaklı tümörü olanlarda multifokal olanlara göre serum endokan düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Tümör çapı ve yaş başta olmak üzere, klinik parametreler ile serum endokan düzeyi arasında bir ilişki bulunmadı.

Tiroid kanserleri diğer kanserlerden farklı olarak hayatın biraz daha erken dönemlerinde ortaya çıkar ve ortalama tanı yaşı beşinci dekattır. Lim ve arkadaşlarının 1974-2013 yılları arasında 77,276 tiroid kanseri hastasını değerlendirdiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 48 olarak bildirilmiştir (Lim 2017). Bizim çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olacak şekilde, ortalama tanı yaşı 48 olarak bulunmuştur.

Tiroid kanserleri, kadın cinsiyette erkeklere göre daha sık izlenmektedir. Literatürde tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere oranla 2 ile 4 kat daha fazla olduğu görülmektedir (Merhy 2001, Nagataki 2002, Lim 2017). Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu şekilde kadın/erkek oranı 3.8 bulunmuştur.

Papiller tiroid kanseri varyantları arasında en sık görüleni foliküler varyanttır ve farklı çalışmalarda sıklığı %23-40 aralığında bildirilmiştir (Jung 2014, Faquin 2016). Bizim çalışmamızda ise %68'lik oran ile en sık klasik varyant tespit edilmiştir. Foliküler varyant ise %22 ile ikinci sırada yer almaktaydı. Çalışmamızda, histolojik subtip dağılımı literatürden farklı bulundu.

Endokan vasküler endotelden salgılanan bir proteoglikandır. Diğer büyük proteoglikan moleküllerinin aksine, endokanın farklı biyolojik fonksiyonları vardır. Güncel çalışmalarda, endokanın inflamasyon, iyileşme ve tümörögenizde anahtar role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Sarrazin 2010). Birçok çalışmada, yüksek miktarda vasküler olan akciğer, beyin, kolon, karaciğer, hipofiz gibi kanserlerin tümör damarlarında endokan ekspresyonu artmış bulunmuştur (Yang 2015). Ayrıca, artmış endokan ekspresyonu ile genel sağ kalım arasında ilişki bildirilmiş ve endokanın prognostik öneme sahip olduğu

ileri sürülmüştür (Huang 2016). Birçok kanser türünde serum endokan düzeyini araştıran yayınlar olmasına rağmen, henüz papiller tiroid kanseri hastalarında bildirilen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada, yeni tanı papiller tiroid kanseri hastalarında serum endokan düzeyini kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulduk. Literatürde, bu konu daha önce çalışılmamış olduğu için çalışma sonuçlarını karşılaştıramadık. Çalışmamızın sonuçları bize, daha yüksek popülasyonlu başka çalışmalar ile desteklenmesi durumunda, serum endokan düzeyi ölçümünün, tiroid papiller kanseri tanısında yardımcı bir test olarak kullanılabilmesi fikrini vermiştir.

Glioblastoma, hipofiz, küçük hücreli dışı akciğer, mide, kolorektal, renal hücreli, mesane, over ve hepatoselüler kanser dahil olmak üzere birçok kanser türünde serum endokan düzeyi ve/veya doku düzeyinde endokan ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Örneğin, Lv ve arkadaşları, neoadjuvan tedavi almamış preoperatif dönemdeki 114 mide kanseri hastası ile 55 sağlıklı kontrolün serum endokan düzeylerini karşılaştırmışlar. Hasta grubunun endokan düzeyi ( $83.7 \pm 16.2$  pg/mL), kontrol grubundan ( $44.7 \pm 16.4$  pg/mL) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Yazarlar yaptıkları ROC analizinde kesme değerini 55.3 pg/mL hesaplamışlar ve bu değer için endokan ölçümünün sensitivitesini %98, spesifitesini %80, pozitif prediktif değerini %91, negatif prediktif değerini %93.6 ve AUC değerini 0.94 bulmuşlar. Ayrıca, serum endokan düzeyi ileri evre mide kanseri hastalarında, erken evreye göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış. Ancak cinsiyet, yaş, tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı ile serum endokan düzeyi arasında ilişki bulunmamış (Lv 2014). Ji ve arkadaşları preoperatif dönemdeki 100 kolorektal kanser hastası ile yaptıkları çalışmada hem serum endokan düzeyini hem de tümör dokusunda endokan ekspresyonunu 78 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlar. Hasta grubunun endokan düzeyi ( $70.1 \pm 29.7$  pg/mL), kontrol grubundan ( $29.7 \pm 14.9$  pg/mL) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Yazarlar yaptıkları ROC analizinde serum endokan düzeyi için kesme değerini 33.3 pg/mL hesaplamışlar ve bu değer için endokan ölçümünün sensitivitesini %99, spesifitesini %73, pozitif prediktif değerini %63, negatif prediktif değerini %95 ve AUC değerini 0.94 bulmuşlar. Ayrıca, serum endokan düzeyi ileri evre kolorektal kanser hastalarında, erken evreye göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış. Ancak cinsiyet ve yaş ile serum endokan düzeyi arasında ilişki bulunmamış (Ji 2010). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, Laloğlu ve arkadaşları preoperatif dönemdeki 50 mesane kanseri hastası, 50 üriner sistem enfeksiyonu hastası ve 51 sağlıklı kontrolde serum ve idrar endokan düzeylerini karşılaştırmış. Mesane kanseri grubunda, serum (631 pg/mL vs 472 pg/mL) ve

İdrar (1514 pg/mg kreatinin vs 627 pg/mg kreatinin) endokan düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmış. İdrar endokan düzeyleri, hem hasta hem de kontrol grubunda serum düzeyinden anlamlı düzeyde yüksek ölçülmüş. Yazarlar yaptıkları ROC analizinde serum endokan düzeyi için kesme değerini 630 pg/mL hesaplamışlar ve bu değer için endokan ölçümünün sensitivitesini %50 ve spesifitesini %77 bulmuşlar. İleri ve erken evre mesane kanseri hastalarının serum endokan düzeyleri arasında fark bulunmamış (Laloglu 2016). Sonuç olarak, bu çalışmalarda yazarlar serum endokan düzeyi ölçümünün mide, kolorektal ve mesane kanserlerinin erken tanısında kullanılabilecek bir serum belirteci olabileceği yorumunu yapmışlar. Bizim çalışmamızda da diğer endokan ve kanser ilişkisi araştırılan çalışmalara benzer şekilde, papiller tiroid kanseri olan hastalarda serum endokan düzeyi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksekti. Her ne kadar aynı hastalıkta çalışılmamış olsa da, diğer çalışmalara benzer şekilde yaş ve cinsiyet ile endokan düzeyleri arasında ilişki bulamadık. Bizim çalışmamızda serum endokan düzeyi kesme değeri 40.84 pg/ml olarak saptandı. Bu değer için sensitivite %68.8, spesifite %67.5 ve AUC değeri 0.71 olarak bulundu. Çalışmamızda bulunan değerler mide ve kolorektal kanser çalışmaları kadar yüksek olmasa da, bu konuda yapılacak büyük ölçekli çalışmalar ile desteklenmesi halinde, serum endokan düzeyi ölçümünün papiller tiroid kanseri tanısında kullanılabilecek potansiyel bir tümör belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Artmış endokan ekspresyonu, tümör progresyonu ve kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, bu konudaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yukarıda bahsedilen mide ve kolorektal kanserlerin değerlendirildiği çalışmalarda serum endokan düzeyi ile tümör evresi arasında ilişki gösterilmişken, mesane kanserinde bu ilişki bulunamamış (Ji 2010, Lv 2014, Laloglu 2016). Ayrıca bu konuda Huang ve arkadaşlarının bildirdiği bir meta-analizde, farklı kanser türlerinde endokan ekspresyonunun prognostik değerini araştıran 15 çalışma değerlendirilmiştir. Bu meta-analizde, gastrointestinal kanserler (HR:2.27) ve hepatoselüler karsinomada (HR:2.61) artmış endokan ekspresyonu ile daha kötü genel sağ kalım arasında ilişki bulunmuştur (Huang 2016). Biz kesitsel bir çalışma yürütmüştük. Bu nedenle prognoz ve özellikle sağ kalım ile ilgili bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. Ancak, papiller tiroid kanseri hastalarında metastaz varlığı, yaş, primer tümör boyutu, yumuşak doku invazyonu, uzak metastaz varlığı ve histolojik alt tip önemli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda, hastaları tümörün tek odak-çok odak olmasına, histolojik subtipine, lenfovasküler, perinöral, kapiller ve çevre tiroid dokuda invazyon varlığına, lenf nodu metastazına, cerrahi sınır pozitifliğine, TNM

evresine ve ATA risk sınıflandırması skoruna göre gruplara ayırıp, bu grupların serum endokan düzeylerini karşılaştırdık, yaş ve tümör boyutu ile endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu parametrelerden, sadece tümörün tek odaklı olduğu hastalarda, serum endokan düzeyi çok odaklı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aslında, tümörün multifokal olması rekürrens ve mortalite riskinde minör artış ile ilişkili bir faktör olarak bilinmektedir (Leboulleux 2005, Lin 2009). Biz de ise bu durumun tersi bir tablo ortaya çıkmıştır. Bu durumun daha net bir şekilde aydınlatılabilmesi için, daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği, rekürrens ve mortalite gibi uzun dönem sonuçların incelendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid bezinde tespit edilen nodüllere uygulanan İİAB, tiroid kanseri tanısında en önemli basamaktır (Haugen 2016). Son yıllarda teknolojik gelişmelerin sonucu olarak boyun USG ve İİAB'nin yaygınlaşması ile biyopsi yapılan nodül sayısı artmıştır. Hangi nodüle biyopsi yapılacağına karar verirken nodül boyutu da önemli belirleyici faktörlerden birini oluşturmaktadır (Haugen 2016). Bizim çalışmamızda, tiroid papiller kanseri hastalarında kontrol grubuna göre serum endokan düzeyinin yüksek çıkmasına rağmen tümör boyutu ile endokan düzeyi arasında ilişki bulunmamasının klinik öneme sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bulgu bize başka çalışmalar ile desteklenir ise tiroid nodülü tespit edildikten sonra serum endokan düzeyi ölçümünün nodülün boyut açısından İİAB kriterlerini sağlamasa bile hipoeoik nodül varlığı, mikrokalsifikasyon varlığı, merkezi vaskülarite varlığı, düzensiz kenar varlığı, nodül boyunun eninden daha fazla genişlikte olması, servikal lenfadenopati varlığı gibi artmış kanser riskini düşündüren kriterlere yardımcı olarak İİAB gerekliliği hakkında kıymetli bilgiler verebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamız için bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle, bu çalışmada endokan düzeyi serumda çalışılmıştır. Her ne kadar kontrol grubu ile kıyaslanmış olsa da, papiller tiroid kanseri ile doğrudan bir ilişki kurabilmek için, diğer kanser çalışmalarında olduğu gibi, papiller tiroid kanseri dokusunda endokanın ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemler ile gösterilmesi daha güvenilir bilgiler verecektir. İkinci olarak, bu çalışma kesitsel olduğu için endokanın prognoz üzerine etkisi ile ilişkili direkt bir çıkarım yapmak mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak, tiroid kanseri olan hastalarda, kontrollere göre endokan seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ki bu da endokanın tümör gelişimini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Papiller tiroid kanseri hastalarında ilk defa çalışılan serum endokan düzeyi, kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Tek odaklı papiller tiroid kanseri olan hastalarda, multifokal olanlara göre serum endokan düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Papiller tiroid kanseri hastalarında, serum endokan düzeyi ile histolojik subtip, lenfovasküler, perinöral, kapiller ve çevre tiroid dokuda invazyon varlığı, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği, TNM evresi ve ATA risk sınıflandırması skoru, yaş ve tümör boyutu arasında ilişki bulunmadı.
- Tiroid nodülü tespit edildikten sonra serum endokan düzeyi ölçümü, İİAB gerekliliği hakkında kıymetli bilgiler verebilir.
- Tiroid nodülü tespit edilen hastalarda, serum endokan düzeyi ölçümü papiller tiroid karsinomu gelişimini gösteren bir tümör belirteci olarak kullanılabilir.

## 7. REFERANSLAR

- Ahn, H. S., H. J. Kim and H. G. Welch. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1765-7.
- Aitkenhead, M., S. J. Wang, M. N. Nakatsu, J. Mestas, C. Heard and C. C. Hughes. Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res*. 2002;63(2):159-71.
- Baloch, Z. W. and V. A. LiVolsi. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2018;72(1):40-52.
- Chen, L. Y., X. Liu, S. L. Wang and C. Y. Qin. Over-expression of the Endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *J Int Med Res*. 2010;38(2):498-510.
- Cooper, D. S., G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- Dal Maso, L., C. Bosetti, C. La Vecchia and S. Franceschi. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86.
- Daniels, G. H. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid*. 2011;21(11):1199-207.
- Davies, L. and H. G. Welch. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317-22.
- del Toro, R., C. Prahst, T. Mathivet, G. Siegfried, J. S. Kaminker, B. Larrivee, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes. *Blood*. 2010;116(19):4025-33.
- Delehedde, M., L. Devenyns, C. A. Maurage and R. R. Vives. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:705027.
- Faquin, W. C., L. Q. Wong, A. H. Afrogheh, S. Z. Ali, J. A. Bishop, M. Bongiovanni, 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):181-7.
- Ghossein, R. and V. A. Livolsi. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179-81.
- Giannini, R., C. Ugolini, C. Lupi, A. Proietti, R. Elisei, G. Salvatore, 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):3511-6.
- Harach, H. R., K. O. Franssila and V. M. Wasenius. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56(3):531-8.
- Haugen, B. R., E. K. Alexander, K. C. Bible, G. M. Doherty, S. J. Mandel, Y. E. Nikiforov, 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):1-133.

- Huang, X., C. Chen, X. Wang, J. Y. Zhang, B. H. Ren, D. W. Ma, et al. Prognostic value of endocan expression in cancers: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6297-304.
- Jemal, A., R. Siegel, J. Xu and E. Ward. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
- Jemal, A., E. P. Simard, C. Dorell, A. M. Noone, L. E. Markowitz, B. Kohler, 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. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
- Ji, N. Y., Y. H. Kim, Y. J. Jang, Y. H. Kang, C. I. Lee, J. W. Kim, et al. Identification of endothelial cell-specific molecule-1 as a potential serum marker for colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2010;101(10):2248-53.
- Johnson, T. L., R. V. Lloyd, N. W. Thompson, W. H. Beierwaltes and J. C. Sisson. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(1):22-7.
- Jung, C. K., M. P. Little, J. H. Lubin, A. V. Brenner, S. A. Wells, Jr., A. J. Sigurdson, 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):E276-85.
- Kali, A. and K. S. Shetty. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(6):579-83.
- Laloglu, E., H. Aksoy, Y. Aksoy, F. Ozkaya and F. Akcay. The determination of serum and urinary endocan concentrations in patients with bladder cancer. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(6):647-53.
- Lassalle, P., S. Molet, A. Janin, J. V. Heyden, J. Tavernier, W. Fiers, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996;271(34):20458-64.
- Leboulleux, S., C. Rubino, E. Baudin, B. Caillou, D. M. Hartl, J. M. Bidart, 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):5723-9.
- Leroy, X., S. Aubert, L. Zini, H. Franquet, G. Kervoaze, A. Villers, et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2010;56(2):180-7.
- Lim, H., S. S. Devesa, J. A. Sosa, D. Check and C. M. Kitahara. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-48.
- Lin, J. D., T. C. Chao, C. Hsueh and S. F. Kuo. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2609-16.
- Lv, Z., Y. Fan, H. Chen and D. Zhao. Endothelial cell-specific molecule-1: a potential serum marker for gastric cancer. *Tumour Biol.* 2014;35(10):10497-502.
- Maurage, C. A., E. Adam, J. F. Mineo, S. Sarrazin, M. Debunne, R. M. Siminski, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(6):633-41.
- 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):418-28.
- McCarthy, R. P., M. Wang, T. D. Jones, R. W. Strate and L. Cheng. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2006;12(8):2414-8.

- Merhy, J., H. K. Driscoll, J. W. Leidy and B. S. Chertow. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid*. 2001;11(11):1063-9.
- Nagataki, S. and E. Nystrom. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(10):889-96.
- Pitoia, F., F. Bueno, C. Urciuoli, E. Abelleira, G. Cross and R. M. Tuttle. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid*. 2013;23(11):1401-7.
- Randolph, G. W., Q. Y. Duh, K. S. Heller, V. A. LiVolsi, S. J. Mandel, D. L. Steward, 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):1144-52.
- Rennel, E., S. Mellberg, A. Dimberg, L. Petersson, J. Botling, A. Ameer, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res*. 2007;313(7):1285-94.
- Sak, S. D. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31 Suppl 1:34-47.
- Sarrazin, S., M. Lyon, J. A. Deakin, M. Guerrini, P. Lassalle, M. Delehedde, et al. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*. 2010;20(11):1380-8.
- 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):82-91.
- Shattuck, T. M., W. H. Westra, P. W. Ladenson and A. Arnold. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2406-12.
- Shin, J. W., R. Huggenberger and M. Detmar. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood*. 2008;112(6):2318-26.
- Siegel, R., D. Naishadham and A. Jemal. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
- Tielens, E. T., S. I. Sherman, R. H. Hruban and P. W. Ladenson. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994;73(2):424-31.
- Tuttle, R. M. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2008;14(6):764-74.
- Tuttle RM, M. L., Haughen BR, et al. Thyroid - Differentiated and Anaplastic Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2017
- Vaccarella, S., S. Franceschi, F. Bray, C. P. Wild, M. Plummer and L. Dal Maso. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):614-7.
- Vaisman, F., H. Tala, R. Grewal and R. M. Tuttle. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011;21(12):1317-22.
- Yang, J., Q. Yang, S. Yu and X. Zhang. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. *Biomed Rep*. 2015;3(3):279-83.