



**TC.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

**miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222
DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ İÇİN
BİRER BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Suzan TAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aylin ERYILMAZ

AYDIN 2022

**TC.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

**miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222
DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ İÇİN
BİRER BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Suzan TAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aylin ERYILMAZ

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-21019 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

AYDIN 2022

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Diferansiye tiroid kanserleri endokrin tümörler içinde en sık görülen kanserlerdir. Uzun sağ kalım oranları ve tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olması diferansiye tiroid kanserlerini diğer kanserlerden farklı kılan özelliğidir. Bu durum diferansiye tiroid kanserlerinin erken tanı ve cerrahi sonrası takiplerinde kullanılabilecek biyomarkerların araştırılması konusunda ihtiyaç doğmasına neden olmaktadır. Sonuçta yapılan tüm tedavilerin amacı; en erken tanı ve nüks gelişimini en erken kanıtlayabilecek ilişkili biyobelirteçleri keşfetmeye yöneliktir.

Kliniğimizde yetişmemi sağlayan, bu çalışmayı hazırlarken, bilgi ve birikimlerinden sıkça faydalandığım, emeğini benden esirgemeyen sevgili hocalarım Doç. Dr.Aylin Eryılmaz ve Doç. Dr. Murat Doğan'a saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimde yetişmemi sağlayan sayın hocalarım; Prof.Dr. H. Sema Başak, Prof.Dr. Ceren Günel, Doç. Dr. Yeşim Başal, Doç. Dr. Mustafa Şahin, Doç. Dr. Murat Doğan'a, Dr. Öğr. Üy. Servet Akyüz'e saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım hepsi birbirinden renkli ve değerli asistan arkadaşlarıma en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Klinik ve ameliyathanede beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hastaların tarafıma konsülte edilmesinde yardımcı olan Dr.Oğuzhan ve Dr. Neslihan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu süreç boyunca manevi destekleri ve sevgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde baş mimar olan anneme, babama ve ablama teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Suzan TAŞ

Ekim 2022, AYDIN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.2. Tiroid Hastalıklarının Değerlendirilmesi.....	7
2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene	7
2.2.2. Tiroid Bezi Laboratuvar Tetkikleri.....	8
2.2.3 Tiroglobülin	8
2.2.4. Tiroid Bezi Hastalıklarında Görüntüleme	10
2.3. Tiroid Nodülüne Yaklaşım	10
2.3.1. Klinik Değerlendirme: Öykü ve Fizik Muayene	11
2.3.2. İnce İğne Aspirasyonu	14
2.4. Diferansiye Tiroid Kanseri	15
2.4.1 Papiller Tiroid Kanseri	15
2.4.2. Foliküler Tiroid Kanseri	18
2.4.3. Hurtle Hücreli Kanseri.....	19
2.5. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme	19
2.6. Amerika Tiroid Derneği Risk Sınıflandırma Sistemi	21
2.7. DTK'lerinde Postoperatif Serum Tiroglobülin Takibi	24
2.8. miRNA'lar Hakkında Genel Bilgiler.....	26
2.8.1. miRNA Biyogenezi	27
2.8.1.1. Kanonik miRNA Biyogenezi.....	27

2.8.1.2. Kanonik Olmayan miRNA Biyogenezi	28
2.8.2. miRNA ve Kanser.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta Seçimi	33
3.2. Cerrahi Uygulama.....	34
3.3. Postoperatif Takip.....	37
3.4. miRNA Analizi	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
ÖZET	62
ABSTRACT	64
KAYNAKLAR	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Anamnez ve fizik muayenede karsinom düşündüren faktörlerin belirlenmesi.....	7
Tablo II. İyi Diferansiye Tiroid Karsinomlarının Agresif Davranışı İçin Risk Faktörleri ...	13
Tablo III. ATA Tiroid Nodülü/DTC Rehberi.....	13
Tablo IV. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer; AJCC) Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Evrelemesi	20
Tablo V. AJCC Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Tanımlamalarına Göre Evreler.....	21
Tablo VI. Önerilen Değişikliklerle PTK 2009 ATA Risk Sınıflandırılması	23
Tablo VII. Kategorik değişkenlerin dağılımı	40
Tablo VIII. Gruplara göre cinsiyet ve yaş grupları dağılımı	41
Tablo IX. DTK Hastalarının İİAB Sitoloji Sonuçlarının Dağılımı	41
Tablo X. Gruplara göre Tiroglobulin ve miRNA değerleri dağılımı	45
Tablo XI. DTK olgularında Tiroglobulin ve miRNA değerlerinde preop-postop değişimler	46
Tablo XII. MNG grubu olgularda Tiroglobulin ve miRNA değerlerinde preop-postop değişimler.....	46
Tablo XIII. DTK grubu olgularda ATA risk gruplarına göre postop miRNA değerleri dağılımı	47
Tablo XIV. DTK grubunda ATA risk, evre gruplamaları ve Tiroglobulin değerleri ile miRNA ekspresyonları korelasyonu	47
Tablo XV. Preop miRNA ölçüm sonuçlarının MNG tanısına göre DTK tanısı koyma güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları	48
Tablo XVI. DTK grubu olgularda preop ve postop miRNA146 değerlerinin yaş, evre, ATA risk, papiller alt tip, BRAF pozitifliği ve boyun diseksiyonuna göre dağılımı...	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yerleşimi	5
Şekil 2. Tiroid bezinin arter ve venleri	6
Şekil 3. Sağ ve sol rekürren larengeal sinir seyri	6
Şekil 4. Sinir monitörizasyonu için kullanılan elektrodlu orotrakeal entübasyon tüpü	35
Şekil 5. Sinir stimülatörünün intraoperatif kullanılan probu	35
Şekil 6. İntraoperatif olarak uyarılan sağ rekürren larengeal sinirden alınan Elektromiyografi (EMG) dalgaları	35



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tiroglobülin Metabolizması.....	9
Resim 2. miRNA Biyogenezi ve Aktivasyon Yolağı.....	29
Resim 3. Dev Guatr Tanılı Hastanın Cerrahi Eksizyon Görüntüsü	44



KISALTMALAR DİZİNİ

Anti Tg	:Anti Tiroglobulin
ATA	: Amerikan Tiroid Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DIT	: Diiyodotirozin
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MIT	: Monoiyodotirozin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
RAI	: Radyoaktif iyot
T3	: Triiyodotironin x
T4	: Tetraiyodotironin
Tg	: Tiroglobulin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
AJCC	: American Joint Committee on Cancer(Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
STA	: Superior Tiroid Arter
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir
SLS	: Superior Larengeal Sinir
İJV	: İnternal Juguler Ven
SKM	: Sternokleidomastoid Kası
PTH	: Parathormon
DGCR8	: DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8
UTR	: Çevrilmemiş Bölge
XPO5	: Exportin 5
AGO	: Argonaute
MLL	: Miyeloid/lenfoid lösemi

AML	: Akut Miyeloid Lösemi
DNMT	: DNA metiltransferaz inhibitörü
AMT	: Epitel hücresinden mezenkimal hücreye dönüşüm
FBD	: Fonksiyonel Boyun Diseksiyonu
LBD	: Lateral Boyun Diseksiyonu
SLBD	: Selektif Lateral Boyun Diseksiyonu
KLT	: Kronik Lenfositik Tiroidit
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü β
TOS	: Tanısal Olmayan Sitoloji
FK	: Foliküler Karsinom
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi

1. GİRİŞ

Tiroid kanserinin gelişimi, çeşitli faktörlerle yakından ilişkilidir; bu faktörler arasında aile öyküsü, iyonize radyasyon maruziyeti öne çıkmaktadır. Tiroid kanseri diferansiye tiroid kanserleri(papiller, foliküler karsinom), medüller ve anaplastik tiroid kanseri olmak üzere 3 gruba ayrılır. Papiller tiroid karsinomu tüm tiroid malignitelerinin %60-70'ini oluşturan en sık formudur. Tipik olarak 30-40 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür, kadın:erkek oranı 2:1'dir.

Çoğu hasta boyunda yavaş büyüyen, ağrısız bir kitleyle başvurur ve çoğu ötiroiddir. Primer lezyon sıklıkla tiroid beze sınırlıdır, %30 hastada boyunda nodal tutulum klinik olarak saptanabilir. Papiller karsinom çok odaklı ve bölgesel lenf nodlarına yayılıma yol açan güçlü lenfotropik yapı gösterir. Cerrahi yapıldığı anda hastaların %50-80'inde santral boyun lenf nodlarında, %80'inde karşı lobda mikroskopik hastalık saptanmıştır. O nedenle onkolojik sağkalımı sağlamak için papiller karsinom tanılı hastalarda total tiroidektomi yapılmaktadır. Klinik olarak metastazı olmayan boyunda(N-), mikroskopik hastalığın ablasyonunda radyoyodin tedavisinin etkinliği de göz önüne alınarak, elektif boyun diseksiyonunun yeri yoktur. Klinik N+ hastalarda seçici boyun diseksiyonu(level 2-6) uygulanmalıdır.

Papiller tiroid kanseri etyolojisi araştırılırken pek çok genetik ve moleküler anomallikler tanımlanmıştır. Bunlar arasında en çok araştırılan ve ilişkisi en iyi ortaya konulan BRAF proto-onkogenidir[1]. BRAF mutasyon prevalansı papiller tiroid kanserinde en sık bildirilen mutasyon tipidir (%45). BRAF geni, hücre siklusunun kontrol yolları olan RAS-RAF-MEK-ERK-MAPK yollarında önemli rolü olan bir gendir. Bu yolları kullanarak hücre proliferasyonunda ve cyclin-D1 aktivasyonunda etkili olur. BRAF proto-onkogeni büyük oranda yapısal gen mutasyonu yoluyla onkogene dönüşürken, DNA hipometilasyonu yoluyla da onkogenik etki göstermektedirler. BRAF mutasyonları olan hastalarda ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı daha sık ve başlangıç cerrahi esnasında daha ileri evreye sahip olduğu izlenmiş olup yapılan son yayınlarda da BRAF'ın gerek teşhiste ve prognoz belirlemede gerekse tedavide önemli bir moleküler belirteç olduğu kesinlik kazanmıştır[2].

İyonize radyasyonun papiller tiroid kanseri etyopatolojisinde önemli bir yeri vardır. Tiroid dokularında bir protoonkogen olan RET iyonize radyasyon maruziyetinde en yaygın olarak

rearrangement olan bir gendir. RET protoonkogeni, nöral yarıktan köken alan hücrelerin gelişiminde yer alan tirozin kinaz aktivitesinde rol oynayan nörotropik büyüme faktörü için gerekli olan transmembran reseptörü kodlar. Ret geni mutasyonları ras/JNK/ERK1/2 sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmakta, bu da daha ileri genomik dengesizliklere ve apoptotik yollara girişin önlenmesine neden olmaktadır. Bu rearrangementlar ilk kez papiller tiroid kanserinde bildirilmiş olduğundan RET/PTC olarak adlandırılmıştır. Radyasyon uyarımlı papiller tiroid karsinomların büyük oranında RET/PTC rearrangement'ının yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir.

Papiller tiroid kanseri patogeneğinde protoonkogenler araştırılırken cerrahi operasyondan sonra hasta takipleri serum tiroglobülin düzeyleriyle yapılmaktadır. Normalde saptanamayan tiroglobülin düzeylerindeki herhangi bir artış nüks düşündürür ve uygun taramayı gerektirir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise tiroglobülin yerine kullanılabilecek aynı güvenilirlikte biyobelirteçleri araştırılmaktadır. Örneğin; miRNA 146a, 146b, 221, 222, 25-5p, 181-b, 191-5p. Yapılan çalışmalarda miRNA 146, 221 ve 222 ile PTC tanı ve prognozu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur[114,120,123,132]. Tiroglobüline ek olarak miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 biyobelirteçlerinin takiplerde kullanılabilecek güvenli markerlar olup olmadığının analiz edilmesi planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid ve paratiroid bezler endokrin organlar olup boyunda yerleşim göstermektedirler. Tiroid, yetişkinde ortalama 15 ila 25 gram ağırlıkta olup ortada istmus ile birleşen iki lateral lobdan oluşur[[3][4]] (Şekil 1). Her bir lob yaklaşık olarak, kişisel farklılık göstermekle birlikte, 4cm yüksekliğinde, 1.5cm genişliğinde, 2cm derinliğindedir. Ventral yüzü infrahyoid strep adeleler ile kaplıdır. Bu kaslar tiroidektomi esnasında önem taşımaktadırlar. Medialde yer alan kas m.sternohyoid, daha lateralde yer alan ise m.sternotirohyoid kastır. İstmus trakeaya iki ila dördüncü halkalardan ligaman aracılığı ile tutunur ve bu halkalar üzerinden diseksiyonu kolaydır. Piramidal lob; yaklaşık %40 hastada vardır, lateral lobların medialinden ya da istmustan köken alır ve yukarı doğru uzanır. Tiroid lateralde karotis kılıfı ile komşu iken arkada prevertebral fasyaya bitişiktir. Medial komşuluğunda ise trakea üst kısmı ve larenks vardır. Bu komplekse tutunmayı ve yutma esnasında tiroidin hareketini sağlayan esas yapı; posterolateral asıcı ligaman ya da Berry ligamanıdır.

Berry ligamanı, tiroid kapsülünün yoğunlaşması ile tiroid loblarına ve üst trakeal halkaların lateral kısımlarına çok sıkı bir şekilde yapışır. Berry ligamanı fibröz ve çok vasülarize bir yapıdır, arterini inferior tiroid arterden ayrı bir dal olarak alır. Bu ligaman içinde miktar olarak değişkenlik gösterbilen tiroid dokusu olabilir ya da ligaman içine tiroid dokusu infiltre olmuş olabilir. Ligaman içindeki tiroid dokusu rekürren larengeal sinir açısından önemlidir; çünkü sinir bu tiroid dokusuna penetre olabilir [[4],[5]]. Penetrasyonun olduğu yer, rekürren larengeal sinir diseksiyonunda güçlük yaşanan bir yerdir. Bu ilişki incelenmiş olup; vakaların %30'unda rekürren larengeal sinirin Berry ligamanı boyunca seyir gösterdiği, vakaların %10'unda ise Berry ligamanı içinde tiroid bez parankimine penetre olduğu tesbit edilmiştir [[4]]. Bu nedenle kapsüler diseksiyonun sinir korunmasında güvenli olmadığı düşünülmüştür.

Tiroid bezi kendi içinde zengin bir lenfatik ağa sahiptir, bu zengin ağ sayesinde papiller karsinom intraglandüler olarak yayılır. Bez içinden ayrı olarak boyun bölgesinde bez ile bağlantılı santral nodal bölgeler mevcuttur; prelarengeal bölge (Delphian), pretrakeal bölge, paratrakeal bölge (Rekürren sinir boyunca), üst mediastinal bölge, omohyoid ve internal juguler bölge olarak sınıflandırılır.

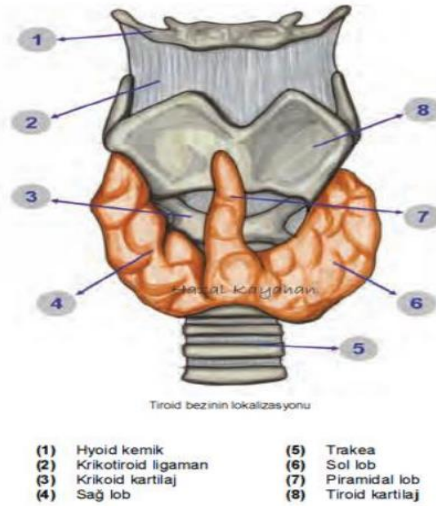
Strep kaslar diseksiyonundan sonra bez ventralinde, kolay diseke edilen peritiroid doku olarak da bilinen, gevşek areolar bir doku ile karşılaşılır. Bu dokuda tiroid kapsülünü delen damarlar mevcuttur. Tiroidin kanlanması tiroid arterler tarafından olmaktadır. İnferior tiroid arter; turunkus tiroservikalisin bir dalı olup yukarı doğru seyrederek, karotis arterinin altından tiroide uzanır, bu esnada rekürren larengeal siniri çaprazlar. Arter mediale uzanır ve inferiora doğru bir kemer yapıp orta seviyede bir dal verir. İnferior tiroid arter, inferior paratiroid gland kanlanmasını sağlar; süperior paratiroid glandın da kanlanması çoğunlukla bu arterdendir, fakat %40-50 oranla süperior tiroid arterin posterior dalından da kanlanabilir [[3][4]]. Tiroidea ima arteri tektir ve inferiorda bulunur. İnnominat arter, karotis ya da arkus aortadan köken alabilir, innominat artere vakaların %1,5-12'sinde karşılaşılabilir [[4]]. Tiroidin venleri; süperior tiroid ven, internal juguler venden ayrılır, süperior tiroid arter ile birlikte seyrederek; middle tiroid ven, tek başına seyredip internal juguler vene dökülür, tiroid lateral lobunun yeterli ekspozisyonunu sağlamak için bağlamak gerekir.

İnferior tiroid ven de arterless seyrederek, internal juguler vene (İJV) ya da brakiosefalik vene dökülür. Tiroidin inferior venleri, bez inferiorunda tiroideus impar denilen bir ağ oluştururlar (Şekil 2). Vagusun dalları olan süperior larengeal sinirin eksternal ve internal dalları ile rekürren larengeal sinir, tiroid cerrahisi esnasında önem arzeder (Şekil 3). Süperior larengeal sinirin internal dalı; farinksin alt bölümüne, supraglottik larinkse ve dil köküne genel visseral afferentler, epiglot tad tomurcuklarına özel visseral afferentler taşır. Eksternal dalı ise krikotiroid ve inferior farengeal konstrüktör kaslara brankial efferentler taşır. Rekürren larengeal sinir ise inferior konstriktör kas ve krikotiroid kasları hariç larinksin bütün intrinsik kaslarına brankial efferentler taşır, bunun yanında vokal kordlar ve altının, özefagus üst bölümünün ve trakeanın genel visseral afferentlerini taşır. Bu vagal dallar aynı zamanda farinks alt bölümüne, larinkse, trakeaya ve özefagus üst bölümüne parasempatikler taşır.

Sağ rekürren larengeal sinir; vagusun subklaviyen arteri çaprazladığı yerden ayrılarak, arterin altına girip, yukarı doğru dönerek, sağ toraks girişinden boyuna dahil olur. Trakeaözefageal olukta seyrederek larinkse girdiği noktaya gelir. Sola nazaran sağ rekürren larengeal sinir, toraks girişine daha lateralinden dahil olduğu için sol rekürrense göre daha oblik seyrederek; bunun zedelenme açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir. Sol rekürren larengeal sinir ise vagusun arkus aortayı geçtiği sırada ayrılır, arkus aortanın altından, oblitere olan duktus arteriozusun lateralinden geçer, trakeaözafageal oluktan toraks girişine dahil olarak larinkse girdiği yere kadar ilerler (Şekil 2.4). Rekürren larengeal sinir;

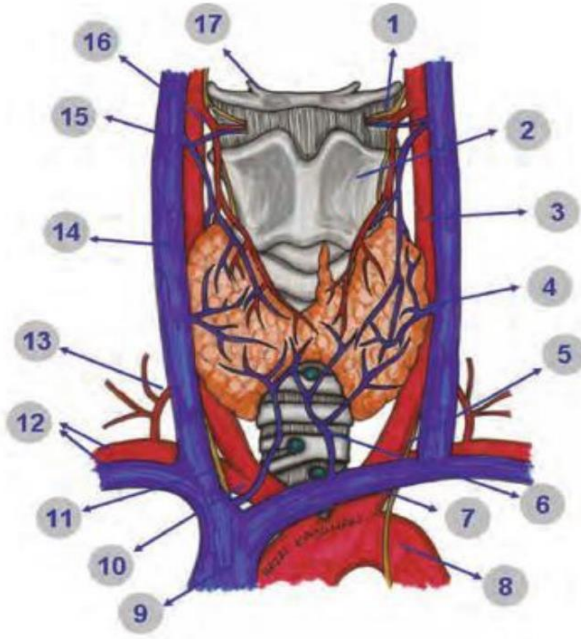
trakeaözefageal olukta Berry ligamanına doğru uzanımı esnasında, inferior konstrüktör kasının liflerinin altından geçer, krikotiroid kas arkasından larinkse girer; %30 vakada inferior konstrüktör kas liflerinin içinde ilerleyerek operasyon alanını terk eder. Tiroid kartilaj inferior kornunda larinkse girdiği yer görülebilir. Bir kısım vakada sinir larinkse girmeden dallanma gösterir [[6]]. Bu dallanma daha çok sinirin inferior tiroid arteri çaprazladığı yerin yukarısında olur [[7]]. Sinir ile arter ilişkisinde en sık karşılaşılan durum, sinirin arterin derininde olduğu durumdur [[4]]. Rekürren larengeal sinir anatomisi, guatr büyüklüğüne ve substernal uzanımına göre değişkenlik gösterebilir. Büyük servikal ya da substernal guatrların %15'inde, sinir guatra fıkse olduğu için, sinire süperior ve retrograd yaklaşımının daha doğru olduğu tavsiye edilmektedir [[3][4]]. Doğurtulma işleminde sinirin gerilme ve zedelenme riskinin olduğu inanılmaktadır [[3]].

Süperior larengeal sinir; ganglion nodosum bölgesinden çıkar, karotis kılıf medialinde ve derininde inferior konstrüktör kasın lateralinde aşağı iner; tiroid üst kutbunun üstünde ikiye ayrılır, internal ve eksternal olarak. İnternal dal, tirohyoid membranı posteriordan delerek ipsilateral supraglottik larinkse sensörial lifler göndererek duyu innervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise inferior konstrüktör üzerinden aşağı inerek medialden krikotiroid kasa girer. Eksternal dal süperior kutup pedikülü ile yakından ilişkilidir ve vasküler pedikülden süperior polun 1cm yukarısından ayrılır.



(Tiroid ve paratiroid Cerrahi Atlası, Özarmağan ve ark. 2010)

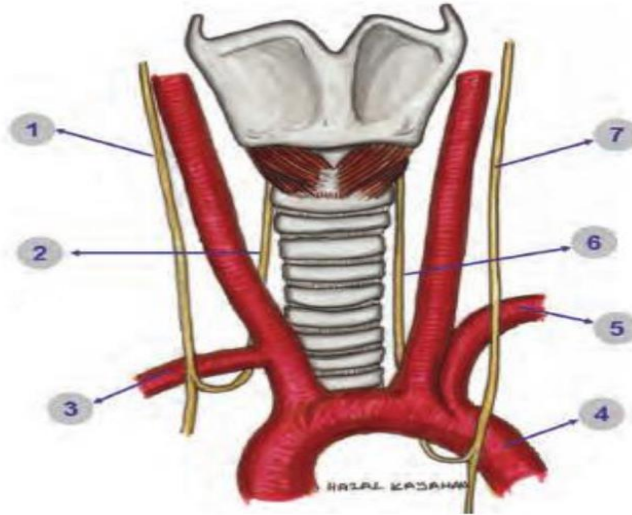
Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yerleşimi



- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| (1) Superior larengeal sinir | (10) Brakiosefalik trunkus |
| (2) Tiroid kartilaj | (11) Sağ vagus |
| (3) Karotis eksterna | (12) Subklavian arter ve ven |
| (4) Medial tiroid ven | (13) İnferior tiroid arter |
| (5) Sol vagus | (14) İnternal juguler ven |
| (6) İnferior tiroid venler | (15) Superior tiroid ven |
| (7) Sol brakiosefalik ven | (16) Superior tiroid arter |
| (8) Arkus aorta | (17) Hyoid kemik |
| (9) Vena kava superior | |

(Tiroid ve paratiroid Cerrahi Atlası, Özarmağan ve ark. 2010)

Şekil 2. Tiroid bezinin arter ve venleri



- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| (1) Sağ vagus | (5) Sol subklavian arter |
| (2) Sağ larengeal sinir | (6) Sol larengeal sinir |
| (3) Sağ subklavian arter | (7) Sol vagus |
| (4) Arkus aorta | |

(Tiroid ve paratiroid Cerrahi Atlası, Özarmağan ve ark. 2010)

Şekil 3. Sağ ve sol rekürren larengeal sinir seyri

2.2. Tiroid Hastalıklarının Değerlendirilmesi

Tiroid hormonları tüm vücut metazbolizmasını kontrol eder ve tüm vücut fonksiyonlarında etkisi vardır. Tüm vücut fonksiyonları üzerinde etkisi olduğundan semptom karmaşıklığı oluşturabilir ve bu nedenle doktorun dikkatini farklı noktalara çekebilir. Semptomları tüm sistemleri etkileyebileceği için, değerlendirmeyi sistematik yapmak gerekir.

2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayane

Tiroid lezyonlarının incelemesinde anamnez ve fizik muayene; daha çok palpable tiroid nodülleri veya kitlelerinde, tanısal amaçlı olarak kullanılan laboratuvar yöntemleri için, bir ön bilgi oluşturur. Anamnezde bu bölgede ağrı, yutma güçlüğü, ses değişiklikleri, nefes darlığı dikkatli değerlendirilmelidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, radyasyon maruziyeti, aile öyküsü detaylandırılmalıdır (Tablo 1).

Fizik muayenede öncelikle hasta gözlemlenir. Zayıf, endişeli, tremoru olan, nemli ve sıcak ciltli, göz bulguları olan hastada hipertiroidi düşünülür. Aşırı kilolu, letarjik, yanıtları yavaş, kuru ve kalın ciltli bir hastada ise hipotiroidizm düşünülür. Tiroid muayenesi hastanın arkasından veya önünden yapılabilir. Önde tiroid ve krikoid kıkırdağı, trakea ilk halkalarını tanıyıp istmus yerleşimini buna bağlı lateral lobları palpe edip belirgin bir nodül yada kitle yada diffüz büyüme değerlendirilebilir. Tiroid bezinin diffüz olarak büyümesine bağlı bası semptomları olabilir. Tiroid nodülü 1cm ya da daha büyükse rahatlıkla palpe edilebilir. Yutkunma işlemi yaptırılarak tiroid hareketi ile nodül daha iyi hissedilebilir. Trakeal oluk düzeyinde bir taraf tiroide bası yapılarak karşı taraf daha iyi muayene edilerek nodül palpe edilebilir. Bunlara ek olarak malignite ihtimali olan hastalarda lenfatik drenaj alanları da muayene edilmelidir.

Tablo I. Anamnez ve fizik muayenede karsinom düşündüren faktörlerin belirlenmesi

Düşük İhtimal	Yüksek İhtimal
Uzun süredir takibe gelen stabil bulguları olan hasta	Yaşın <20 >55
Hastada fonksiyonel bozukluk olması (Hashimoto toksik nodül, Graves hastalığı)	Erkek cinsiyet
Dominant nodülsüz MNG	Tiroidde hızlı büyüme ve ağrı
	Radyasyona maruziyet
	Ailede tiroid kanser hikayesi
	Sert-fikse lezyon
	Lenfadenopati
	Kord vokal paralizi
	>4cm olan nodül
	Solunum ve sindirim yolunu ilgilendiren problemler

(Lee, K.J., Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi, ed. H.K. Metin Önerci, Ankara: Güneş Kitabevi.603 -641[[4]]).

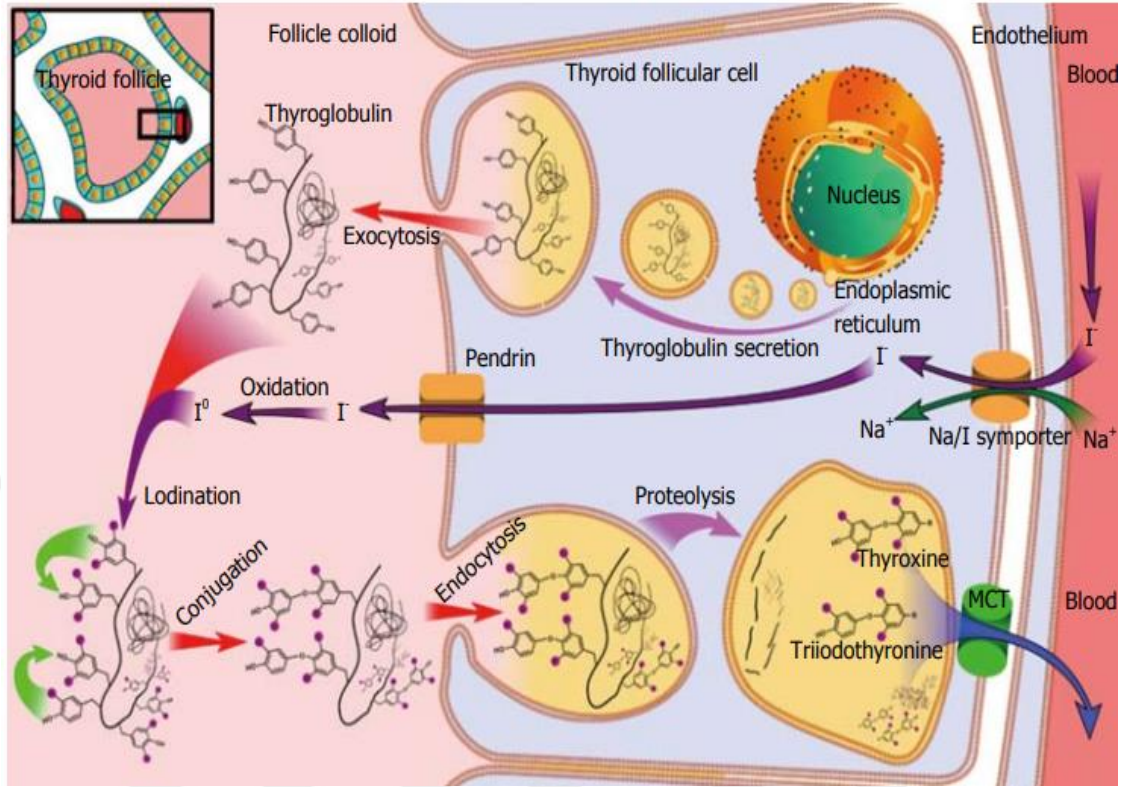
2.2.2. Tiroid Bezi Laboratuvar Tetkikleri

Tiroid bezinde hormon üretimi ve salınımı pitüiter tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından düzenlenir. Tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) tiroidin hormonlarıdır. Dolaşımdaki tiroid hormonları azaldıkça TSH salınımı artar buda tiroid bezini uyararak hormon salınımını artırır. Tiroid hormon seviyeleri arttıkça TSH salınımı azalır. Fizyolojik olarak aktif T3 olmasına rağmen, TSH düzeyi ile korele olan T4'tür, negatif geri bildirimde esas rolü aldığı bilinmektedir. Tiroidden salınan hormonların %90'ı T4 ve 10'u ise T3'tür. Dolaşımda bulunan T3'ün %80'i periferik T4 dönüşümü ile olmaktadır. İyod aktif olarak tiroid folikül hücrelerine alınır ve oksidasyonu olup triglobuline bağlı tirozin şeklini alır. İyodinizasyon ile moniodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşur, bir MIT ile bir DIT birleşerek T3 veya iki DIT birleşerek T4 oluşur. Bu şekilde tirositlerde T3 ve T4 oluşur, oluşan hormonlar kolloid içinde tiroglobuline (Tg) bağlanarak depolanır. Hormon salgılanacağı zaman kolloiddan alınır, tiroglobulinden ayrılır ve dolaşıma bırakılır. Tiroid hormonları proteine bağlı olarak bulunur, dolaşımda %1'den azı serbest olarak bulunur. T3 ve T4 total ölçümü serbest ve proteine bağlı olanın tamamının ölçümüdür.

2.2.3 Tiroglobülin

Tiroglobülin tiroid fizyolojisi için gereklidir. Hormon sentezi ve depolanması için bir matris görevi gören dokuya özgü bir proteindir. İnsan tiroglobulin geni klonlanmıştır ve kromozom 8q24'ün uzun kolunda yer almaktadır. Tiroglobulin, insanlarda her biri 2750 amino asitten oluşan iki özdeş polipeptit zincirinden oluşan yaklaşık 660 kDa'lık büyük bir dimerik glikoproteindir. Ağırlığının yaklaşık %10'u karbonhidrattır ve yaklaşık %0.1 ila %1'i iyottur. Tiroglobulin sentezi, olgunlaşması ve salgılanması hedeflenen proteinlere özgü bir yolu takip eder: Polipeptit zinciri, granüllü endoplazmik retikulumun yüzeyinde sentezlenir. Bu, hücre içi bölmeden geçerken, foliküler lümene ulaşmadan önce önemli bir dizi translasyon sonrası değişikliklere uğrar. Karbonhidrat birimleri, polipeptit zincirine, granüllü endoplazmik retikulumun lümeninde eklenir. Polipeptit zincirinin katlanması ve dimerizasyonu, katlama enzimleri ve moleküler şaperonlar olarak bilinen bir grup proteinin yardımıyla bu bölmede meydana gelir. Bu sürecin, bu noktanın ötesinde bozulması protein taşınmasının bloke edilmesiyle sonuçlanır ve doğuştan hipotiroidizme neden olur. Normal şartlar altında, uygun şekilde katlanmış tiroglobulin dimerleri, karbonhidrat birimlerinin işlenmesinin tamamlandığı golgi kompleksine geç eder. Olgun fakat henüz iyodinlenmemiş

tiroglobulin, golgi kompleksinden küçük veziküller halinde apikal hücre yüzeyine transfer edilir.



Resim 1. Tiroglobülin Metabolizması

Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. World J Biol Chem. 2017 Feb 26; 8(1): 81–85[[8]].

Tiroglobülinin venöz kan örneklerinde artmış ya da azalmış olması klinik açıdan değerlidir. Çoğu tiroid hastalıklarında değeri artmış olsada, en büyük klinik değeri, iyi diferansiye tiroid karsinomu olan hastaların değerlendirilmesindedir. Cerrahi ve ablasyon tedavisinden sonra artan tiroglobulin seviyesi, tümörün kalıcılığını veya nüksünü gösterir. Tiroglobülin tiroid foliküler hürelerinden sekrete edilir. O nedenle tiroid bezi foliküler hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserlerinde kalıcılık ve/veya nüksü tanımakta kullanılır. Ancak medüller ve anaplastik tiroid kanseri gibi undiferansiye tiroid kanserlerinde kullanılmaz. Aynı zamanda lobektomi ile tedavi edilen DTK hastalarında postoperatif kalan tiroid dokusundan tiroglobülin sekresyonu devam edeceği için, Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda ise nüks tiroid dokusu ile orantılı Tg yüksekliği olmayacağı için güvenilirliği azalmaktadır.

2.2.4. Tiroid Bezi Hastalıklarında Görüntüleme

Tiroid hastalıklarının incelenmesinde ilk istenecek ve primer görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). Kolay ve ucuz olması, kontrast madde gerektirmemesi, yüksek çözünürlük sağlaması, X ışını içermemesi ve ultrases dalgaları ile çalışması avantajlarıdır. İncelemede bezin boyutunu, konturunu, ekojenite ve ekopaternalini, tiroid nodülünü ve nodül lokalizasyonunu gösterir. Tanı amaçlı olarak nodülün ekojenitesini, solid-kistik komponentini, kalsifikasyonunu, kalsifikasyon paternini(periferik, santral, mikro, makro gibi) ve vaskülaritesi değerlendirilebilir[[9]]. Hekimin tecrübesine bağlı oluşu, derin boyun yapılarının değerlendirilememesi, retrotrakeal ve intratorasik uzanımlı tiroidlerin artefakt nedeni ile değerlendirilememesi dezavantajları ve sonografiyi kısıtlayan yönleridir. Yapılan bir çalışmada ultrasonografinin boyunda lateral bölge lenf bezi metastazlarını saptamada spesifite %93,8 ve sensitivitesinin %80 olduğu, fakat santral bölgedeki lenf metastazını saptamada spesifite ve sensitivitesinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Retrofarengeal ve mediastinal metastatik lenf nodu tesbitinde, rekürren tiroid karsinomlarının çevre anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirmede, ayrıca karsinomların çevre dokulara yayılımı, özafagus, larenks, trakea gibi komşu yapılara invazyonun tesbitinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir [[10]]. Pozitron emisyon tomografisi (PET BT) benign ve malign ayrımı için kullanılabilir, malignitede yüksek duyarlılığa ve düşük özgüllüğe sahiptir fakat rutin klinik kullanımı yoktur [[11]]. Bu görüntülemeler dışında ^{123}I veya teknesyum $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi ile radyonüklid taraması yani tiroid sintigrafisinde tiroid nodülü değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tiroid sintigrafisi tiroid nodülünün ve tiroid bezinin fonksiyonel aktivitesini değerlendirir. Çevre tiroid dokusundan daha az radyoaktivite tutan nodüller soğuk, işlevsiz veya hipofonksiyonel olarak adlandırılır. Bu "soğuk" nodüllerin tiroid dokusunun farklılaşarak fonksiyonlarını kaybettiği ve karsinom içerme riskinin arttığı gözlenmiştir[[12]]. O nedenle soğuk nodüllerde ek incelemeler önerilirken hiperfonksiyone tiroid dokusu ile ilişkili bulunan sıcak nodül varlığında tirotoksikoz yapacak graves vb. tiroid hastalıkları ön planda düşünülmektedir.

2.3. Tiroid Nodülüne Yaklaşım

Tiroid nodüler hastalık insidansı oldukça yüksektir ve erken yaşta başlayıp sekizinci dekata kadar her yaşta ortaya çıkar. Tiroid nodülleri geniş bir hastalık yelpazesini temsil etse de, çoğu kolloid nodüller, adenomlar, kistler ve fokal tiroidittir; sadece birkaçı (%5)

karsinomdur[[13]]. Ömür boyu %4 ila %7'lik bir insidans ile Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık tiroid nodüllerinin insidansı yaklaşık %0,1'dir, bu her yıl yaklaşık 300.000 yeni nodül demektir. Bu nodüllerin çoğu iyi huyludur ve çıkarılmasını gerektirmez[[14][15]]. Her yıl yaklaşık 37.000 yeni tiroid kanseri ile 20 yeni tiroid nodülünden yaklaşık 1'i karsinom içerir ve yaklaşık 200 nodülden 1'i öldürücüdür. Tiroid nodüllü hastaları tedavi etmedeki zorluk, malign lezyonları olan hastaları belirlemek ve tedavinin potansiyel morbiditesini hastalığın agresifliği ile dengelemektir.

2.3.1. Klinik Değerlendirme: Öykü ve Fizik Muayene

Tiroid nodülü ile başvuran hastada bazı bulgular malignite şüphesini artırır. Genç ve yaşlı hastalarda malign tiroid nodülü olma olasılığı daha yüksektir. Soliter tiroid nodülü ile başvuran 20 yaşından küçük hastalarda yaklaşık %20 ila %50 malignite insidansı vardır [[16]]. Nodüler hastalık yaşlı hastalarda, 40 yaşından büyük erkeklerde ve 50 yaşından büyük kadınlarda daha yaygındır. Çocuklar ileri evre hastalık ve hatta servikal metastazlarla başvurabilse de, yaşlı hastalarda malignite oldukça kötü prognoza sahiptir. Erkekler genellikle kadınlardan daha agresif malignitelere sahiptir ancak genel olarak tiroid nodülleri ve malignite insidansı kadınlarda daha yüksektir.

Ailede tiroid kanseri öyküsü dikkatle değerlendirilmelidir. Gardner sendromu(Polipozis Koli) ve Cowden hastalığı da DTK'lerle ilişkilendirilmiştir. Baş ve boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü, tiroid nodülü olan hastalarda malignite riskini önemli ölçüde artırır. Hastayı değerlendirirken önceden var olan veya yeni saptanan bir tiroid nodülünün hızlı büyümesi kist içinde kanamayı temsil etmesine rağmen, dikkat edilmelidir. Hastalar ses değişikliği, ses kısıklığı, disfaji veya dispne gibi herhangi bir kompresif veya invaziv semptomlar açısından dikkatle sorgulanmalıdır. Tiroid kanserli hastaların çoğu başvuru anında ötiroid olsa da, hipertiroidi ve hipotiroidi semptomları araştırılmalıdır. Normal tiroid bezinin büyük bir bölümünü kaplayan kitlesi olan karsinom tanılı hastalar da hipotiroidi gelişebilir. Hipotiroidi ile seyreden Hashimoto hastalarında lenfoma gelişebilir

Tiroid nodülü olan bir hastanın fizik muayenesi lezyonu değerlendirmek için tiroidin dikkatli palpasyonu ile başlar. Klinisyen, her iki durumda da karsinom riski aynı olmasına rağmen, lezyonun soliter mi yoksa multinodüler bir bezde baskın nodül mü olduğuna karar vermelidir[[17]]. Palpe edilebilen nodüller tipik olarak 1 cm veya daha büyüktür; radyografik incelemelerde tesadüfen başka nedenlerle daha küçük nodüller saptanabilir. 1 cm'den büyük lezyonlar tam bir incelemeyi gerektirir. Nodülün sertliği, karsinom riskinin

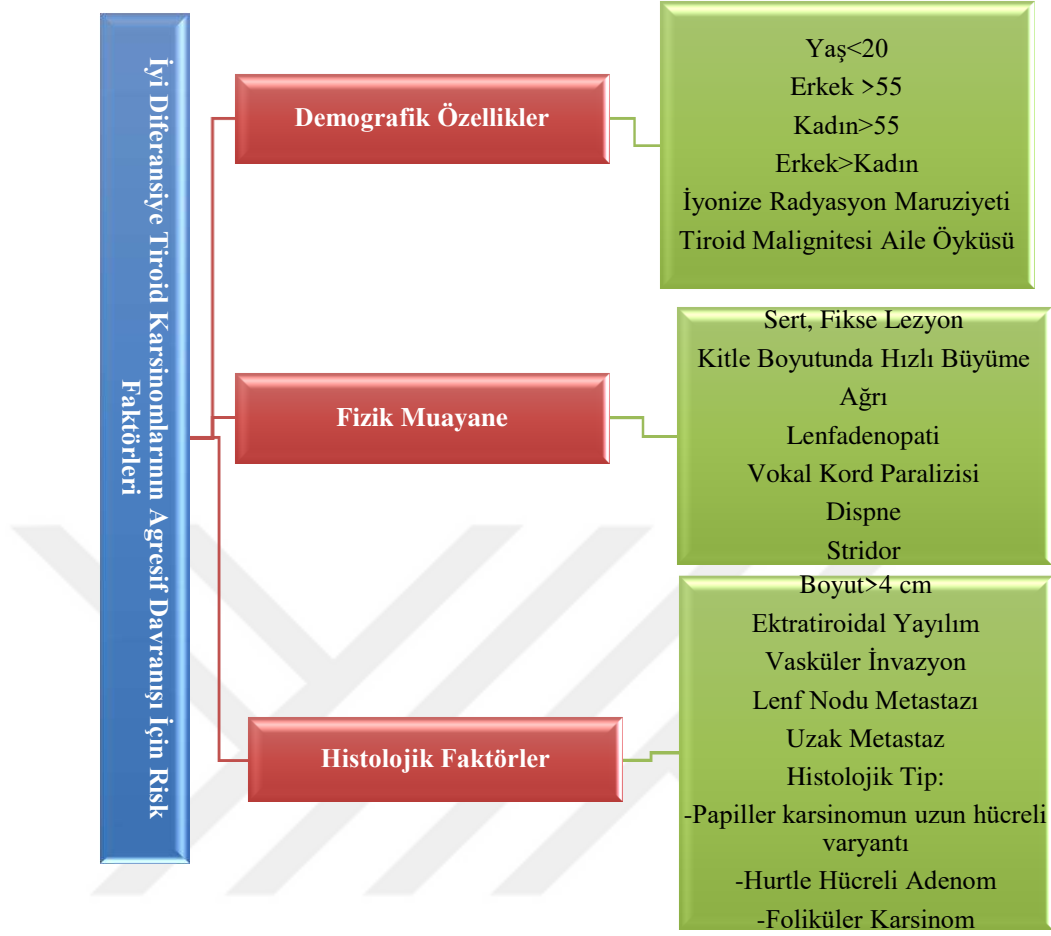
iki ila üç kat artmasıyla ilişkilendirilebilir[[18]]. Çapı 2 cm'den büyük ve solid olan lezyonların, karsinom barındırma insidansları artmıştır. Daha büyük lezyonların değerlendirilmesinde de daha dikkatli olunmalıdır çünkü İİAB sırasında yanlış negatif sonuç oranı da artar[[19]].

Tiroid nodülünün boyun anatomik yapıları ile ilişkisinin değerlendirilmesi, tiroid lezyonunun tutulum derecesini ortaya çıkarabilir. Tiroid nodülüne bitişik palpable servikal nodlar malignite şüphesini artırır ve tiroid karsinomunun tek bulgusu olabilirler. Büyük lezyonlar potansiyel olarak larenks ve trakeayı laterale ve posteriora itebilir. Malign lezyonların trakea, yemek borusu veya strep kaslara fiks olmaları daha olasıdır.

Tiroid lezyonu olan tüm hastalarda tam bir vokal kord muayenesi yapılmalıdır. Tiroid kitlesinin tiroid kıkırdak ve larenks içine uzanması, klinik olarak bulgu vermeyen tek taraflı vokal kord paralizi ile sonuçlanabilir. Vokal kord hareketini değerlendirmek için laringoskopi yapılmalıdır.

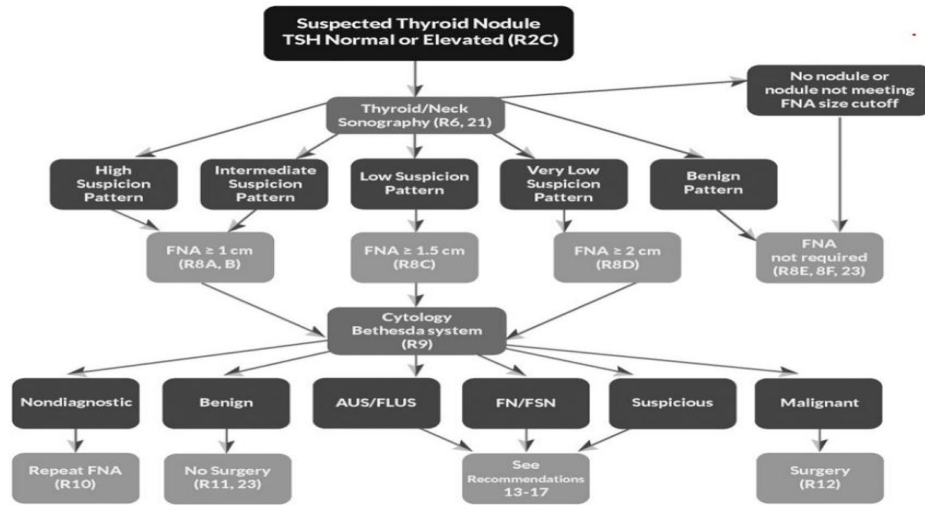
İlk klinik değerlendirmenin önemine rağmen, anamnez ve fizik muayene karsinomu öngörmekte yeterli değildir. Malignitenin klinik belirtilerinin çoğu, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Ek olarak, aynı bulguların çoğu, iyi huylu hastalıkla ilişkili olaylardan kaynaklanabilir(örn; benign nodül içine kanama). Klinik değerlendirme, İİAB gibi tanısal girişimlerin yorumlanması için gerekçe ve bağlam sağlamalıdır.

Tablo II. İyi Diferansiye Tiroid Karsinomlarının Agresif Davranışı İçin Risk Faktörleri



Cummings Otolaryngology, 7th Edition, 2021

Tablo III. ATA Tiroid Nodülü/DTC Rehberi



The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2016; 10.1089/thy.2015.0020[[20]].

Tiroid nodülleri USG görünümüne göre düşük orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli nodüller; izoekoik, hiperekoik solid veya eksantrik solid alanları olan kısmen kistik nodül görünümünde mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanım ve düzensiz sınır barındırmayanlardır. Bu nodüllerin malign olma olasılığı % 5-10 arasındadır ve 1,5 cm'den büyük olduğu zaman İİAB önerilmektedir. Orta riskli nodüller; düzgün sınırlara sahip hipoekoik solid nodül görünümünde mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal yayılım barındırmayan, eni boyundan büyük olanlardır. 1 cm üzerindeki boyutlarda İİAB önerilmektedir ve malign olma olasılığı %10-20 arasında değişmektedir. Yüksek riskli nodüller ise mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal uzanımı olan, boyu eninden uzun, düzensiz sınırlı ve kenar kalsifikasyonu barındıran hipoekoik saf solid veya kısmen kistik komponent barındıran solid nodülleri içerir. Bu nodüllerin %70-90 malign olma olasılığı bulunur ve 1 cm'den büyük olanlardan İİAB önerilmektedir[[20]].

2.3.2. İnce İğne Aspirasyonu

İnce İğne Aspirasyon Biopsi'si, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tercih edilen prosedürdür[[20]]. İİAB'nin doğruluğu aspirasyonu yapan hekimin becerisi ve sitopatoloğun deneyimi ile ilişkili olmasına rağmen bulgular oldukça hassas ve spesifiktir[[21]]. Prosedür minimal invazivdir ve hasta çok az rahatsız ederek hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. İİAB'de Tru-cut veya Vim Silverman iğnesi gibi büyük çaplı iğne biyopsilerinin aksine, daha az komplikasyon gelişir. Bu tekniğin ortaya çıkmasıyla birlikte ameliyat gerektiren hasta sayısı %75'ten %35'e düşmüş ve tiroid nodüllü hastaların tedavisinin maliyeti önemli ölçüde azalmıştır[[22][23][24]]. Papiller karsinomun İİAB tanısının doğruluğu %99'dur ve yanlış pozitif oranı %1'den azdır [[25]].

İnce İğne Aspirasyon Biopsi, tiroid nodülünün cerrahi değerlendirmesinde ilk adımlardan biri olmalıdır. Tüm aspiratların yaklaşık %15'i, büyük ölçüde kistik, hemorajik, hipervasküler veya hiposelüler kolloid nodüllerden örnek alındığı için yetersizdir veya tanısal değildir. Böyle bir nodülden aspirasyonun tekrar edilmesi çok önemlidir çünkü tanısal olmayan bulgu karsinom için asla negatif bir bulgu olarak yorumlanmamalıdır. Tekrarlayan tanısal olmayan aspirasyonların ardından yapılan cerrahiler sonrası, kadınların %4'ünde ve erkeklerin %29'unda malign nodüller ortaya çıkmıştır[[26]]. Tanısal olmayan çok sayıda İİAB sonucu olan kistik nodüller, yakın gözlem veya cerrahi eksizyon gerektirir.

Başarılı İİAB, nodülleri iyi, kötü huylu veya şüpheli olarak sınıflandırır. Nodüllerin %60 ila %90'ında İİAB, iyi huylu veya "negatif" bir tanı ortaya koymaktadır. İİAB'de malign

nodüllerde yanlış negatif oranı %1 ila %6'dır[[22],[27]]. Malignite tanısı; özellikle papiller(foliküler varyant dahil), medüller, anaplastik karsinom ve lenfomalar, nodüllerin yaklaşık %5'inde saptanır. Yanlış pozitif sonuç olasılığı %5'ten azdır[22],[27]]. Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı veya toksik nodülleri olan hastalarda sitolojiyi yorumlamadaki zorluklar nedeniyle sıklıkla yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkar. Kalan "şüpheli" örnekler, değişen derecelerde atipi ile anormal foliküler epitel içeren lezyonlardan oluşur. Bu bulgunun hasta öyküsü ve maligniteyi düşündürebilecek fizik muayane bulguları ile beraber değerlendirilmesi gerekir. Örnek yeterliliğini ve patolojik bulguları detaylandıran İİAB'nin eksiksiz bir raporu çok önemlidir ve bu bilgiyi standart hale getirmek için kanser riski ile bağlantılı altı genel tanı kategorisini içeren Bethesda Tiroid Sitopatolojisini Raporlama Sistemi oluşturulmuştur[[28][29][30]].

2.4. Diferansiye Tiroid Kanseri

2.4.1 Papiller Tiroid Kanseri

Papiller karsinom, tiroid malignitesinin en yaygın şeklidir ve tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur[[31][32][33]]. Bu lezyon tipik olarak 30 ila 40 yaşlarındaki hastalarda görülür ve kadın/erkek oranı 2 : 1 olarak kadınlarda daha sık görülür. Son 40 yılda erkeklerde görülme sıklığı arttıkça bu oran giderek azalmaktadır[[34]]. Papiller karsinomlar çocuklarda en sık görülen tiroid malignitesidir (%75). Çocuklar daha çok servikal ve uzak metastazlar dahil ileri evre hastalıkla başvursalar da prognozları oldukça iyidir.

Papiller karsinom vakalarının çoğu kendiliğinden ortaya çıkar. Tiroid kanseri için risk faktörü olan düşük doz radyasyona maruz kalan hastalarda %85 ila %90 papiller karsinom gelişir[[35]]. Bu lezyonlar ayrıca Cowden sendromu (ailesel guatr ve cilt hamartomları), Gardner sendromu (ailesel kolon polipozisi) ve ailesel polipozisi olan hastalarda daha sık görülür. Papiller karsinomların sadece %6'sı ailevi hastalık ile ilişkilidir.

Papiller mikrokarsinomlar, 1 cm veya daha küçük boyutlu tümörlerdir. Bu lezyonlar tipik olarak palpe edilemez ve tiroid cerrahisi sırasında, otopsi muayenesinde, başka sebeple yapılan görüntülemelerde tesadüfi olarak bulunurlar.

Papiller karsinomlu hastaların çoğu boyunda yavaş büyüyen, ağrısız bir kitle ile başvurur ve sıklıkla ötiroiddir. Hastaların %30'unda klinik olarak belirgin servikal nodal hastalık olmasına rağmen, sıklıkla primer lezyon tiroid bezi ile sınırlıdır[[36][37]]. Histolojik

çalışmalar, tiroid ve bölgesel lenfatiklerde multifokal hastalığa yol açabilen papiller karsinomun güçlü lenfotropik yapısını göstermiştir. Ameliyat sırasında papiller karsinomlu hastaların %50 ila %80'inde servikal nodlarda ve kontralateral lobda mikroskobik hastalık tespit edilmiştir[[38]]. Bununla birlikte, bu mikroskobik hastalığın önemi belirsizdir, çünkü boyunda ve karşı lobda klinik nüksler hastaların %10'undan azında meydana gelir[[39]]. Mikroskobik hastalığın prevalansı, çoğu papiller karsinomun, klinik olarak yavaş bir seyir izlediğini düşündürmektedir; bununla birlikte, papiller karsinom için klinik seyrin kesin belirleyicileri iyi tanımlanmamıştır. İlerlemiş hastalık, disfaji, dispne ve ses kısıklığı gibi lokal invazyon semptomları ile ilişkili olabilir. Nadiren servikal nodül tutulumu tiroid nodülünden daha belirgin olabilir. Uzak metastazlar, özellikle akciğerler metastazı, çocuklarda daha sık rastlanır; ancak tüm hastaların %5'inden azında uzak metastaz gelişebilir.

Patoloji

Histolojik olarak, bu lezyonlar tiroid foliküler hücrelerinden kaynaklanır ve gerçek bir fibrovasküler sapı örten neoplastik epitelden oluşan papiller yapılar içerir. Hücreler, soluk, bol sitoplazmalı küboidaldir. Katlanmış ve oluklu nükleer sınırları olan büyük, kalabalık çekirdekler, intranükleer sitoplazmik inklüzyonlara sahip olabilir. Belirgin nükleoller, "Orphan Annie Eye" görünümünü açıklar. Lamine kalsiyum yoğunlukları, psammom cisimcikleri muhtemelen nekrotik kalsifiye neoplastik hücrelerin kalıntılarıdır ve vakaların %40'ında mevcuttur. Foliküler bileşen baskın olabilse de, herhangi bir papiller özelliği olan lezyonlar klinik olarak papiller karsinom gibi davranır(papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler neoplazm hariç NIFTP), bu patoloji papiller karsinom alt tipleri, mikst papiller foliküler karsinomu ve papiller karsinomun foliküler varyantını; daha olumsuz prognoza sahip, yaygın sklerozan ve tall cell varyantlar dahil olmak üzere papiller karsinomun belirli histolojik formları ile ilişkilidir[[40][41]]. Tall cell varyantı, genişliklerinden iki kat daha uzun olan hücrelerle kaplanmış iyi biçimli papillalarla karakterize edilir. Daha nadir kolumellar hücre varyantı, belirgin nükleer tabakalaşmanın varlığı ile karakterize edilir[[40]].

Prognoz

Papiller karsinomlar, tiroid içinde ve paratrakeal ve servikal bölgelerdeki lokal lenf düğümlerine yayılma özelliği gösterirler. İntraglandüler yayılma eğilimi, hastalarda sıklıkla görülen multifokal hastalığa yol açar.

Bu tümörlerin %10 ila %20'sinde lokal invazyon meydana gelir ve üstteki strep kasları, larinks, trakea, RLS'ler, farinks ve özofagus tutulumuna yol açar. Bu yayılım, birincil lezyondan veya metastatik lenf nodlarının ekstrakapsüler uzanımından gelişebilir. Papiller karsinomlu hastaların çoğu tedaviden bağımsız olarak iyileşir. Bu maligniteler için etkili bir cerrahi tedavi ile bu cerrahinin potansiyel morbiditesi arasında bir denge sağlanmalıdır.

Mikropapiller tiroid karsinomu genellikle başka nedenlerle alınan bir tiroidektomi materyalinde insidental olarak saptanır. Tek taraflı tiroid lobektomi ve istmektomi, cerrahi sınırdan anjiyoinvazyon veya tümör olmadığı sürece genellikle yeterli cerrahi tedavidir. Hastalar biyopsi ile kanıtlanmış ve/veya her iki lobda hastalık belirtileri ile başvurduğunda, genellikle tercih edilen prosedür total tiroidektomidir. Ancak ATA'ya göre yüksek risk kategorilerinde sınıflandırılan hastalarda, paratrakeal lenf nodu diseksiyonunu içeren daha kapsamlı bir cerrahi yöntem uygulanabilir.

Total tiroidektomi sonrası hastaların, kontrol tiroglobulin seviyeleri ölçülmeli, santral ve lateral servikal lenf nodları boyun USG ile takip edilmelidir. Takiplerde tiroglobulin seviyelerindeki artış, hastalığın tekrarlaması için şüphe uyandırır ve araştırılmalıdır. Papiller karsinomlu hastaların yaklaşık %12'si ilk tedavi ile iyileşmez[[42]]. Tekrarlayan hastalık yıllar sonra ortaya çıkabilir ve tiroid yatağını (%5 ila %6), bölgesel lenfatikleri (%8 ila %9) veya uzak bölgeleri (%4 ila %11) tutabilir[[43]]. Nüksün başarılı tedavisi, tutulum bölgesine ve hastanın ilk risk sınıflandırmasına göre değişir.

Genel olarak, düşük ve orta riskli hastalığı olan hastaların çoğunda lenf nodu metastazlarının genel sağkalım üzerinde bir etkisi yok gibi görünmektedir. Ancak yüksek riskli hastalığı olanlarda servikal lenf nodu nüksü %59 oranında görülmektedir. O nedenle servikal boyun diseksiyonu kararı verirken hastanın risk grubu göz önünde alınmalıdır. Yüksek çözünürlüklü ultrasonda pozitif lenf nodu yokluğunda, özellikle radyoyot tedavisinin mikroskobik hastalığı ablasyondaki etkinliği göz önüne alındığında, elektif lateral boyun diseksiyonunun rolü yoktur. ATA yönetim kılavuzları, ultrasonografik olarak belirgin santral nodal hastalık veya tiroid cerrahisi sırasında keşfedilen gros nodal hastalık için santral kompartman (seviye VI) boyun diseksiyonu önermektedir. Profilaktik (elektif) santral lenf nodu diseksiyonu ileri evre tümörler (T3/T4) veya klinik olarak lateral servikal lenf nodları metastazı olan PTK'li hastalarda düşünülebilir. PTK 'de profilaktik boyun diseksiyonunu önerenler santral lenf nodu diseksiyonu ile tiroidektomide aynı cerrahi kesinin ve alanın kullanıldığı ve revizyon tiroid cerrahisinin ortaya çıkacak skar dokusu

nedeniyle risklerin artacağını düşündükleri için eş zamanlı santral bölge diseksiyonunu önermektedirler[[44]]. Karşı çıkan grup ise santral boyun diseksiyonunun rekürren larengeal sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidi riskini arttırdığını düşünmektedir[[20]]. Aynı zamanda bazı çalışmalarda[[45][46]] profilaktik lenf nodu diseksiyonun uzun dönem hasta sonuçlarında herhangi bir iyileşme yapmadığı gösterilmiştir.

Palpe edilebilen veya görünür servikal lenf nodu metastazı olan hastalarda, elektif servikal lenf nodu eksizyonunun aksine fonksiyonel bir boyun diseksiyonu (seviye II ila Vb) yapılmalıdır. Berry-Picking DTK 'lerinde boyuna yaklaşımda önerilmemektedir. DTK'lerinde servikal lenf nodu diseksiyon level 2a-3-4 ve 5b olarak rutin önerilmektedir. Level 1, 2b ve 5b metastazları nadir görüldüğü için USG veya inspeksiyonda makroskopik bir lenf nodu olması halinde diseksiyon alanına dahiledilmelidir. Ayrıca karşı taraf subklinik metastaz insidansı %20'den az olduğu için karşı boynun elektif tedavisi önerilmemektedir. Uzak metastaz varlığı daha kötü prognoz ile ilişkilidir ve PTC'li hastaların yaklaşık %5'i hastalık seyri sırasında bir noktada özellikle; akciğer iskelet ve santral sinir sistemine uzak metastaz gelişir.

Hemen hemen her çalışmada, tanı anındaki hasta yaşı önemli bir prognostik değişkendir. AJCC evrelemesinde bu sınır kadın ve erkek için >55 yaş olarak belirlenmiştir[[47]]. 15 yaşından küçük hastaların %90'ının da hastalık seyrinin bir döneminde servikal metastaz gelişir aynı zamanda, %20'si pulmoner metastaz ile başvurabilir[[12]]. Aynı zamanda erkek cinsiyet, ekstratiroidal yayılım diğer önemli risk faktörlerüdür[[48]]. Patolojik alt tip olarakta tall cell varyant papiller karsinom, tüm yaş gruplarında daha agresif bir doğal seyir ve daha kötü bir prognoz göstermektedir[[49]]. Yapılan çalışmalarda DTK'de prognoz ile ilişkisi yüksek olarak BRAF-V600E sıklıkla çalışılmıştır. T1799A transversiyon nokta mutasyonu, serin/treonin kinazın yapısal olarak aktif bir formu olan BRAF-V600E mutant proteini ile sonuçlanır. BRAF-V600E, PTK'lerin yaklaşık %45'inde mevcuttur ve agresif patolojik özellikler, artan nüks, radyoaktif avidite kaybı ve tedavi başarısızlıkları dahil olmak üzere kötü klinikopatolojik sonuçlarla ilişkilendirilebilir[[12]].

2.4.2. Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler kanser iyi diferansiye bir tiroid kanseridir. Kadınlarda ve ileri yaşlarda(genelde 6. dekat) daha sık görülür. İyot eksikliğine bağlı endemik guatrın olduğu yerlerde daha sık olduğu bildirilmiştir[[50]]. En belirgin özelliği perikapsüler invazyon göstermesidir. Papiller karsinomdan farklı olarak unifokal olarak gelişir. Yapılan bir incelemede foliküler karsinom

nedeni ile total tiroidektomi yapılan hastalarda karşı tarafta foliküler kanser bulunma ihtimalinin sıfıra yakın olduğu gösterilmiştir. Foliküler kanserin, adenom zemininde çıktığı ispatlanamamıştır. Histolojik özelliği perikapsüler invazyon olduğu için başvuru anında uzak metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genelde %10 ila %20 civarında uzak metastaz olduğu tahmin edilir. Hastaların %30'unda rekürrens görülür. Rekürrenslerin %8'i tiroid yatakta, %7'si bölgesel lenf nodlarında, %13'ü uzak metastaz olarak tekrarlar. Foliküler kanser için en önemli prognostik faktör invazyonun derecesi, metastaz varlığı ve hastanın yaşıdır[[51]]. İnsüler ve kötü diferansiye formlarının prognozu daha kötüdür.

2.4.3. Hurtle Hücreli Kanser

Foliküler kanserin bir alt tipi olduğu düşünülmektedir. Başvuru yaşı folikülere göre daha ileridir[[52][53]]. Farklı olarak aynı evredeki foliküler kanserden prognozu daha kötüdür. Folikülere göre uzak metastaz açısından daha agresif seyreder. Başvuru anında iki taraflı ve çok odaklıdır[[52][53]]. Radyoaktif iyot tutulumu düşüktür.

2.5. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Evreleme

Tiroid kanserli hastaları sınıflandırmak için çok sayıda evreleme ve sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalarda, hastaya ve tümöre özgü temel özellikleri tanımlamıştır. Risk gruplandırması, yüksek riskli hastalarda agresif tedaviye odaklanmak, tümör nüksü veya tümöre bağlı ölüm riski daha düşük olan hastalarda aşırı tedaviden ve olası komplikasyonlarından kaçınmak için kullanılmaktadır.

AJCC; tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı sınıflamasını benimsedi. Bu sınıflama son olarak 2018 yılında güncellendi. Bu sınıflandırmada hastanın yaşı evreyi değiştirmektedir. 55 yaşından büyük hastalarda lenf nodu tutulumu olmaksızın(N0) tümör boyutundaki artış evreyi yükseltmektedir. Evre arttıkça hastaların 10 yıllık yaşam beklentisi kötüleşmektedir.

Tablo IV. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer; AJCC) Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Evrelemesi

Primer Tümör(T)

Tx		Değerlendirilemiyor		
T0		Primer tümör bulgusu yok		
T1	T1a	</=1 cm ¹		İntratiroidal
	T1b	>1 cm - </=2 cm ¹		İntratiroidal
T2		>2 cm - </=4cm ¹		İntratiroidal
T3	T3a	>4 cm ¹		İntratiroidal
	T3b	HB ² T	TDY ³ (MKİ5)	Sternotiroit Sternohiyoid Omohiyoid
T4	T4a	HB ² T	TDY ³	Cilt altı
				Larinks, trakea
				RLS ⁷
	T4b	HB ² T	TDY ³	Özefagus
				Prevertebralfasya
MD ⁹				
				Karotis arter

HB2: Herhangi bir, TDY3: Tiroit dışı yayılım, YD4: Yumuşak doku, MKI5: Makroskopik kas invazyonu, OİH6: Orta ileri lokal hastalık, RLS7: Rekürren laringeal sinir. ÇİBH8: Çok ileri bölgesel hastalık, MD9: Mediastinal damarlar

Bölgesel Lenf Düğümü(N)

Nx		Değerlendirilemiyor	
NO		Bölgesel lenf düğümü metastazı yok	
N1	N1a	Santral boyun	D ¹⁰ VI
		Üst mediastinal	D ¹⁰ VII
	N1b	İpsilateral	D ¹⁰ I, II, III, IV, V
		Kontralateral	
		Bilateral	
		Retrofaringeal	

Uzak Metastaz(M)

Mx	Değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Uludağ M. ve ark. ,Tiroit Kanserlerinde TNM EvrelemeSisteminin 8. Sürümünde Neler Değişti? KlinikPratiği Nasıl Etkileyecek? Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 51, Sayı: 4, 2017. [[47]].

Tablo V. AJCC Diferansiye Tiroid Kanseri TNM Tanımlamalarına Göre Evreler

	55 yaş altı	55 yaş ve üstü
E I	HB ² T ve N, MO	T1a, NO, MO T1b, NO, MO T2, NO, MO
E II	HB ² T ve N, M1	T1, N1, MO T2, N1, MO T3, NO, MO T3, N1, MO
E III		T4a, HB ² N, MO
E IVA		T4b, HB ² N, MO
E IVB		HB ² T ve N, M1

Uludağ M. ve ark. ,Tiroit Kanserlerinde TNM EvrelemeSisteminin 8. Sürümünde Neler Değişti? KlinikPratiği Nasıl Etkileyecek? Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 51, Sayı: 4, 2017. [[47]].

2.6. Amerika Tiroid Derneği Risk Sınıflandırma Sistemi

2009 ATA İlk Risk Sınıflandırma Sistemi, tiroidektomi ile tedavi edilen DTK hastaları için, hastalığın tekrarlama ve/veya devam etme riskini tahmin etmedeki faydasına dayalı olarak önerilir. AJCC/TNM mortalite riski evreleme sistemi, DTK'de nüks riskini yeterince öngörmediği için, ATA tiroid kanseri klavuzu 2009 versiyonu, hastaları düşük, orta veya yüksek nüks riskine sahip olarak sınıflandıran üç kademeli klinikopatolojik risk sınıflandırma sistemi önerdi.

Düşük riskli hastalar, ekstratiroidal yayılma, vasküler invazyon veya metastaz kanıtı olmayan intratiroidal DTK'ye sahip olarak tanımlandı. Orta riskli hastalar mikroskobik ekstratiroidal yayılma, servikal lenf nodu metastazları, vasküler invazyon veya agresif tümör histolojisi varlığı ile değerlendirilmiştir. Yüksek riskli hastalarda makroskopik ekstratiroidal yayılım, yetersiz tümör rezeksiyonu, uzak metastazlar veya uygun olmayan postoperatif serum Tg değerleri vardır.

Risk sınıflandırma sistemini değerlendiren farklı çalışmalar vardır. Tuttle RM ve ark. [[54]] total tiroidektomi ve RAI ablasyonundan sonra hastaları ATA Risk Kategorisine göre %78-91 düşük risk, %52-64 orta, 31-32 yüksek risk grubunda sınıflamıştır. Bu çalışmada, radyolojik veya klinik hastalık kanıtı olmaksızın stimüle edilmiş Tg <1 ng/mL olarak tanımlanmıştır.

Vaisman F ve ark. [[55]]ATA rekürrens riski modelinin RAI ablasyon tedavisi almayan, düşük ve orta riskli hastalarda uygulanabilirliğini değerlendirmiştir. 5 ila 10 yıl arasında değişen medyan takip süresi boyunca, RAI ablasyonu olmadan tiroid cerrahisi uygulanan ATA düşük riskli hastaların %1-2'sinden azında ve ATA orta riskli hastaların %8'inde yapısal hastalık nüksü tespit etmişlerdir.

Kalıcı hastalığın tanısı ATA başlangıç risk sınıflandırmasına göre değişir. ATA düşük riskli hastalardaki kalıcı hastalığın %70-80'i yapısal olarak tanımlanabilir hastalığı olmayan anormal serum Tg seviyeleri(Serum Tg>1) ile kendini gösterirken, orta riskli hastaların sadece %29-51'i ve ATA yüksek riskli hastaların %19-21'i sadece biyokimyasal anormallikler temelinde kalıcı hastalığa sahip olarak sınıflandırılır[[54]]. ATA risk düzeyi arttıkça yapısal kalıcı/tekrarlayan hastalığa sahip olma oranı artar. Bu nedenle, ATA düşük risk grubundaki hastalar, yapısal hastalık kalıcılığı veya nüksünden ziyade, yüksek izole tiroglobulinemi varlığının daha çok klinik öneme sahip olduğu ortaya konulmuştur.

Tüm boyutlardaki intratiroidal PTK'ler ATA düşük risk kategorisine dahiledilirken, yapısal hastalık nüksü riski, unifokal papiller mikrokarsinomlarda %1'den %2'ye, multifokal papiller mikrokarsinomlarda %4-6'ya, 2-4 cm intratiroidal PTK'de %5-6'ya ve >4 cm intratiroidal PTK'de %8-10'a kadar değişebilir[[56]].

Benzer şekilde, 2009 ATA risk sınıflandırma sisteminde loko-rejiyonel lenf nodu metastazı olan tüm DTK hastaları orta riskli olarak sınıflandırılırken, yapısal hastalık nüksü riski beşten az metastatik lenf nodu olan hastalarda %4 iken, tüm lenf nodu boyutları <0,2 ise %5'e kadar çıkabilmektedir. Beşten fazla lenf nodu tutulmuşsa %19, ondan fazla lenf nodu tutulursa %21'e, klinik olarak belirgin makroskopik lenf nodu metastazı varsa %22'ye(klinik N1), herhangi bir metastatik lenf nodu >3 cm ise %27-32'ye çıkabilmektedir[[57]]. Tümörün metastatik lenf nodu kapsül invazyonu yoluyla ektranodal yayılımının belirlenmesi, tekrarlayan/kalıcı hastalık riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir[[58]].

Tablo VI. Önerilen Değişikliklerle PTK 2009 ATA Risk Sınıflandırılması

ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (< 0.2 cm in largest dimension)^a Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or > 5 pathologic N1 with all involved lymph nodes < 3 cm in largest dimension^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a

(The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid, 2016; 10.1089/thy.2015.0020 [[20]]

Minör ekstratiroidal yayılımı(ATA orta risk), çevre dokulara büyük ekstratiroidal invazyonundan(ATA yüksek risk) klinik olarak ayırt etmek önemlidir. Minör ekstratiroidal yayılım(T3) ile ilişkili rekürrens riski %3 ile %9 arasında değişirken, makroskopik ekstratiroidal yayılımı(T4a) olan hastalarda rekürrens riski %23 ile %40 arasında değişmektedir[[59]].

Sadece kapsüler invazyon gösteren(vasküler invazyon görülmeyen) iyi diferansiye FTK'ler genellikle %0-7'lik nüks oranları ile mükemmel bir prognoza sahiptir ve düşük riskli tümörler olarak sınıflandırılabilir. Kapsüllü, minimal invaziv FTK'nin sadece küçük vasküler invazyonu (intrakapsüler damarlarla sınırlı az sayıda odak) yaklaşık %0-%5 gibi düşük bir nüks oranına sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalar, daha büyük ölçüde vasküler invazyonun(dörtten fazla vasküler invazyon odağı veya ekstrakapsüler vasküler invazyon varlığı), kapsüle sınırlı FTK'lerde bile daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, yeni tanımlanmış uzak metastazların gelişme

riski yaygın vasküler invazyon varlığında %30-55 kadar yükseldiğinden ATA yüksek riskli olduğunu kabul eder[[60]].

Papiller Tiroid Kanseri'nde çoğu çalışma, vasküler invazyonun daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Gardner ve ark.'nın çalışmasında vasküler invazyon varsa %16–20, vasküler invazyon olmadan %3–6 nüks oranları saptanmıştır ve bu sonuçlara göre vasküler invazyon varlığında nüks oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[[61]]. PTK'deki vasküler invazyon, uzak metastaz ve hastalığa özgü mortalite oranlarında daha yüksek artışla ile de ilişkilendirilmiştir.

BRAFV600E mutasyonu ile klinikopatolojik bazı risk faktörü arasında önemli bir etkileşim görüldü, öyle ki, lenf nodu metastazı uzak metastaz, AJCC evre IV ve tanı anında 45 yaştan büyük olma özellikleri BRAF mutasyonlu hastalarda vahşi tip BRAF'lı hastalara kıyasla daha yüksekmiş. Dokuz farklı ülkeden 2470 PTK hastasını içeren 14 yayının sistematik incelemesi ve metaanalizinde, BRAFV600E mutasyonu, BRAF vahşi tip mutasyonu görülen tümörlerden istatistiksel anlamlı olarak yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiş[[62]]. Bu metaanalizde yer alan çalışmalarda, BRAFV600E pozitif tümörlerde nüks riski %11 ile %40 arasında değişirken, BRAF vahşi tip tümörlerde nüks riski %2 ile %36 arasında değişmektedir. BRAFV600E mutasyonu, agresif histolojik fenotipler, lenf nodu metastazları ve ekstratiroidal yayılımın varlığı ile sıkı bir şekilde bağlantılı olduğundan, bu risk faktöründeki artışın BRAF mutasyonuna mı yoksa diğer kliniko-patolojik özelliklere mi bağlı olduğunu belirlemek zordur. BRAFV600E mutasyonunun varlığı, lenf nodu metastaz riskini arttığına dair yayınlar olsada primer tümördeki BRAFV600E mutasyon durumu, profilaktik santral boyun diseksiyonu kararını etkilememelidir.

2.7. DTK'lerinde Postoperatif Serum Tiroglobülin Takibi

Tiroglobülin, yalnızca tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoprotein molekülüdür. Bunlar tiroid foliküllerinde kolloid olarak depolanır, iyotlanır sonrasında tiroksin ve triiyodotironin'e indirgenir. Tüm süreç tiroid uyarıcı hormon(TSH) tarafından düzenlenir. İyot eksikliğinde; TSH, tiroid foliküler hücrelerini daha fazla Tg sentezlemesi için uyarır. Cinsiyet ve iyot alımının yanı sıra, ölçülen Tg seviyesi ayrıca Tg'ye karşı gelişen otoantikörler(Anti-Tg) ve sigara içiminden de etkilenir. Ölçülen serum Tg seviyeleri, kanda anti-Tg varlığı ile maskelenir. Anti-Tg, Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı, tiroid kanseri olan hastaların %20'sinde ve herhangi bir tiroid hastalığı olmayan normal popülasyonun %10'unda görülebilir[[8]].

Tiroglobülin; foliküler adenom, graves hastalığı, multinodüler guatr gibi benign tiroid patolojisinde de yükselebilir. Serum Tg düzeyi patolojinin tipinden çok tiroid kitlesi ile orantılıdır. Total tiroidektomi sonrası teorik olarak geride tiroid dokusu kalmadığı için Tg seviyesi sıfıra düşmesi beklenir. Serum Tg'nin yarılanma ömrü yaklaşık 28 ila 30 saattir ve en düşük konsantrasyonuna total tiroidektomiden 3 ila 4 hafta sonra ulaşması beklenir[[63]]. Bizlerde çalışmamızda postoperatif Tg serum örneğini hastaları ameliyat sonrası 1. ayda kontrole çağırarak aldık. Düşük konsantrasyonlar da bile total tiroidektomi sonrası kalıcı Tg varlığı, tiroid yatağında rezidüel tiroid dokusunun kaldığı yetersiz cerrahiye işaret eder. Hemitiroidektomiden sonra postoperatif Tg seviyesi teorik olarak preoperatif değerlerin %50'sine düşmelidir. Geride rezidü doku kalmadığından cerrah emin ise postoperatif kalıcı Tg varlığı persistan veya nüks tiroid kanseri varlığını işaret eder. Ancak Tg sağlıklı tiroid foliküler hücrelerinde de sentezlendiği için preoperatif Tg yüksekliği benign ya da malign hastalık ayırımı yapamaz o nedenle Tg bir kanser belirteci olarak kullanılmamalıdır. Ancak preoperatif dönemde >5000 gibi yüksek serum Tg değerleri metastatik tiroid kanseri varlığını işaret eder. Serum Tg değeri >1000 ölçüldüğünde de ön planda malignite düşünülmeli ve ileri araştırmalar yapılmalıdır[[8]].

Total tiroidektomi sonrası normal serum Tg değerleri tartışmalıdır. Pelttari H. ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada düşük nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermek için serum Tg eşik değerini <10 ng/mL olarak kullanmıştır[[64]]. Mourão G.F. ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada ise serum Tg eşik değeri Tg <1 ng/ml olarak kullanmıştır[[65]]. ATA 2015[[20]]. güncellemesinde ise total tiroidektomi +/- RAİ tedavisinden sonra, tedaviye tam yanıt, hastalığın yapısal veya fonksiyonel kanıtının yokluğunda TSH ile uyarılan Tg'nin(Anti Tg yokluğunda) <1 ng/mL olması olarak tanımlanmıştır.

Jayasekara J. ve ark. [[63]] 2019 yılında yaptığı çalışmada hastalar postoperatif serum Tg değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1, <1ng/ml; grup 2, 1-2ng/ml ve grup 3, >2 ng/ml olarak belirlendi. Tüm hastalara total tiroidektomi yapılmış, ATA risk sınıflamasına göre de hastalara postoperatif RAİ tedavisi kararı verilmiş. RAİ tedavisi verilen hastaların postop serum Tg ölçümü RAİ tedavisi öncesinde yapılmış. 2003 yılından önce total tiroidektomi yapılan hastalara terapötik SLND yapılmış olup; 2003 sonrası hastalara terapötik ve profilaktik SLND yapılmıştır. 1. Gruba 219 , 2. Gruba 55, 3. Gruba 228 hastada dahil edilmiş. 3 grup için yapısal nüks oranı sırasıyla %5, %0 ve %38 olarak bulunmuştur(P < .0001). 3 grup için hastalıksız sağkalım 5 yılda sırasıyla %83, %96 ve %49 ve 10 yılda %78, %96 ve %49 olarak ölçülmüştür(P < .0001). Çalışmada, başlangıçta postoperatif Tg > 1

ng/mL olan hastalarda %29'unda, yapısal hastalık kanıtı olmaksızın artan Tg > 1 ng/ml'ye sahip olmaya devam ettiği görülmüştür. Çalışmada, grup 1 ve 2 hastalarında, grup 3 hastalarına kıyasla yapısal hastalık progresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. İlginçtir ki çalışmada Grup 2'de yapısal nüks oranı Grup 1'den daha az bulunmuş. Bu bulgu, yapısal nüksü tahmin etmek için 1 ng/mL'lik bir Tg eşik değeri yerine 2 ng/mL'lik bir Tg eşik değeri kullanımının daha yüksek özgüllüğüne atfedilebilir. Bu çalışmadan çıkarılacak sonuç, erken postoperatif Tg, yapısal nüksün bağımsız bir öngörücüsüdür ve kanser nüksü riskini gösterir. Erken postoperatif serum Tg < 2 ng/mL, adjuvan tedaviyi yönlendirmek ve postoperatif erken dönem serum Tg'si düşük olan hastalarda sürveyans sıklığını belirlemek için bir sınır değer olarak kullanılabilir.

Tiroglobulin antikor prevalansı papiller tiroid kanserinde foliküler tiroid kanserine göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bu fenomen, altta yatan kronik lenfositik tiroidite(KLT) veya tiroid kanseri ile ilişkili lenfositik infiltrasyona bağlı olabilir. Woeber K. Ve ark. yapmış olduğu çalışmada Anti-Tg pozitif olan ve total tiroidektomi uygulanan DTK tanılı 42 hasta dahil edilmiştir. 30 hastanın patolojik incelemesinde KLT gözlenmiş olup ,12 hastada gözlenmemiştir. Kalıcı/tekrarlayan hastalık prevalansı, KLT'nin olmadığı Anti Tg+ hastalarda, KLT+'nin gözlendiği Anti Tg+ hastalara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur[[66]].

Serum Tg düzeyi izlenerek sadece ilk nüks değil sonraki nüksler de tespit edilebilir o nedenle serum Tg seviyesi her 6 ila 12 ayda bir ölçülmelidir. Ameliyat öncesi Tg seviyesi düşük veya normal olan hastalarda, tiroidektomi sonrası yüksek serum Tg görülmeyebilir. Bu nedenle Tg'yi tümör belirteci olarak kullanmadan önce nüks varlığında Tg'si yükselmeyecek hastaları tanımak gerekir. Bu ancak ameliyattan önceki serum Tg seviyesi biliniyorsa yapılabilir. Ameliyattan önce serum Tg'si normal veya düşük olanlar, hastalığın nüksetmesi durumunda serum Tg düzeyinde artış gözlenmez[[67]]. Bu, hastanın anti-Tg durumundan bağımsız olarak gerçekleşir. Bu grup hastalarda takip amacıyla Tg yerini alabilecek miRNA ekspresyon düzeyleri çalışılmaktadır. Çalışmamızda bu hasta gruplarında miRNA ekspresyon düzeylerinin takipte Tg yerine kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

2.8. miRNA'lar Hakkında Genel Bilgiler

MikroRNA'lar (miRNA'lar), RNA susturmada kılavuz moleküller olarak işlev gören küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Çoğu protein kodlayan transkriptleri hedefleyen miRNA'lar,

hayvanlarda neredeyse tüm gelişimsel ve patolojik süreçlerde yer alır. MiRNA'ların biyogenezi sıkı zamansal ve uzaysal kontrol altındadır ve düzensizlikleri insanda birçok hastalıkla, özellikle kanser ile ilişkilidir[[68]].

miRNA'lar ökaryotik organizmalarda, virüslerde ve prokaryotik hücrelerde bulunur. Konaktaki v-miRNA'lar olarak bilinen viral kaynaklı miRNA'lar, viral genlerin yanı sıra transkripsiyon sonrası gen düzenleyicileri olarak işlev görebilir. Ekspresyonları, enfekte olmuş hücrelerin ömrünü uzatabilir, bağışıklık yanıtlarından kaçınmalarını artırabilir ve litik enfeksiyona geçişi düzenleyebilir[[69][70]]. Prokaryotik hücrelerdeki miRNA'lar daha yeni ve bu nedenle keşfedilmemiş bir araştırma alanıdır.

miRNA'lar, protein kodlamayan düzenleyici genlerdir, evrimsel olarak korunur[[71]]. Olgun miRNA'lar, yaklaşık 21-23 nükleotit uzunluğunda kısa, tek iplikli RNA molekülleridir; bu, belirli hedef genlere özgüllük ve yeni gen hedeflerine doğru gelişmek üzere plastisite sağlar. RNA interferansı(RNAi) olarak bilinen bir mekanizma yoluyla, transkripsiyonel ve/veya transkripsiyon sonrası seviyede homolog hedef gen transkriptlerinin ekspresyonunu düzenlerler. Bulundukları yerde hem sitoplazmada hem de çekirdekte farklı mekanizmalarla hem baskılayarak hem de artırarak gen ekspresyonunu indükleyebilirler.

2.8.1. miRNA Biyogenezi

miRNA'ların biyogenezi, miRNA genleri olarak adlandırılan DNA dizilerinden veya sırasıyla sadece miRNA molekülleri veya birlikte polisistronik transkriptler olarak transkript edilen küme genlerinden başlar[[72][73]]. Alternatif olarak miRNA'lar, protein kodlayan genin bir intron veya çevrilmemiş bölgesi(UTR) içinde lokalize olur[[73]]. Biyogenезin kanonik ve non-kanonik olarak tanımlanan iki yolu vardır.

2.8.1.1. Kanonik miRNA Biyogenezi

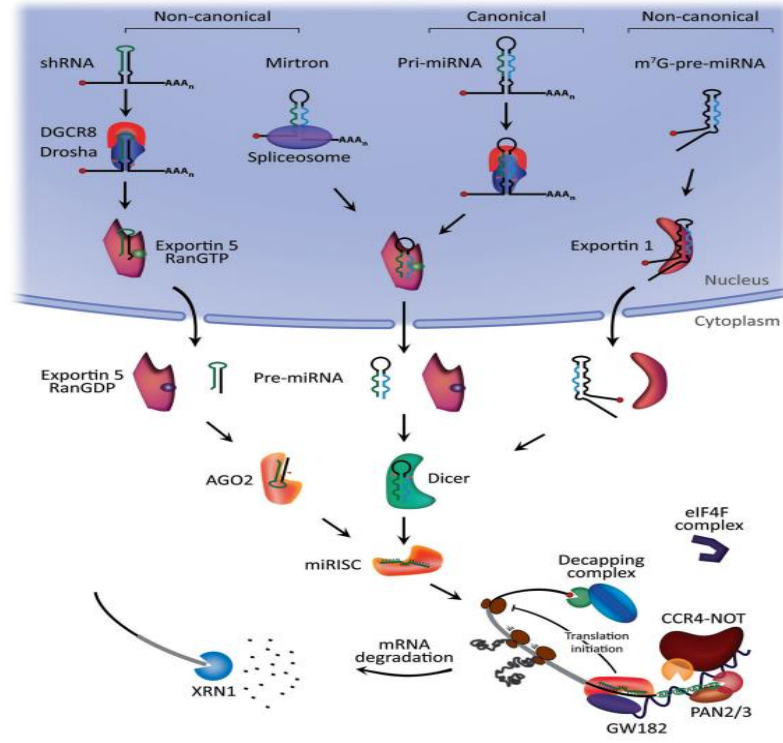
Kanonik biyogeneз yolu, miRNA'ların işlendiği baskın yoldur. Bu yolda, pri-miRNA'lar genlerinden kopyalanır ve daha sonra bir RNA bağlayıcı protein DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8((DGCR8) ve bir ribonükleaz III enzimi Drosha'dan oluşan mikroişlemci kompleksi tarafından pre-miRNA'lara işlenir[[74]]. DGCR8, bir N6-metiladenile edilmiş GGAC'yi ve pri-miRNA içindeki diğer motifleri tanıırken, Drosha, pri-miRNA'nın karakteristik hairpin yapısının tabanında pri-miRNA dupleksini böler[[75]]. Bu, pre-miRNA üzerinde 2 nt 3' çıkıntı oluşumu ile sonuçlanır[[76]]. Pre-miRNA'lar oluşturulduktan sonra, bir exportin 5 (XPO5)/RanGTP kompleksi ile sitoplazmaya ihraç edilirler ve daha sonra RNase III

endonükleaz Dicer tarafından işlenirler[[74][77]]. Bu işlem, terminal ilmiğin çıkarılmasıyla, matur bir miRNA dupleksinin oluşmasını sağlar[[78]]. miRNA zincirinin yönü, matur miRNA formunun adını belirler. 5p ipliği pre-miRNA hairpi'in 5' ucundan, 3p ipliği ise 3' ucundan kaynaklanır. Olgun miRNA dupleksinden üretilen her iki zincir de ATP'ye bağımlı bir şekilde Argonaute (AGO) protein ailesine(insanlarda AGO 1-4) yüklenir[[79]]. Herhangi bir miRNA için, AGO yüklü 5p veya 3p ipliğinin oranı, hücre tipine veya hücresel ortama bağılı olarak, eşit oranlardan ağırlıklı olarak birine veya diğerine kadar değişir[[80]]. 5p veya 3p ipliğinin seçimi, kısmen miRNA dupleksinin 5' uçlarındaki termodinamik stabiliteye veya nükleotid pozisyonu 1'deki 5' U'ya bağılıdır[[81]]. Genel olarak, daha düşük 5' stabiliteye veya 5' urasil'e sahip iplik, tercihen AGO'ya yüklenir ve kılavuz iplik olarak kabul edilir. Yüksüz iplik, tamamlayıcılık derecesine bağılı olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla klavuz iplikten çözülecek olan yolcu iplik olarak adlandırılır. Hiçbir uyumsuzluk içermeyen miRNA'nın yolcu iplikleri, AGO2 tarafından bölünür ve güçlü bir iplik çaprazlaşması üretebilen hücresel mekanizmalar tarafından bozunur. Aksi takdirde, merkezi uyumsuzluklara sahip miRNA dupleksleri veya AGO2 yüklü olmayan miRNA'lar pasif olarak çözülür ve bozulur[[68]].

2.8.1.2. Kanonik Olmayan miRNA Biyogenezi

Bugüne kadar, kanonik olmayan çok sayıda miRNA biyogenez yolları aydınlatılmıştır(Resim 2). Bu yollar, kanonik yola dahilolan proteinlerin, özellikle Drosha, Dicer, exportin 5 ve AGO2' nin farklı kombinasyonlarını kullanır. Genel olarak, kanonik olmayan miRNA biyogenezi, Drosha/DGCR8'den ve Dicer'den bağımsız yollar olarak gruplandırılabilir. Drosha/DGCR8 bağımsız yolağı tarafından üretilen pre-miRNA'lar Dicer substratlarına benzer. Bu tür pre-miRNA'lara, uç uca ekleme sırasında mRNA'nın intronlarından üretilen mirtronlar örnektir[[82][83]]. Başka bir örnek, 7-metilguanozin (m7G) başlıklı pre-miRNA'dır. Bu yeni oluşan RNA'lar, Drosha bölünmesine ihtiyaç duymadan exportin 1 aracılığıyla doğrudan sitoplazmaya aktarılır. Büyük olasılıkla m7G başlığı 5p ipliğinin Argonaute'ye yüklemesini önlediği için güçlü bir 3p ipliği sapması vardır[[84]]. Öte yandan, Dicer'den bağımsız miRNA'lar, Drosha tarafından endojen kısa hairpin RNA(shRNA) transkriptlerinden işlenir[[85]]. Bu pre-miRNA'lar, Dicer substratları olmak için yetersiz uzunlukta olduklarından sitoplazma içinde olgunlaşmalarını tamamlamak için AGO2'ye ihtiyaç duyarlar. Bu sayede tüm pre-miRNA'nın AGO2'ye

yüklenmesini ve 3p zincirinin AGO2'ye bağlı dilimlenmesine katkıda bulunur. 5p ipliğinin 3'-5' kırılması maturasyonlarını tamamlar[[86]].



Resim 2. miRNA Biyogenezi ve Aktivasyon Yolağı

O'Brien J. Ve ark. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne).2018; 9: 402.)[[87]].

2.8.2. miRNA ve Kanser

Tümörler, tümör hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına izin veren DNA değişiklikleri nedeniyle gelişir[[88]]. Tümör hücreleri, büyüme inhibitörlerine yanıt vermeme, programlanmış hücre ölümü mekanizmalarına direnme yeteneği kazanır. Bu nedenle, tümör hücreleri ölümsüz hale gelir ve metabolizmalarını sürekli büyüme, çoğalma adına daha avantajlı enerji mekanizmalarına kaydırırlar. Ayrıca, tümörler belirli bir boyutun ötesinde büyümek için; tümör hücrelerinin daha fazla oksijen, besin almasını ve metabolizma atıklarını daha verimli bir şekilde ortadan kaldırmasını sağlayacak olan anjiyogenez mekanizmalarını harekete geçirir. Anjiyogenez sayesinde, tümör hücreleri sadece çoğalmakla kalmaz, aynı zamanda bölgesel metastazlara yol açan çevre dokuları istila edebilirler. Ayrıca, tümörün başlaması ve ilerlemesi; inflamasyon süreçleri, tümör hücresinin bağışıklık sisteminden kaçma yeteneği kazanmasıyla desteklenir.

Bu karmaşık genetik hastalıkta kodlayan ve kodlamayan genler rol alır. miRNA'lar, gen düzenlemesindeki her yerde bulunan rolleri nedeniyle, farklılaşma, çoğalma, apoptoz gibi çeşitli biyolojik süreçlerde sağlıklı ve tümöral hücrelerde kritik düzenleyicilerdir[[89]].

Tümörlerdeki miRNA'ların aktivitesi, protein kodlayan genleri etkileyen kromozomal yeniden düzenlemeler, genomik amplifikasyonlar, delesyonlar, mutasyonlar, anormal transkripsiyonel kontrol, epigenetik değişikliklerin düzensizliği ve biyogenez mekanizmasındaki kusurlar gibi aynı değişiklikler tarafından düzenlenir. Tipik bir kromozomal yeniden düzenleme, özellikle hematolojik malignitelerde, promotör değişimi veya füzyon proteinleri olarak çevrilen kimerik genlerin yaratılması yoluyla tümör gelişimini ve ilerlemesini desteklediği bir kromozomal translokasyondur. Miyeloid/lenfoid lösemili(MLL), Akut Miyeloid Lösemi(AML) hastalarında gen yeniden düzenlenmesi, geniş ölçekli genom çapında mikrodizi analizi ile, seçilen 48 miRNA'dan 47'sinin arttığı gösterilmiştir[[90]]. Bu sonuç, MLL füzyon proteininin, miRNA genleri gibi aşağı akış hedeflerinin transkripsiyonunu desteklediğini göstermektedir.

p53, c-Myc, nükleer reseptörler ve RAS gibi farklı transkripsiyon faktörleri miRNA ekspresyonunu kontrol eder ve sıklıkla tümör oluşumu ile ilişkilidir. Örneğin, p53, tümör baskılayıcı aktivitesini güçlendirir ve aynı baskılayıcı işlevleri gösteren spesifik miRNA'ların ekspresyonunu da indükler. Pankreas kanseri hücrelerinde, p53, miR34a'yı doğrudan aktive ederek; gen ekspresyonunun yeniden programlanmasını indükler ve apoptozu artırır[[91]]. Aksine, RAS ailesinin üyeleri gibi tümör oluşumunu indükleyen onkogenik transkripsiyon faktörleri vardır. Sağlıklı kolonda yüksek oranda aynı birincil transkriptte birlikte eksprese edilen miR-143/miR-145, KRAS tarafından hedeflenen kolorektal kanserde önemli ölçüde azalır[[92]].

miRNA'daki düzensiz epigenetik değişiklikleri tümörler oluşumunu indükleyebilir. Pri-miRNA transkripsiyonunun aktivasyonu epigenetik kontrol altındadır, özellikle promotör ile ilişkili CpG ada metilasyonu ve histon modifikasyonu tarafından yönetilir. miR34a ve aynı ailenin diğer üyeleri, farklı kromozomlar üzerinde yer almalarına rağmen, hem solid hem de hematolojik tümörlerde hipermetilasyona uğramış izlendi[[93][94]]. Epigenetik ilaçların kullanımı aynı zamanda miRNA'nın epigenetik kontrolünü de gösterir. Örneğin, üçlü negatif meme kanseri hücre dizilerinde, bir DNA metiltransferaz inhibitörü(DNMT) olan epigallokateşin-3 gallat ile kombinasyon halinde bir histon deasetilaz inhibitörü olan

suberoilanolid hidroksamik asit ile yapılan epigenetik tedavinin, onkojenik miRNA 221/222'nin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir[[95]].

miRNA biyogenez adımlarının herhangi birinin düzensizliği, tümör büyümesine ve yayılmasına katkıda bulunabilir[[96]]. Mikroişlemci kompleksi'nde ileri evre servikal skuamöz hücreli karsinom ve berrak hücreli renal karsinom gibi farklı tümörlerde Drosha'da yukarı ve aşağı regülasyon izlendi[[97][98]]. Ayrıca, pre-miRNA eksportunda, Dicer ve Ago2 düzensizliği söz konusudur. XPO5'in mutasyonu, pre-miRNA eksport kusuruna sebep olarak çekirdekte birikmesine neden olur[[99]]. Invitro hayvan tiroid kanseri modelinde, onkojenik miR-146b-5p'nin Dicer'i hedefleyerek ekspresyonunu azalttığı ve miRNA biyosentezini aşağı regüle ettiği gösterilmiştir[[100]]. Dicer silme ve/veya ekspresyonunun azalması, tümör hücresinin büyümesini, göçünü, invazyonunu ve EMT'yi destekler. MiRNA olgunlaşmasının ve fonksiyonunun ana düzenleyicisi olan Ago2, miRNA'ların hedeflerini bastırarak hareket ettiği farklı tümörlerde aşırı eksprese edildi[[101][102]].

Ek olarak, tümör hücrelerinde nükleer miRNA'lar belgelenmiştir. Tümör başlangıcını, kendi kendine beslenmeyi, apoptozu, metastazı ve anjiyogenezi kontrol eden çeşitli tümör destekleyici/baskılayıcı genlerin transkripsiyonel düzenlenmesinde yer alırlar[[103]]. Örneğin, nükleer lokalize olan miR-215-5p, yüksek dereceli gliomalarda yukarı regüle edilir; tümör hücresi proliferasyonunu, göçünü, klon oluşumunu, destekler; hem promotöre hem de PCDH9 geni 3'UTR ucuna doğrudan bağlanarak apoptozu baskılar. Bu nedenle, PCDH9 gen ekspresyonu, gliomada transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası seviyelerde aşağı regüle edilecektir[[104]].

miRNA'ların tümörlerdeki temel rolü sadece hücre içi(sitoplazma ve nükleusta) değildir. Hücre dışı sıvılarda serbest dolaşan moleküller veya eksozomlar içine alınmış halde de izlendi. Bu hücre dışı moleküller, hücre-hücre iletişimiyle yakından ilgilidir. Alıcı hücreleri, özellikle de tümör mikroçevresindeki bağışıklık hücrelerini etkilemek için uzun mesafeler kat edebilir[[105][106]]. Dolaşımdaki miRNA'ların kalite ve miktarındaki değişiklikler, tümörün orijini, invazyonu, metastazı, anjiyogenezi, immün sistemden kaçışı, metabolize edilmesi ve kemoterapi direnci ve duyarlılığı ile ilişkilidir[[107][108]]. Dolaşan serbest miRNA'lar, salgı, apoptoz, iltihaplanma ve nekroz gibi hücresel süreçler sırasında Argonaute proteinleriyle ilişkili kompleksler olarak tüm hücre tiplerinden salınabilir. Örneğin, dil skuamöz hücreli karsinom hastalarının malign doku ve plazmasında, sağlam dil dokusu ve plazmaya kıyasla birçok miRNA'nın(miR-19a, miR-27b, miR-20a, miR-28-3p,

miR-200c, miR-151-3p, miR-223, and miR-20b) serbest ve eksozomlara bağlı olarak yukarı regüle olduğu mikroarray yöntemiyle gösterilmiştir[[109]]. Bizde çalışmamızda miRNA'ların ekstraselüler ortamda bulunma özelliğini kullanarak farklı hasta gruplarında plazmadaki seviyelerini ölçtük.

Özetle, tümörlerdeki miRNA'lar farklı yolakları etkileyerek onkogenik veya tümör baskılayıcı olarak işlev görürler. miRNA molekülleri özellikle kanserin erken teşhis, tedavi, prognoz ve rekürrensini farkedilmesinde; kanserli hücrelerdeki mevcudiyeti, ekspresyon düzeyindeki değişiklikler ve hedefledikleri mRNA moleküllerinin gösterilmesi ile önemli sonuçlar meydana çıkacağı açıktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz (KBB) ve Genel Cerrahi kliniğinde 2020-2022 yılları arasında tiroidektomi operasyonunu kabul eden 30 diferansiye tiroid kanseri ve 12 multinodüler guatr tanılı hasta ileriye dönük incelendi. KBB polikliniğine başvuran, yapılan muayane sonucunda tiroid hastalığı tanısı, aile öyküsü olmayan; kan tiroid fonksiyon testi(TFT) ölçümlerinde ötiroid 31 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Yapılan incelemeler sonrasında inoperable oldukları saptanan hastalar ile ön tanısı papiller tiroid kanseri olup nihai patoloji benign çıkan hastalar çalışmaya dahiledilmedi. Preoperatif patoloji tanısı benign sitoloji, foliküler neoplazi, TOS olarak saptanan, kalıcı patolojisi papiller veya foliküler tiroid kanseri olan hastalar çalışmaya dahiledildi. Çalışmaya alınan hastaların tamamının histopatolojik olarak doğrulanmış tanıları mevcuttur.

Polikliniğe başvuran hastaların(MNG+DTK) detaylı hikayeleri alındı, genel fizik muayeneleri ve rutin baş boyun muayeneleri yapıldı. Tüm hastalardan preoperatif İİAB alındı, hastalara operasyon öncesi poliklinik kontrollerinde ultrasonografi yapıldı. Ameliyattan bir gün önce de Tg, TFT, kalsiyum(Ca), fosfor(P) testleri istendi. Preoperatif diferansiye tiroid kanseri İİAB sonucu olan ve boyun lenf nodu metastazı saptanan hastalardan lenf nodundan Tg yıkama istendi. Operasyon sonrası kalıcı patolojisi diferansiye tiroid kanseri olarak raporlanan hastalardan Tg, anti tiroglobülin(Anti-Tg), serbest T4, TSH; kontrol boyun ultrasonografisi ve patoloji spesmeninden genetik mutasyon analizi istendi. Kalıcı patolojisi MNG olarak raporlanan hastalarda postoperatif Tg, TSH, serbest T4 istendi. Kontrol grubundan poliklinik ilk başvuralarında TSH, serbest T4 ve Tg ve miRNA çalışılması için hemogram tüpüne kan alındı, genetik laboratuvarında - 85 C de saklandı. DTK, MNG hastalarından ise operasyondan bir gün önce ve postoperatif 30. günde miRNA çalışılması için hemogram tüpüne kan alındı, alınan kan örnekleri genetik laboratuvarında - 85 C de saklandı.

Tüm hastalara yapılacak tedavi prensipleri anlatıldı, tedaviyi kabul eden hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Hastalardan cerrahi işlemin detaylı olarak anlatıldığı, cerrahi esnasında yada sonrasında olabilecek kalıcı yada geçici kord paralizisi, kalıcı yada geçici hipokalsemi, trakeotomi, kanama, enfeksiyon gibi riskleri içeren onam formu alındı. Hasta verileri ileriye

dönük olarak incelendi; hastaların yaşları, cinsiyetleri, İİAB sonuçları, operasyondan bir önce ve postoperatif 30. günde Tg, TFT değerleri ölçüldü. Lenf nodu Tg yıkama sonuçları, ameliyat sonrası anti Tg düzeyleri, patoloji sonuçları, RAI tedavileri, BRAF mutasyon sonuçları, hastanemizde yapılan operasyonları, postoperatif komplikasyonları kaydedildi. Hasta dosyalarından ulaşılamayan bilgilere ise hastalar kontrole çağrılarak veya telefon ile irtibat kurularak tamamlandı.

Hastaların cerrahi sonrası albumin, Ca ve P düzeylerine hastanede kaldığı süre boyunca bakılmış parametrelerde azalma olması durumunda replasman yapılmış ve parametrelerin bakılma sıklığı artırıldı. Aynı zamanda özellikle hipokalsemi açısından hastalar bilgilendirildi ve hastanın şüphelenmesi durumunda doktora bilgi vermesi istendi. Tüm hastalara postoperatif olarak videolarenoskopi yapıldı ve kord vokallerin hareket durumu değerlendirilip kaydedildi.

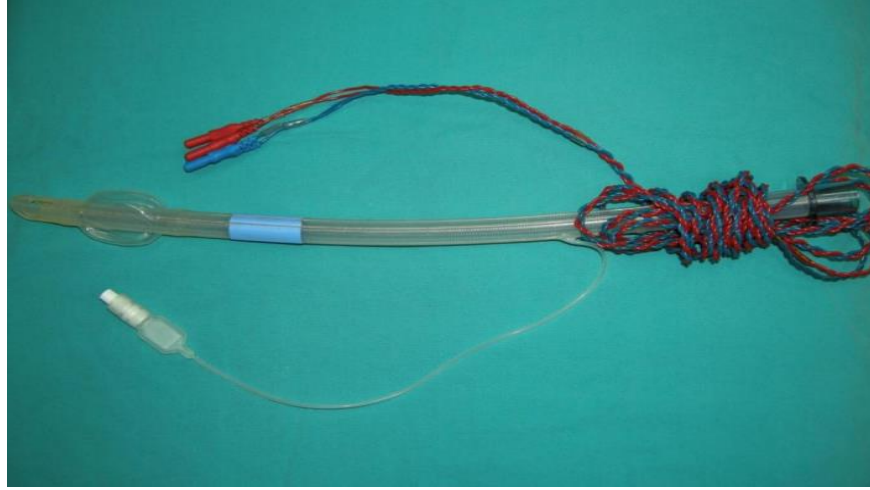
Cerrahi tedavi uygulanan hastalara ve kontrol grubuna dahil edilen bireylere çalışmaya katılacaklarına dair bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubundaki hastaları cerrahi sırasındaki lezyonların görünümüne ve patoloji sonuçlarına bakarak TNM sistemine göre (Tablo 5, Amerikan Ortak Kanser Komitesi,(American Joint Committee on Cancer; AJCC), 2016) evrelendirmeleri yapıldı, ATA risk sınıflamasına görede gruplara ayırdık.

3.2. Cerrahi Uygulama

Tüm hastalar değerlendirildikten sonra operasyon planlaması yapıldı ve sonrasında anestezi hazırlıkları tamamlandıktan sonra onam formu alındı.

Tüm hastalar TecnoCath sinir monitörü ile rekürren larengeal sinir monitörize edilerek opere edildi. Bu monitörü kullanabilmek için tüm hastalar iki adet sağ korda, iki adet sol korda gelecek şekilde üzerinde elektrodların bulunduğu 7.0-7.5 numaralı endotrakeal entübasyon tüpleri kullanılarak endotrakeal entübasyon yapıldı. Entübasyonun ardından 0 derece rijit endoskoplara ile entübasyon tüpünün elektrodlarının kordlara temas ettiği teyid edildi. (Şekil 4. ,Şekil 5. , Şekil 6.). Hastalar sinir monitörü ile opere edildiğinde anesteziye kas gevşetici gibi paralizi yapan ilaçlardan kaçınılması hatırlatıldı.



Şekil 4. Sinir monitörizasyonu için kullanılan elektrodlu orotrakeal entübasyon tüpü



Şekil 5. Sinir stimülatörünün intraoperatif kullanılan probu



Şekil 6. İntraoperatif olarak uyarılan sağ rekürren larengeal sinirden alınan Elektromiyografi (EMG) dalgaları

Hastalara boyun ekstansiyonda olacak şekilde pozisyon verildi, omuz altına yükselti konularak tiroid ekspozisyonu artırıldı. Masa 30 derece trendelenburg pozisyonuna getirildi. Sinir monitörü cerahın görebileceği şekilde hastanın baş tarafına yakın konuma konuldu. Boyanma ve uygun örtünmeyi takiben cerrahiye başlandı.

İnsizyon standart olarak kolye tipinde sternal çentikten 1-2 parmak süperiorda cilt pililerine paralel olarak Kocher insizyon yapıldı. İnsizyon büyüklüğü yapılacak olan cerrahi prosedüre göre revize edildi. Boyun diseksiyonu yapılacak hastalarda yarım veya bilateral apron insizyon kolye insizyonuna denk gelecek şekilde krikoid kartilaj alt sınırından 1-2 cm altından geçirildi.

Çalışmamızda opere ettiğimiz hastalarda tümör; insidental olarak saptanmış, 1cm'den küçük, kapsül invazyonu olmayan, genç kadın hasta, ekstratiroidal yayılım yok ise santral diseksiyon yapmadık. Preoperatif USG tetkiğinde santral lenf nodu tutulumu olan, peroperatif santral bölge palpasyonunda metastatik lenf nodu izlenen hastalarda santral lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Fonksiyonel lateral boyun diseksiyonu yapılacak her hastaya aynı taraf santral lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirildi.

Diferansiye Tiroid Kanseri için lateral boyun diseksiyonu(LBD) sınırları level 2a,2b,3,4 ve 5a'yı kapsamaktadır[108]. Bizde LBD uyguladığımız hastalarda aynı seviyeleri diseke ettik. DTK'lerinde selektif servikal lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir, çünkü yapılan selektif diseksiyonun surveyi arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır[108]. Yapılacak boyun diseksiyonuna karar verirken preoperatif USG de makroskopik malign tanılı lenf nodu olması halinde karar verilmelidir. Boyun diseksiyonu DTK'lerinde tiroidektomiye göre %50 oranında hipoparatiroidi riskini arttırmaktadır, aynı zamanda özellikle 11.kraniyal sinir başta olmak üzere aurikularis magnus, servikal plexus ve duktus torasikus yaralanmalarıda komplikasyon olarak görülebilmektedir[[44]].

BRAF gen mutasyonu varlığı lateral boyun metastazı için önemli bir risk faktörüken[[110]], 2009 ATA klavuzunda profilaktik boyun diseksiyonu kararı için tek başına yeterli olamayacağına karar verildi[[111]].

Hastalarda lateral boyun diseksiyonu kararı preoperatif yapılan USG görüntülemesinde malign görünümde lenf nodu izlendiğinde hastaya patolojik lenf nodundan İİAB ve lenf nodundan Tg yıkama yapıldı. Biopsi sonucunda malign sitoloji ve Tg>1 geldiği zaman hastaların cerrahi işlemine fonksiyonelboyun diseksiyonuda eklendi. Fonksiyonel boyun diseksiyonu (FBD) seviye II-III-IV-V yapıldı. Cerrahi insizyon tiroidektomi insizyonunun

devamı şeklinde olup mastoid tip bölgesine kadar uzatıldı. Diseke edilen bölgelerimiz ise seviye II, III, IV ve V'tir. Anatomik yapıları görerek tanıdık ve tek tek hepsini korumaya özen gösterdik. Submandibuler bezi diseksiyon materyaline dahil etmedik.

Operasyon sonunda sinir sitimülatorü ile elektromyografik olarak sinirin bütünlüğünün korunduğu ve çalışır durumda olduğu gösterildi. Sadece tiroidektomi yapıldı ise bir adet, boyun diseksiyonu yapıldı ise boyun ve tiroid lojuna birer adet negatif basınçlı dren konulup strep kaslar ve cilt sütüre edildi.

3.3. Postoperatif Takip

Hastalarımız operasyon sonrası ek bir problem oluşmadı ise servise kabul edildi. Rutin olarak antibiyotik, analjezik, mide koruyucu, tiroid hormon replasmanı, biyokimya ve tam kan takibi, videolaringoskopi uygulandı. Kan parametrelerindeki sonuçlara göre özellikle ilk 24-48 saat'de geçici hipokalsemi oluşabileceği için kan değerleri düşen hastalara Ca replasmanı yapıldı.

Hastaların postoperatif olarak 3 saat sonra oral alımı açıldı, ilk gün yumuşak ve sıvı gıda verildi. Santral ya da lateral boyun bölgesine dren konulan hastalara baskılı pansuman yapıldı ve ortalama 3 gün sonra dren 25 cc'nin altına gelince çekilerek baskılı pansumana devam edildi. Postoperatif geçici Ca düşüklüğü olan hastalar 48 saat sonunda replasman yapılmadığı takdirde düşük seyretmesi durumunda endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek gerekli medikal tedavileri düzenlendi.

Taburcu edildikten sonra hastalar 7 ve 30. günde poliklinik kontrolüne çağrıldı. Yedinci günde yara yeri muayanesi yapılarak hematoma, seroma, yara yeri enfeksiyonu olup olmadığı kontrol edildi. Hastalara 70 derece rijid endoskop ile vokal kord muayanesi yapılarak vokal kord hareketleri gözlemlendi. Sadece tiroidektomi yapılan hastalarda cilt intradermal kapatıldığı için sütür alınmamış olup boyun diseksiyonu da yapılan hastalarda cilt 4/0 keskin prolen sütür ile primer sütüre edildiği için sütürler alındı. Hastalar postoperatif 30. günde KBB polikliniğine kontrole çağrılarak hastalardan Tg, TFT ve ek olarak hemogram tüpüne kan örnekleri alındı. Hemogram tüpü tarafınca -85 derecede buzdolabına yerleştirildi.

Postoperatif tek taraflı kord paralizi sadece iki hastamızda izlendi. Bir hastamızda postoperatif 30. gün kontrolünde paralizinin geçtiği ve ek müdahaleye gereksinim olmadığı gözlemlendi. Diğer hastamızda ise tek taraflı kord paralizi kalıcı seyretmiş olup hastaya

medializasyon tiroplasti planlandı. Hiçbir hastamızda kalıcı hipokalsemi, geçici ya da kalıcı bilateral kord paralizi gelişmedi.

Tüm hastalar postoperatif 1. ayda Endokrinoloji ve Metabolizma Hatalıkları Bilim Dalı polikliniğine tiroid hormon replasman tedavisi ve RAİ tedavisinin kararlaştırılması için konsülte edildi. RAİ tedavisi kararı hastaların kalıcı patolojilerindeki tümör boyutu, patoloji alt tipi, vasküler invazyon varlığı, ekstratiroidal yayılım, makroskopik ya da mikroskopik multifokal lezyon varlığı ve santral/lateral lenf nodu metastazı sonuçlarına göre değerlendirilerek alındı.

3.4. miRNA Analizi

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında -85°C de donduruldu. Örnekler toplanırken 5 ayrı kapta yerleştirildi. Bir kapta preoperatif tiroid kanseri tanılı hastalar, ikinci kapta bu hastaların postoperatif kan örnekleri, üçüncü kapta MNG tanılı hastaların preoperatif kan örnekleri, dördüncü kapta postoperatif MNG kan örnekleri ve beşinci kapta kontrol grubu kan örnekleri yerleştirildi. Hemogram kan tüplerine boş barrkod yapıştırılarak hastaların adı soyadı ve kan alınma tarihleri yazıldı. Örnekler toplandıktan sonra çalışılacağı zaman çözündürüldü ve toplu olarak çalışıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensipleri doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya dahil edilecek olgulara ek bir işlem yapılmadı. Olgulardan rutin inceleme için toplanan venöz kan örnekleri kullanıldı. RNA izolasyonu, pre-amplifikasyon, sonrasında cDNA sentezi ve Real-Time PCR çalışması ihaleyi alan firmanın önerdiği cihazda Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. miRNA izolasyonu araştırmamızda olgulara ait venöz kan örneklerinden miRNA izolasyonu ticari olarak sağlandı miRNA izolasyon kiti kullanılarak yapıldı. cDNA sentezi cDNA sentezi için RT First Strand Kiti kullanıldı. Bir PCR tüpüne 8 µl RNA örneği, 2 µl GE(5XgDNA Elimination buffer) konularak PCR cihazına yüklendi. 42 0C da 5 dakika inkübe edildi. Başka bir PCR tüpünde 4 µl BC3(5XRT Buffer 3), 1 µl P2(Primer X External Control mix), 2 µl RE3(RT Enzyme Mix 3), 3 µl H2O den oluşan PCR kokteyli hazırlandı. PCR kokteyli ısı döngü cihazından çıkan PCR tüpüne eklendi ve PCR tüpü tekrar cihaza yüklendi. 42 oC da 15 dak, 95 oC da 5 dakika inkübe edildi. Elde edilen cDNA örnekleri dilue edildi.

Real-Time PCR Çalışmada miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 gen ekspresyonları Real-Time qPCR ile analiz edildi. Real-Time PCR Data Analiz Real-Time PCR data analizleride array data analizinde olduğu gibi on-line <http://www.sabiosciences.com/pcrarraydataanalysis.php> web sitesindeki yazılım kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 30'u DTK(%41,1) , 12 MNG(%16,4) tanılı ve 31'i(%42,5) kontrol grubu olmak üzere toplam 73 hasta dahiledildi. Çalışmamıza dahiledilen 30 DTK tanılı hastaların 22 tanesinin kadın(%73,3), 8 tanesinin erkek(%26,7) olduğu saptandı. MNG tanılı 12 hastanın 10'unun kadın(%83,3), 2'sinin erkek(%16,7); 31 kontrol grubu popülasyonun 14'nün kadın(%45,2), 17'sinin erkek(%54,8) cinsiyete sahip olduğu izlendi.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubundaki hastaların kalıcı patolojileri 8(%26,7) tanesinin papiller mikrokarsinom, 11(%36,7) tanesinin papiller karsinom kalsik tip, 6(%20) tanesinin papiller karsinom onkositik varyant, 3(%10) tanesinin papiller karsinom foliküler varyant olarak raporlandı. Foliküler karsinom tanılı(%6,7) 2 hastanında kalıcı patolojisi foliküler karsinom minimal invaziv tip olarak raporlandı.

Tablo VII. Kategorik değişkenlerin dağılımı

		N	%
Diferansiye Tiroid Kanseri	Papiller	28	93,3
	Foliküler	2	6,7
Papiller Tiroid Kanseri Alt Tipi	Foliküler	3	10,0
	Klasik Tip	11	36,7
	Mikrokarsinom	8	26,7
	Onkositik	6	20,0
	Foliküler Karsinom Minimal İnvaziv Tip	2	6,7
ATA Risk	Düşük Risk	15	50,0
	Orta Risk	10	33,3
	Yüksek Risk	5	16,7
Evre	Evre1	25	83,3
	Evre2	4	13,3
	Evre3	1	3,3
T	T1	24	80,0
	T2	3	10,0
	T3	2	6,7
	T4	1	3,3
N	N0	20	66,7
	N1	10	33,3
Anti-Tiroglobülin	Pozitif	6	23,1
	Negatif	20	76,9
BRAF	Pozitif	8	34,8
	Negatif	15	65,2
RAİ	Aldı	22	73,3
	Almadı	8	26,7
BD	Var	10	33,3
	Yok	20	66,7

Tablo VIII. Gruplara göre cinsiyet ve yaş grupları dağılımı

		DTK		MNG		Kontrol		X ²	P
		N	%	N	%	N	%		
Cinsiyet	Erkek	8	26,7	2	16,7	17	54,8	7,389	0,022
	Kadın	22	73,3	10	83,3	14	45,2		
Yaş grup	55 yaş altı	17	56,7	6	50	29	93,5	14,377	0,001
	55 yaş üstü	13	43,3	6	50	2	6,5		

Fisher's Exact test

Kontrol grubunda kadın/erkek oranı istatistiksel fark yaratmaması açısından orantılı olarak seçildi. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(Tablo 8) ($p<0,05$). Farkların hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan ikili eşleştirmelerde kontrol grubu, papiller ve MNG grubu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. DTK ve MNG grubunda kadın cinsiyet oranının belirgin yüksek olduğu gözlemlendi.

Diferansiye Tiroid Kanseri tanı hastalar 55 yaş sınırına göre ayrıldığında çoğunluğunun 55 yaş altı olduğu, MNG grubunda ise eşit sayıda olduğu izlendi. Kontrol grubunda <55 yaş hasta sayısının belirgin fazla olması venöz kan örneği vermeyi kabul eden hastaların rahat iletişim kurulacak hasta popülasyonundan oluşmasından kaynaklanmaktadır.

30 DTK tanısıyla tiroidektomi yapılan hastalardan kalıcı patolojileri 28'inin papiller tiroid kanseri(%93,3), 2'sinin ise foliküler tiroid kanseri(%6,7) patolojisi olarak raporlandı. 30 hastanın 28 tanesine preoperatif İİAB yapıldı, 2 hastaya graves hastalığı tanısıyla opere edildiği için biopsi gerekli görülmedi. 28 hastanın 16(%57,2)tanisinin İİAB sonucu malignite şüphesi (1 hurtle hücreli karsinom, 2 foliküler neoplazi, 13 tanesi ise papiller tiroid kanseri şüphesi) olarak raporlandı. 6(%21,4)tanisinin malign sitoloji(papiller tiroid kanseri), 2(%7,1) tanisinin foliküler neoplazi, 3(%10,7)tanisinin benign sitoloji, 1(%3,6) tanesinde tanısal olmayan sitoloji olarak geldi(Tablo 9).

Tablo IX. DTK Hastalarının İİAB Sitoloji Sonuçlarının Dağılımı

Sitolojik Tanı	Hasta Sayısı%
Malign Sitoloji	6(%21,4)
Malignite Şüphesi	16(%57,2)
Foliküler Neoplazi	2(%10,7)
Benign Sitoloji	3(%10,7)
Tanısal olmayan Sitoloji	1(3,6)

Diferansiye Tiroid Kanseri tanılı 1 hastaya(%3,3) lobektomi,19 hastaya(%63,4) sadece total tiroidektomi,1 hastaya(%3,3) total tiroidektomi ile birlikte tek taraflı santral boyun diseksiyonu, 9 hastaya(%30) total tiroidektomi ile lateral boyun diseksiyonu, yapıldı. Bu 9 hastanın 1'sine bilateral lateral boyun ve bilateral santral boyun diseksiyonu yapıldı. Tek taraflı boyun diseksiyonu yapılan 8 hastanın tamamına aynı taraf santral boyun diseksiyonu yapıldı. Tek taraflı boyun diseksiyonu yapılan bir hastaya modifiye radikal bir hastaya ise radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Operasyon öncesi USG'de ve operasyon sırasında muayenede santral bölgede metastatik lenf nodu olan hastalara santral bölge diseksiyonu yapıldı. Aynı zamanda operasyon öncesi USG'de servikal metastatik lenf nodu olan hastalara aynı taraf santral boyun diseksiyonunda yapıldı. Profilaktik santral boyun diseksiyonu son ATA rehberine uygun olarak önerilmedi[20].

Diferansiye Tiroid Kanseri tanılı hastaların 25'i Evre 1(83,3), 4'ü Evre 2(13,3), 1'i Evre 3(3,3) olarak sınıflandırıldı. 24 hasta T1(%80), 3 hasta T2(%10), 2 hasta T3(%6,7), 1 hasta T4(%3,3); 20 hasta N0(%66,7), 10 hasta N1(%33,3) olarak izlendi. Hiçbirinde uzak organ metastazı izlenmemiş olup tüm hastalar TNM sınıflamasına göre M0 olarak tespit edildi.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda olan 1 hastanın preoperatif İİAB benign sitoloji olarak raporlandığı ve sadece sol tiroid bezinde ≥ 4 cm'lik nodülü olduğu için hastaya sol lobektomi yapıldı. Hastanın kalıcı patolojisi mikropapiller tiroid ca olarak raporlandığı ve postoperatif kontrol usg' de sağ tiroid lobunda nodül izlenmediği için hastaya tamamlayıcı cerrahi yapılmadı. Hasta usg ile takip edilmemektedir. Preoperatif tiroid usg'sinde tek lobta <1 cm'lik nodülü olan ve İİAB sonucu malignite şüphesi gelen hastaya lobektomi ve gereklilik halinde tamamlayıcı cerrahi önerildi. Ancak hasta 2 kere operasyon riskini almak istemediği için hastaya tek seansta total tiroidektomi yapıldı.

Diferansiye Tiroid Kanseri tanılı 30 hasta ATA risk sınıflandırmasına göre katagorize edildiğinde 15'inin(%50) düşük risk, 10'unun(%33,3) orta risk, 5'inin(%16,7) ise yüksek risk sınıfına dahil olduğu izlendi. Düşük risk sınıfındaki 15 hastanın sadece 1'inde santral lenf nodu metastazı raporlandı. Orta risk sınıfındaki hastaların 1 tanesinde santral lenf nodu metastazı, 3 tanesinde tek taraflı servikal lenf nodu metastazı görüldü. Yüksek risk sınıfındaki 5 hastanın tamamında servikal lenf nodu metastazı gözlemlendi.

30 diferansiye tiroid kanseri hastamızın 26'sına serum Anti-Tg ölçümü yapıldı. 20 hasta'da negatif(%76,9), 6 hastada pozitif(%23,1) bulundu.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubundaki 30 hastanın 23'üne(76,7) Tıbbi Genetik A.B.D. tarafından mutasyon analizi yapıldı. PTK tanılı 6(%28,5) hastada BRAF gen mutasyonu pozitif, 14(%66,7) hastada ise negatif saptandı. BRAF gen mutasyonu pozitif olan PTK hastalarının 3'ünde servikal lenf nodu metastazı (N1b) gözlendi. Bu 3 hastanın 1'ine tek taraflı modifiye radikal, ikisine fonksiyonel boyun diseksiyonu yapıldı. BRAF gen mutasyonu negatif olan 14 PTK tanılı hastanın 5'inde(%35,8) servikal lenf nodu metastazı(N1b)(1 hastaya tek taraflı radikal boyun diseksiyonu yapıldı), 1'inde(%7,1) ise santral lenf nodu metastazı gelişti.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda servikal boyun diseksiyonu yapılan 9 hastada preoperatif tüm boyun USG'de şüpheli lenfnodu saptandı. 9 hastanın 7(%77,8)tanesinde identifiye edilen lenf nodundan USG eşliğinde biopsi alındı. Alınan 4 biopsi malignite şüphesi, 3 biopsi ise TOS olarak raporlandı. Biopsi yapılmayan 1 hastada da operasyon öncesi görüntülemelerde İJV invaze olan metastatik lenf nodu saptandığı için, diğer hastada ise USG'de malign lenf nodu olarak izlendiği için gerekli görülmedi. Malign sitoloji olarak İİAB raporlanan tüm lenf nodları metastatik lenf nodu olarak; TOS olarak raporlanan sitolojiden 2'si metastatik lenf nodu, 1'i reaktif lenf nodu olarak raporlandı.

Hastaların postoperatif RAİ ablasyon tedavisi kararı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D. tarafından verildi. Düşük risk sınıfındaki 15 hastanın 8'i(%53,3), orta risk sınıfındaki 10 hastanın 9'u(%90), yüksek risk sınıfındaki 5 hastanın tamamı(%100) postoperatif RAİ ablasyon tedavisi aldı. RAİ tedavisi kararı hastaların kalıcı patolojilerindeki tümör boyutu, patoloji alt tipi, vasküler invazyon varlığı, ekstratiroidal yayılım, makroskopik ya da mikroskopik multifokal lezyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve santral/lateral lenf nodu metastazı sonuçlarına göre değerlendirilerek alındı.

Papiller Tiroid Kanseri tanılı sol santral ve lateral boyun diseksiyonu yapılan(T1bN1b) bir hastamıza postoperatif RAİ tedavisi verilmesine karar verildi. RAİ tedavisi öncesi çekilen kontrol boyun USG'de sol paratrakeal şüpheli lenf nodu izlendi. Hastanın şüpheli lenf noduna yapılan Tg washout değeri 496,44 olarak, postoperatif 1.ay serum Tg değeri 16,89 olarak ölçüldü. Boyun USG ve lenf nodu Tg yıkama sonuçları rezidü metastatik lenfnodu varlığını gösterdiği için hastaya sol boyun eksplorasyonu operasyonu yapılarak şüpheli lenfnodu eksize edildi. 2 kere opere ettiğimiz hastamız dahil olmak üzere toplam 5 hastamızın postoperatif serum Tg değeri>10 olarak ölçüldü(62,71; 86,79; 67,32;86,9). Bu hastalardan 86,9 serum Tg değeri olana sol lobektomi yapıldığı için postoperatif yüksekliğin

Tablo X. Gruplara göre Tiroglobulin ve miRNA değerleri dağılımı

	DTK	MNG	Kontrol	X ² / Z	P
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
Preop Tiroglobülin	45,27 (0,14-5000)	181,9 (26,7-2117,5)	16,58 (0,14-54,72)	19,520	0,000
Postop Tiroglobülin	0,46 (0,14-86,9)	1,49 (0,14-8,59)		-0,468	0,640
Tiroglobülin fark (%)	97,78 (27,49-99,85)	99,47 (97,38-99,85)		-2,436	0,015
miRNA 146-5p preop	3,32 (1,22-13,91)	1,7 (0,29-3,91)	1,17 (0,06-13,37)	22,592	0,000
miRNA 146-5-p postop	0,37 (0,05-8,21)	0,9 (0,21-5,23)		-1,086	0,278
miRNA 146-5p fark (%)	82,92 (-100-98,95)	55,31 (-413,37-91,98)		-2,034	0,042
miRNA 25-3p preop	0,68 (0,31-5,69)	0,56 (0,38-8,96)	1,01 (0,17-2,02)	10,680	0,005
miRNA 25-3p postop	0,53 (0-2,2)	0,44 (0,07-4,39)		-0,251	0,802
miRNA 25-3p fark (%)	35,33 (-324,9-99,75)	41,43 (-545,61-98,69)		-0,487	0,626
miRNA 221 preop	0,55 (0,08-9,08)	0,6 (0,28-3,69)	1,47 (0,12-3,3)	3,754	0,153
miRNA 221 postop	0,21 (0,01-5,32)	0,12 (0,01-0,48)		-0,613	0,540
miRNA 221 fark (%)	72,07 (-700-97,88)	81,89 (9,87-99,47)		-0,974	0,330
miRNA 222 preop	0,64 (0,01-9,27)	1,28 (0,23-6,64)	1,33 (0,2-3,88)	3,792	0,150
miRNA 222 postop	0,37 (0,02-4,35)	0,12 (0,01-1,76)		-2,144	0,032
miRNA 222 fark (%)	23,16 (-12700-99,74)	90,78 (9,87-99,47)		-2,493	0,013

Kruskal Wallis H analizi, Mann Whitney U analizi

Gruplara göre tiroglobulin ve miRNA değerleri ortalama dağılımı incelendiğinde; preop tiroglobulin, tiroglobulin preop-postop farkı, preop miRNA146-5p, miRNA 146-5p preop-postop farkı, preop miRNA25-3p, miRNA 222 postop ve miRNA 222 preop-postop farkı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde; kontrol grubu olguların preop tiroglobulin değerleri, MNG grubu olguların preop tiroglobulin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu(Tablo 10) ($p<0,0167$).

Kontrol grubu olguların preop miRNA146-5p değerleri, papiller ve MNG grubu olguların miRNA 146-5p değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,0167$). DTK grubunda preop miRNA 25-3p değerleri, kontrol grubu olguların miRNA 25-3p değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,0167$).

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda preoperatif miRNA 146-5p MNG grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu($p=0.007$).

Tablo XI. DTK olgularında Tiroglobulin ve miRNA değerlerinde preop-postop değişimler

DTK	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Z	P
Preop Tiroglobülin	300,93±918,56	45,27 (0,14-5000)	-4,703	0,000
Postop Tiroglobülin	11,88±26,14	0,46 (0,14-86,9)		
miRNA 146-5p preop	3,95±3,13	3,32 (1,22-13,91)	-3,240	0,001
miRNA 146-5p postop	1,62±2,29	0,37 (0,05-8,21)		
miRNA 25-3p preop	0,91±0,95	0,68 (0,31-5,69)	-0,956	0,339
miRNA 25-3p postop	0,73±0,69	0,53 (0-2,2)		
miRNA 221 preop	1,51±2,4	0,55 (0,08-9,08)	-3,034	0,002
miRNA 221 postop	0,58±1,13	0,21 (0,01-5,32)		
miRNA 222 preop	1,62±2,56	0,64 (0,01-9,27)	-0,936	0,349
miRNA222 postop	0,88±1,1	0,37 (0,02-4,35)		

Wilcoxon Signed Ranks analizi

Diferansiye Tiroid Kanseri olgularında tiroglobulin, miRNA146-5p ve miRNA 221 değerlerindeki preop-postop değişimler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından preop-postop değişimler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo XII. MNG grubu olgularda Tiroglobulin ve miRNA değerlerinde preop-postop değişimler

MNG	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	Z	P
Preop Tiroglobülin	369,31±584,19	181,9 (26,7-2117,5)	-3,059	0,002
Postop Tiroglobülin	2,66±2,95	1,49 (0,14-8,59)		
miRNA 146-5p preop	1,76±0,97	1,7 (0,29-3,91)	-0,784	0,433
miRNA 146-5p postop	1,42±1,47	0,9 (0,21-5,23)		
miRNA 25-3p preop	1,37±2,42	0,56 (0,38-8,96)	0,000	1,000
miRNA 25-3p postop	1,04±1,34	0,44 (0,07-4,39)		
miRNA 221 preop	1,16±1,15	0,6 (0,28-3,69)	-3,059	0,002
miRNA 221 postop	0,19±0,17	0,12 (0,01-0,48)		
miRNA 222 preop	1,89±1,92	1,28 (0,23-6,64)	-3,059	0,002
miRNA 222 postop	0,29±0,48	0,12 (0,01-1,76)		

Wilcoxon Signed Ranks analizi

Multinodüler Guatr grubunda tiroglobulin, miRNA221 ve miRNA222 değerlerindeki preop-postop değişimler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından preop-postop değişimler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$).

Papiller kanser olgularında tiroglobulin ve miRNA değerleri dağılımı incelendiğinde sadece preop-postop tiroglobulin farkları açısından foliküler kanser türüne göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük azalma izlendi($p<0,05$).

Tablo XIII. DTK grubu olgularda ATA risk gruplarına göre postop miRNA değerleri dağılımı

	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	X ²	p
	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)	Median (Min.-Max.)		
miRNA 146-5p postop	0,41 (0,06-7,35)	0,34 (0,11-8,21)	0,13 (0,05-5,88)	0,538	0,764
miRNA 25-3p postop	0,29 (0-2,2)	0,9 (0,01-2,2)	0,12 (0,07-1,36)	3,407	0,182
miRNA 221 postop	0,21 (0,01-3,08)	0,17 (0,03-5,32)	0,21 (0,01-2,24)	0,193	0,908
miRNA 222 postop	0,25 (0,06-2,52)	0,43 (0,02-4,35)	0,84 (0,37-1,82)	2,688	0,261

Kruskal Wallis H analizi

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda ATA risk gruplarına göre miRNA değerleri dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo XIV. DTK grubunda ATA risk, evre gruplamaları ve Tiroglobulin değerleri ile miRNA ekspresyonları korelasyonu

	ATA Risk		EVRE		Preop Tiroglobülin		Postop Tiroglobülin		Tiroglobülin fark (%)	
	R	P	R	P	R	P	R	P	R	P
Evre	0,391	0,033	1,000							
miRNA146-5p preop	-0,002	0,990	0,206	0,275	0,075	0,695	0,528	0,003	-0,517	0,004
miRNA 146-5p postop	-0,122	0,521	0,074	0,699	0,337	0,069	0,102	0,592	0,220	0,253
miRNA 146-5p fark (%)	0,126	0,514	0,002	0,994	-0,155	0,423	-0,050	0,796	-0,216	0,259
miRNA 25-3p preop	-0,342	0,064	-0,173	0,359	-0,106	0,576	-0,076	0,689	0,076	0,694
miRNA 25-3p postop	0,054	0,779	-0,044	0,819	-0,059	0,759	-0,089	0,639	0,009	0,963
miRNA 25-3p fark (%)	-0,004	0,983	0,018	0,925	0,012	0,953	0,071	0,715	0,026	0,895
miRNA 221 preop	0,074	0,696	0,069	0,717	0,023	0,904	-0,166	0,379	0,191	0,321
miRNA 221 postop	-0,065	0,735	0,065	0,733	0,218	0,247	-0,051	0,787	0,190	0,324
miRNA 221 fark (%)	0,140	0,470	0,016	0,935	0,051	0,793	0,137	0,479	-0,144	0,458
miRNA 222 preop	-0,212	0,261	0,058	0,759	0,179	0,345	-0,121	0,523	0,211	0,272
miRNA 222 postop	0,294	0,115	0,295	0,113	0,109	0,567	0,067	0,726	-0,110	0,570
miRNA 222 fark (%)	-0,307	0,106	-0,086	0,659	0,118	0,542	0,013	0,945	0,096	0,619

Pearson ve Spearman's rho korelasyonları

Papiller Tiroid Kanseri olgularında BRAF pozitifliğine göre tiroglobulin ve miRNA değerleri dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda ATA risk, evre gruplamaları ve tiroglobulin değerleri ile miRNA ekspresyonları korelasyon analiz sonuçları incelendiğinde; ATA risk gruplaması ile evre gruplaması arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde(ATA risk sınıflaması arttıkça Evreninde artış gösterdiği); preop-postop tiroglobulin farkları arasında negatif yönde(evre ve ATA risk sınıflaması arttıkça pre-postop Tg farkının azaldığı), orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Aynı zamanda DTK grubunda RAI tedavisi alan hastalar karşılaştırıldığı zaman RAI alımıyla ATA risk gruplaması arasında pozitif yönde, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$). Ancak miRNA ekspresyonu ile RAI tedavisi arasında korelasyon gözlenmedi.

Tablo XV. Preop miRNA ölçüm sonuçlarının MNG tanısına göre DTK tanısı koyma güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları

	Criterion	Sensitivity	Specificity	AUC	P
miRNA 146-5P	$>2,635$	56,67	91,67	0,769	0,001
95% CI		37,4 - 74,5	61,5 - 99,8	0,614-0,885	
miRNA 221	$\leq 0,247$	36,67	100	0,583	0,344
95% CI		19,9 - 56,1	73,5 - 100,0	0,421-0,733	
miRNA 222	$\leq 0,185$	33,33	100	0,644	0,096
95% CI		17,3 - 52,8	73,5 - 100,0	0,482-0,786	
miRNA 25-3p	$>0,595$	73,33	58,33	0,592	0,394
95% CI		54,1 - 87,7	27,7 - 84,8	0,429-0,741	
Tiroglobülin	$\leq 17,5$	46,67	100	0,697	0,014
95% CI		28,3 - 65,7	73,5 - 100,0	0,536-0,829	

Preop miRNA ölçüm sonuçlarının MNG tanısına göre DTK tanısı koyma güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde; preop miRNA146-5p ve tiroglobulin ölçüm sonuçlarında bulunan cutoff noktalarına göre hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). İstatistik sonucunda preop miRNA146-5p DTK'yi MNG'ye göre tiroglobulinden daha başarılı tahmin ediyor.

Preop miRNA 25-3p, miRNA 221 ve miRNA 222 ölçüm sonuçlarına göre hesaplanan AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo XVI. DTK grubu olgularda preop ve postop miRNA146 değerlerinin yaş, evre, ATA risk, papiller alt tip, BRAF pozitifliği ve boyun diseksiyonuna göre dağılımı

	miRNA 146-5p preop				miRNA 146-5p postop			
	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	P	Ort.±SS	Median (Min.-Max.)	X ² / Z	P
Yaş grup								
55 yaş altı	3,5±2,99	3,31 (1,5-13,91)	-1,151	0,250	1,48±2,52	0,27 (0,06-8,21)	-0,732	0,464
55 yaş üstü	4,55±3,32	3,65 (1,22-12,8)			1,82±2,03	0,88 (0,05-5,88)		
EVRE								
Evre1	3,83±3,24	3,31 (1,22-13,91)	2,309	0,315	1,49±2,29	0,35 (0,06-8,21)	1,308	0,520
Evre2	3,57±1,74	3,26 (1,84-5,93)			2,85±2,39	2,73 (0,05-5,88)		
Evre3	8,56±	8,56 (8,56-8,56)			0,14±	0,14 (0,14-0,14)		
ATA Risk								
Düşük Risk	3,91±3,17	3,34 (1,5-13,91)	0,091	0,955	1,71±2,2	0,41 (0,06-7,35)	0,538	0,764
Orta Risk	4,14±3,72	2,96 (1,22-12,8)			1,43±2,53	0,34 (0,11-8,21)		
Yüksek Risk	3,72±2,07	3,65 (1,5-5,93)			1,74±2,54	0,13 (0,05-5,88)		
Papiller kanseri								
Foliküler Varyant	4,2±2,83	3,83 (1,57-7,2)	2,963	0,564	1,42±2,16	0,27 (0,07-3,91)	3,421	0,490
Papiller kanseri Klasik Tip	2,76±1,37	2 (1,5-5,69)			0,85±1,01	0,28 (0,06-2,79)		
Papiller kanseri Mikrokarsinom	4,18±4,13	3,09 (1,5-13,91)			1,68±2,83	0,25 (0,05-7,35)		
Papiller kanseri Onkositik Varyant	5,99±4,16	5,02 (1,22-12,8)			3,09±3,26	1,95 (0,14-8,21)		
Foliküler Karsinom Minimal İnvaziv Tip	3,12±0,37	3,12 (2,86-3,38)			1,6±1,87	1,6 (0,27-2,92)		
BD								
Var	3,88±2,37	3,48 (1,5-8,56)	-0,330	0,741	1,23±1,94	0,15 (0,05-5,88)	-1,144	0,253
Yok	3,99±3,5	3,1 (1,22-13,91)			1,82±2,47	0,52 (0,06-8,21)		

Kruskal Wallis H analizi, Mann Whitney U analizi

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda preop ve postop miRNA146-5p değerlerinin yaş, evre, ATA risk, papiller alt tip ve boyun diseksiyonuna göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda preop ve postop miRNA 221-222 değerlerinin yaş, evre, ATA risk, papiller alt tip ve boyun diseksiyonuna göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Anlamlı tek fark preop miRNA 25-3p'nin boyun diseksiyonu yapılan olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıdır($p=0,009$). miRNA 25-3p de de diğer kriterler ile istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubundaki hastalarda miRNA 146-5p,221,22,25-3p'de yaşa göre istatistiksel anlamlı değişim izlenmemiştir. Kontrol grubunda <55 yaş hasta popölasyonun belirgin fazla olması o nedenle istatistiksel yanlılık oluşturmadı.

Opere edilen DTK ve MNG grubundaki 42 hastanın 3 tanesinde operasyon sonrası vokal kord komplikasyonu gelişti. 3 hastanın 2'sinde kalıcı tek taraflı vokal kord paralizi izlendi. 2 hastayada postoperatif 6. Ayda medializasyon tiroplastisi cerrahisi uygulandı. Diğer 1 hastamızda ise operasyon sonra 1. ayda spontan iyileşme gösteren tek taraflı vokal kord parazisi gelişti. Hiçbir hastamız da kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu gelişmedi. DTK grubunda tek taraflı radikal boyun diseksiyonu ve modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan 2 hastamızda aksesuar sinirin sakrifiye edilmesine bağlı operasyon sonrası aynı taraflı omuz hareketlerinde kısıtlılık gelişti. Hastalar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'ne konsölte edildi.

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri tüm endokrin tümörlerinin %90'ından fazlasını oluştururken, tüm malignitelerin ise yaklaşık %2'sini oluşturur[[12]]. Tiroid kanserlerinin çoğu foliküler hücre kaynaklı iyi diferansiye tümörlerdir. Birleşik devletlerde yapılan bir çalışmada 53.856 hastanın %79'u papiller tiroid karsinomu, %13'ü foliküler karsinom, %3'ü hurthle hücreli karsinom olarak bulunmuş ve bu hastaların %6'sında aile de kanser hikayesi saptanmıştır[[112]]. Papiller tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitedir ve insidansı son on yılda artmaktadır[[113]]. Tiroid malignitelerinin %80'inden fazlasını da PTK oluşturmaktadır[[114]]. PTK'li hastaların çoğu için prognoz mükemmeldir ve 10 yıllık sağkalım oranları %90'nın üzerindedir. Bununla birlikte, hastaların %30 kadarında 10 yılda lokal veya uzak metastaz rekürrensi görülür. Bu nedenle, PTK'li hastaların yönetimindeki anahtar konulardan biri, tekrarlayan hastalıkla ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir[[113]].

Papiller Tiroid Karsinom'u daha çok kadınlarda görülen üçüncü ve dördüncü dekatlarda sıklığı artan prognozu iyi olan bir tiroid malignitesidir. Papiller tiroid kanseri lenfotropik bir hastalıktır ve intratiroidal, servikal lenf nodlarına erken yayılım gösterir.

Papiller Tiroid Kanseri'nin etiyolojisi çevresel, genetik ve hormonal faktörlerle ilişkilidir. PTK etiyolojisinde genotoksik risk faktör olarak radyasyon iyi belgelenmiştir. 1950'lerde büyümüş timus ve akne gibi cilt problemlerinin tedavisinde X-ışınlarının yaygın kullanımı, PTK insidansının artmasına katkıda bulunmuştur[[115]].

Çalışmamız da DTK tanılı hastalardan; 8 hastanın erkek (%26,7), kalan 22 hastanın kadın (%73,3) olduğu saptandı. Kadın erkek oranı ise 2.7/1 olarak tesbit edildi. Bu da literatürdeki diğer çalışmalar[[4][33][12]] ile uyumlu olarak kadın hasta oranının daha fazla olduğunu gösterir.

Hastalar yaşa göre 2017 yılında güncellenen AJCC diferansiye tiroid kanseri TNM evrelemesinde belirlenen 55 yaş sınırına göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda Qiu Z ve ark.[[116]] yaptığı çalışmayla benzer şekilde DTK hastalarında miRNA 146b ekspresyonunda yaşa göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$). Aynı zamanda çalışmamızda miRNA 221/222/25-5p ekspresyonlarında yaşa göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$).

Literatürlerde DTK grubundaki hastaların kalıcı patolojileri çalışmamızla uyumlu olarak en sık papiller karsinom klasik tip(11(%39,3) izlenmiştir[[4]]. Çalışmamızda literatürden farklı olarak 2. sıklıkta papiller mikrokarsinom(8(%28,6)), 3. sıklıkta papiller karsinom onkositik varyant(6(%21,4)), en az sıklıkta ise papiller karsinom foliküler varyant(3(%10,7)) izlenmiştir. Foliküler Karsinom tanılı 2 hastamızda kalıcı patoloji raporu foliküler karsinom minimal invaziv tip olarak sonuçlandı. Hastaları dahilettiğimiz zaman aralığında hurtle hücreli karsinom tanılı hastamız olmadığı için çalışmamıza dahiledilmedi.

Çalışmamızda hastalar rekürrens için yeterli süre takip edilmedi ancak aynı hasta grubu kliniğimizde 5 ve 10 yıllık sürelerde takip edilerek prospektif analizler yapılabilir. Bu sayede miRNA ve DTK prognostik belirteçleri arasındaki ilişkiye dair anlamlı sonuçlar alınabilir. Aynı zamanda tanı anında makroskopik servikal lenf nodu metastazı rekürrens riskini arttıran önemli risk faktörü olduğu için[[44]] makroskopik lenf nodu metastazı ile başvuran hastalar rekürrens açısından 10 yıllık takip edilmelidir.

Diferansiye Tiroid Kanseri'nde lenf nodu metastazı sıklıkla santral boyun kompartmanın(level 6-7) da olmaktadır[[44]]. Lateral servikal lenf nodu metastazıda santral kompartman ile ilişkilidir.

Diferansiye Tiroid Kanserler'i lateral lenf nodu bölgesinde level 1-5'e metastaz yapabilir. Ancak level 1 metastazı sıklığı oldukça azdır[[44]]. Sıklıkla level 2-5 posterolateral servikal lenf noduna metastaz yaptıkları için o bölgenin diseksiyonu yeterli olmaktadır.

Lenf nodu metastazı açısından DTK'lerde genç yaş ve erkek cinsiyet daha risklidir[[44]]. Santral ya da lateral lenf nodu metastazı olan 10 hastamızın 6'sı(%60) <55; 4'ü(%40)ise >55 yaş olarak izlendi. Literatürden farklı olarak lenfnodu metastazı olan hasta grubumuzun çoğunu kadın cinsiyet(%70) oluşturmaktadır.

2009 ATA rehberinde[[111]] BRAF gen mutasyonun tek başına lenfnodu diseksiyon kararı verilmesi için yetersiz olduğu kabul edildi. Çalışmamızda da lenfnodu metastazı(servikal+/- santral) olan 10 hastanın 6'sında(%60) mutasyon saptanmadı. 3'ünde(%30) BRAF ve 1(%10) tanesinde de PIK3CA ekspresyonu saptandı.

Diferansiye Tiroid Kanseri şüphesi olan tüm hastalara preoperatif tiroid ve lateral boyun USG yapılmalıdır. Özellikle kistik yapıda olan lenf noduna USG eşliğinde İİAB ve Tg yıkama önerilmektedir. Lenf nodu Tg yıkama hastada Anti-Tg pozitifliği varlığında bile güvenilir bir laboratuvar sonucudur[[20]]. Bizde hastalarımıza lateral boyun diseksiyonu

kararı vermeden önce USG, USG eşliğinde İİAB ve lenf nodunda Tg yıkama testlerini yaptık. Biopsi sonucu malignite şüphesi ve Tg yıkama>1 olarak sonuçlanan hastalarımıza lateral boyun diseksiyonu cerrahisi uyguladık. Ancak preoperatif tüm kriterleri karşılayan 1 hastamıza yapılan lateral boyun diseksiyonu sonucunda diseke edilen servikal lenf nodları reaktif sitoloji olarak raporlandı.

Lateral boyun diseksiyonu DTK'da USG veya biopsi ile kanıtlanmış makroskopik lenf nodu varlığında önerilmektedir. Profilaktik lateral lenf nodu diseksiyonunun hastalık sağkalımına etkisi gösterilmediği için hastanın boyun diseksiyonu gibi majör bir cerrahi operasyon komplikasyon risklerini alması gereksiz görülmüştür[[44]].

Servikal lenf nodu diseksiyonu için net kriterler varken profilaktik santral boyun diseksiyonu açısından 2015 ATA rehberinde öneriler bulunmaktadır[[20]]. Tiroidektomi operasyonu yapan Genel Cerrahi A.B.D. ve Kulak Burun Boğaz A.B.D arasında santral bölgeye yaklaşım farkı bulunmaktadır. Genel Cerrahlar DTK hastalarında profilaktik lenf nodu diseksiyonunu daha uygun bulmaktadırlar. Biz Kulak Burun Boğaz hekimleri olarak rekürren laringeal sinir hasarının hastanın postoperatif yaşam komfortunu nasıl etkileyeceğini bildiğimiz için profilaktik lenf nodu diseksiyonuna sıcak bakmamaktayız. Operasyon sırasında santral bölgenin inspeksiyonun ve palpasyonunun yapılarak diseksiyon kararı verilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Tiroglobülin, tiroid foliküler hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoprotein molekülüdür. Tiroid bezinin benign ve malign hastalıklarında yükselebilir. Benign ve malign doku ayırımı yapamayacağı için preoperatif tümör belirteci olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızda preoperatif serum tiroglobülin değeri MNG de istatistiksel anlamlı olarak DTK grubundan yüksek izlendi($p=0.048$). Tiroglobülin aynı zamanda DTK ve MNG gruplarında istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek gözlendi($p=0.043, 0.000$). Literatürdeki diğer çalışmalarda da preoperatif serum Tg değeri tiroid malign ya da benign sitoloji ayırımı yapamadığı, tüm tiroid patolojilerinde yükseldiği görülmüştür[[117][118][119]]. Serum tiroglobulin değeri, anti-Tg ve rezidüel normal tiroid dokusu varlığında özgüllüğü sınırlı olmasına rağmen, kalıcı/tekrarlayan tiroid kanserini saptamak için ana biyobelirteçtir[[117]]. Serum Tg değeri güvenilirliği, rezidü normal tiroid dokusu olan hastalarda önemli ölçüde azalır. Biz hekimler hastaları kalıcı veya tekrarlayan hastalık açısından izlemek için daha doğru tümör biyobelirteçlerine ihtiyaç duymaktayız. Çalışmamızı tasarlamaktaki ana hedefimizi bu arayış oluşturmaktadır. Hastalarımızın serum

Tg değerleri incelendiğinde DTK grubundaki hastalarımızın postoperatif serum Tg değeri preoperatif değerlere göre %97,78 azalmıştır. Hastalarımızda preop miRNA 146-5p serum değeri ile postoperatif serum Tg ile pozitif yönde korelasyon gözlendi(preoperatif miRNA 146-5p değeri yüksek olan hastalarda postoperatif tiroglobülin değeride yüksek bulundu). Postoperatif miRNA 146-5p ve diğer 4 miRNA preop/postop değerleriyle tiroglobülin arasında korelasyon gözlenmedi. Rosignolo F ve ark.[[120]] yaptığı çalışmada 44 PTK tanılı hastanın 20'si 30 günlük ve 1 ila 2 yıllık vizitlere çağırarak serum Tg seviyelerini ölçmüş. 3 vaka dışında tüm vakalarda dolaşımdaki miRNA 146a-5p ve miRNA 221-3p seviyeleriyle tirogloblinle tutarlıymış. 3 vakanın 1'inde negatif servikal ultrason bulguları ve 30. günde 0.17 ng/mL'den 1 yılda 0.95 ng/mL'ye yükselen serum Tg düzeylerinden oluşan belirsizlik vardı. Bu vakada RAI tedavisi operasyon sonrası verilmemiş. Normal sınırlarda görüntüleme verileriyle uyumlu olarak, miR-146a-5p ve miR 221-3p'nin serum seviyelerinde 1.yılda 30.güne göre düşüş izlenmiş. Diğer iki hastada postoperatif RAI tedavisi almayan ancak USG'de şpheki lenf nodu nüksü izlenen hastalarımış. Serum Tg seviyeleri 30.gün, 1 ve 2.yıl ölçümlerinde de 1 ng/mL eşik değerinin altında kaydedilmiş. miR-146a-5p ve miR-221-3p'nin şüpheli lenf noduyla ilşkili yükselen serum seviyeleri, yapısal hastalığın varlığı ile serum Tg değerine göre daha tutarlı bulunmuş. Biz de çalışmamıza dahilettiğimiz hastaları 1, 5, 10 yıllık takiplerini devam ettirerek nüks tanılarında miRNA ölçümlerinin spesifitesini ölçebiliriz.

Papiller Tiroid Kanseri hastalarında miRNA 146-5p ve miRNA 221 de operasyon sonrası serum değerlerinde belirgin azalma gözlendi($p=0.002,0.004$). Diğer 2 miRNA değerinde anlamlı bir azalma gözlenmedi.

Graham M. ve ark.[[121]] PTK ile benign tiroid patolojileri arasında miRNA ekspresyon düzeylerini karşılaştırmış. Serum rnekleri hastalar ameliyathane odasındaiken operasyon başlamadan hemen önce alınmış. PTK hastalarında benign sitoloji hastalarıyla karşılaştırıldığında miR-146a-5p'de istatistiksel olarak anlamlı down regülasyonu izlenmiş($p < 0.05$). miRNA-146a, bilinen bir tümör baskılayıcıdır ve aşağı regülasyonunun, tümör oluşumunu arttırdığı görülmektedir. Protein kinaz C epsilon ekspresyonunu ve Ras/Raf-1 sinyalleşmesini modüle ederek PTK'deki klasik NF- κ B sinyal iletim yolunda rol oynar. Kontrol ve benign sitoloji arasındaki miRNA farklılıkları, PTC ve kontrol arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlıymış($p < 0.05$). Ancak PTK ve benign sitoloji örneklerinde miRNA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiş($p > 0.05$). Bu

çalışmada ki en önemli kısıtlılık dahiledilen hasta örneklem büyüklüğünün az olması vurgulanmış(13 benign, 18 PTK ve 3 kontrol).

BRAF gen mutasyonu PTK'de lenf nodu metastazı, ileri evre, ekstratiroidal yayılım ve tümör rekürrensi ile ilişkilendirilmektedir. Bazı çalışmalar bu görüşü desteklerken bazıları karşı çıkmaktadır. Lee J. ve ark. [[113]] yapmış olduğu çalışmada miRNA-146b, BRAF mutasyonlu tümörlerde 35 kat farklı($p=.0025$) ekspresyon belirgin fark yaratırken, miR-221 ve miR-222 sırasıyla 6.5 kat($p=.005$) ve 13 kat aşırı($p=.012$) ekspresyon sergilemiştir. Chou ve ark. [[122]] yaptığı çalışmada ise BRAF mutasyonu pozitif PTK hastalarında miRNA 146b ekspresyonu daha yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise BRAF mutasyonu pozitif hastalarda miRNA 146-b, 221,222 ve 25-5p ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmemiştir. Sancini ve ark. yaptığı çalışmada da BRAF mutasyon varlığı ile hastalık progresyonu arasında ilişki bulunmamıştır[[123]].

Lee J. ve ark. [[113]] yapmış olduğu çalışmada larenjektomi sırasında eksize edilen normal tiroid dokusu grubundaki başlangıç seviyeleri ile karşılaştırıldığında, miR-221, miR-222 ve miR-146b seviyeleri preoperatif total tiroidektomi ile opere edilen PTK grubunda anlamlı derecede yükseldi($p=.011, p=.004, p=.001$). Operasyon sonrasında total tiroidektomi ile opere edilen PTK hastalarında miRNA 146-b, 221,222 ve 25-5p ekspresyonunda anlamlı bir düşüş izlendi($p=.017$). Bizim çalışmamız da da DTK grubunda preoperatif miRNA 146-5b ve 25-3p kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ekspresyon değerleri not edildi($p=0.000, 0.005$). Çalışmamızda preoperatif MNG ve DTK hastaları karşılaştırıldığında sadece miRNA 146-5b ekspresyonunda anlamlı fark bulundu($p=0.007$). Diğer miRNA gruplarında anlamlı fark bulunmadı. Lee J. ve ark. yapmış olduğu çalışmada miR-221, miR-222 veya miR-146b'nin ekspresyonu açısından operasyon öncesi PTK grubu ile ameliyat öncesi MNG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Aynı çalışmada total tiroidektomi sonrasında MNG grubunda da istatistiksel anlamlı olarak miRNA 146-b, 221,222 ekspresyonunda($p=.05, .016, .011$) azalma gözlemlendi[[113]]. Çalışmamız ve literatür temel alındığı zaman miRNA 221 ve 222'nin DTK spesifitesinin düşük olduğu o nedenle preoperatif tümör belirteci olarak kullanılamayacağını bizlere gösteriyor. Ancak miRNA 146-b için tümör belirteci olması açısından olumlu sonuçlar alınsada ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamız prospektif olup hastaların uzun dönem takipleri yapılmadığı için rekürrens açısından miRNA ekspresyonunun önemi araştırılamamıştır ancak Lee ve ark. [[113]] yaptığı çalışmada miR-222 ve miR-146b seviyelerinin, tekrarlayan PTK'da tekrarlamayan PTK hastalarına göre önemli ölçüde aşırı eksprese edildiğini doğrulamıştır.

Yang ve ark. [[124]] yaptığı çalışmada ek olarak, lenf nodu metastazı olan PTK grubunda, nodal metastaz olmayan PTK grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek miR-146b ekspresyonu gösterdi. miR-146'nın SMAD4 üzerinden migrasyon, invazyon, çoğalma ve hücre döngüsüne dahil olduğunu ortaya çıkardı. SMAD4, miR-146b-5p'nin potansiyel hedefi olan ve dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β) sinyal yolunun önemli bir üyesidir. miR-146b-5p'nin lusiferaz raportör tahlili yoluyla SMAD4 UTR'ye doğrudan bağlanması doğrulandı ve bu kilitli bir nükleik asit inhibitörü kullanarak miR-146b-5p'nin inhibisyonu ile izlendi. Beklendiği gibi, inhibisyon, insan PTK hücre dizilerinde önemli ölçüde artan SMAD4 gen ve protein seviyeleri ile sonuçlandı. Ayrıca, miR-146b-5p'nin inhibisyonu, TGF- β anti-proliferatif sinyale verilen hücresel yanıtı arttırarak hücre proliferasyonunun önemli ölçüde azalmasına yol açtı. Aksine, normal sıçan foliküler hücrelerinde miR-146b-5p'nin aşırı ekspresyonu, SMAD4 seviyelerini azalttı, TGF- β sinyal iletimini kesintiye uğrattı, TGF- β -aracılı hücre döngüsü durmasına direnç sağladı ve hücre proliferasyonunu önemli ölçüde arttırdı [[114]]. miRNA-146b aynı zamanda IRAK1 genini hedefleyerek PTK kanser hücre göçünü/istilasını artırıp epitelyal mezenkimal geçişi etkilemektedir. miR-146b IRAK1 ekspresyonunu baskılayarak PTC'de agresif tümör özelliklerini desteklemektedir [[123]]. Qiu Z ve ark. [[116]] yaptığı çalışmada da miRNA 146b ekspresyonu lenf nodu metastazı varlığı ile korele izlenmiştir. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak lenf nodu metastazı olan hastalarda preoperatif ve postoperatif miRNA 146-5p ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p>0.05$).

Literatürdeki çalışmalar DTK'lerin de miRNA 146,221/222 ekspresyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Az bir çalışmada miRNA 25-3p'nin tiroid kanseri ilişkisini incelemiştir. Zou X ve ark. [[125]] çalışmasında PTK grubunda sağlıklı hasta popülasyonuna göre istatistiksel anlamlı miRNA 25-3p ekspresyonu saptamış ($p<0.001$). Li M. ve ark. [[126]] çalışmasında da PTK hastalarında kontrol ve nodüler guatr hastalarına göre istatistiksel anlamlı yüksek miRNA 25-3p ekspresyonu izlenmiştir ($p<0.05$). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DTK grubunda preop miRNA 25-3p değerleri, kontrol grubu olguların miRNA 25-3p değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0,0167$). Mei Z ve ark. [[127]] miRNA 25-3p'nin tümörogenesis mekanizmasını araştırmış, miRNA 25-3p'nin

SOCS4'ün inhibisyonuna aracılık ederek tiroid kanser hücrelerinin göçünü, invazyonunu ve çoğalmasını destekleyebileceğini bildirdi. Çalışmamız da aynı zamanda lenf nodu metastazı olan DTK grubunda preoperatif miRNA 25-3p ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p=0.009$).

miRNA-221 ve miRNA-222 arasındaki benzer ekspresyonları, her ikisinin de X kromozomu üzerinde kümelenmesiyle açıklanabilir[[128][129]]. miRNA ekspresyonunu araştıran birçok PTK çalışması, klinikopatolojik özelliklerle miRNA 221/222'yi yukarı regüle olan en tutarlı miRNA'lar olarak tanımladı. You ve ark.[[130]] yaptığı çalışmada nodal metastazı olan PTK hastalarında yüksek serum miRNA-222 seviyesi, anlamlı bir korelasyona sahipti. Başka iki çalışmada da servikal lenf nodu metastazı ve ileri TNM evresi olan hastalarda miRNA-221 ve miRNA-222'nin artmış ekspresyonu bulundu[[131][132]]. Acibucu ve ark.[[133]] çalışmasında da kapsül invazyonu, vasküler invazyon ve nodal metastazı olan tiroid kanserli hastalarda, bu özelliklere sahip olmayan hastalara göre miR221 ile birlikte miR-222'nin daha yüksek ekspresyon seviyeleri tespit edildi. miRNA-221/miRNA-222'nin PTK'da ki onkojenik özelliğinin p27Kip1 proteini aracılığıyla neden olduğu izlenmiştir[[114]]. miRNA-221/miRNA-222'nin ekspresyonundaki artış p27Kip1 protein seviyelerinin azalmasına yol açarak tiroid papiller karsinom hücre hattında G1'den S fazına geçişi de arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca miRNA-221'in aşırı ekspresyonunun, tiroid kanseri hücrelerinin koloni oluşturma yeteneğini arttırarak kanser hücrelerinin hücre proliferasyonuna etki etmektedir[[128]]. Xiang D ve ark.[[132]] yaptığı çalışmada hepsinde santral ve/veya lateral lenf nodu metastazı olan PTK grubunda($p<.001$) ki hastaların miR-222 ekspresyonu, MNG grubundakilerden($p<.001$) önemli ölçüde yüksek izlenmiş. Ayrıca miR-222 ekspresyonu, lateral lenfnodu metastazı olanlarda santral nodal metastazı olanlara göre daha yüksek izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda miRNA 221/222 ekspresyonu nodal metastazı olan DTK hastalarında anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda preoperatif miRNA 25-3p ekspresyonu boyun diseksiyonu olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0.009$).

Çalışmamızdaki hastalar 2015 yılında revize edilen ATA tiroid kanseri klavuzuna göre düşük, orta veya yüksek nüks riskine sahip olarak sınıflandırıldı. DTK grubundaki hastalarda miRNA 146-5p, 221/222 ve 25-5p ekspresyonu ATA risk sınıflamasına göre korelasyon izlenmedi. Çalışmamızdan farklı olarak literatürde miR-222 ekspresyonu, ATA risk sınıflandırması ile korele olarak en çok yüksek risk grubunda, en az da düşük risk

grubunda ifade edilmiş($p<.001$)[[132]]. Bir başka çalışmada da miRNA 221-3p'nin ATA risk sınıflamasıyla korele olduğu saptanmış[[120]].

miRNA ekspresyonunun papiller tiroid kanseri patolojik alt gruplarında incelendiği zaman onkositik varyantta; mikropaapiller, foliküler ve klasik tipe göre daha yüksek olduğu tespit edildi; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi($p>0.05$). Papiller mikrokarsinom alt tipinde, klasik tip ile karşılaştırıldığı zaman daha yüksek ekspresyon değerleri elde edildi; ancak istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi($p>0.05$). Kanser Genom Atlas'ta sıralanan 466 tiroid kanseri örneğinin veri setlerinin analizinde miR-146b'nin ekspresyon seviyesinin klasik tip PTK'de foliküler tip PTK'den daha yüksek olduğunu gösterdi[[134]]. Bir başka çalışmada ise klasik ve foliküler varyant tiroid karsinomu ikili karşılaştırmalarında miRNA 146b-221-222 için anlamlı bir fark görülmemiş[[129]]. Literatür incelendiğinde papiller karsinom alt tiplerinde miRNA ekspresyon değerleri karşılaştırılmış olup üç çalışmada[[129][135][136]] BRAF mutasyon sıklığı değerlendirilmiştir. Üç çalışma da klasik papiller karsinom vakalarının sıklıkla BRAF mutasyonu pozitif olduğunu, oysa foliküler varyantların neredeyse her zaman BRAF mutasyonu negatif olduğunu göstermiş.

Operasyon öncesinde yapılan İİAB'leri DTK grubunda 3 hastamızda benign sitoloji, 3 hastamızda foliküler neoplazi, 1 hastamızda tanısal olmayan sitoloji olarak raporlandı. 2 hastamız Graves hastalığı nedeniyle opere edildiği için İİAB yapılmadı. TOS olarak gelen hastamızın kalıcı patolojisi foliküler karsinom, benign sitoloji olarak raporlanan 2 hastamızın papiller mikrokarsinom 1 hastamızın papiller karsinom, Graves tanılı 1 hastamızın papillermikrokarsinom 1 hastamızın papiller karsinom, foliküler neoplazi gelen 2 hastamızın papiller karsinom 1 hastamızın foliküler karsinom olarak sonuçları elde edildi. İİAB, tiroid neoplazilerinin ameliyat öncesi tanısında yararlı bir araç olabilir. Papiller karsinom tanısı koymada ki İİAB güvenilirliği %99'lara ulaşmıştır ancak foliküler neoplazi ve önemi belirsiz atipi açısından belirsizlikler devam etmektedir. Pallante ve ark.[[128]] yaptığı çalışmada 8 PTK ve benign tiroid nodülü olan hastanın preoperatif İİAB sitolojilerinde miRNA 221-222 ekspresyon değerleri karşılaştırılmış ve normal tiroid hücrelerine göre sekiz karsinom örneğinin yedisinde miRNA'ların daha yüksek ekspresyonu tespit etmişler; aynı zamanda miRNA-221 ve 222'nin benign ve foliküler adenomlarda aşırı eksprese edilmediği sonucunu da elde etmişler. Chen, Y.-T ve ark.[[129]] çalışmasında İİAB numulerinde, kalıcı patoloji spesmeninde gözlemlenen miR-146b'nin yüksek ekspresyonu ile benzer düzey elde edildi ve miRNA verimi bir vaka dışında hepsinde yeterli

bulunmuş. miRNA çalışmalarının artmasıyla ileride İİAB materyalinde ekspresyon değerlerine bakılarak benign/malign sitoloji ayırımı yapılabilecek.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda 2 tane foliküler karsinom tanılı hasta izlendi. Foliküler Karsinom(FK) hastalarında miRNA 146b-5p,221/222 ekspresyonunda postoperatif azalma izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$). FK hasta sayımızın yeterli olmamasından dolayı preoperatif ve postoperatif ekspresyon değerleri PTK hastaları ile karşılaştırılmadı. Chen, Y.-T ve ark.[[129]] kalıcı patolojide miRNA ekspresyonlarını çalışmış. Çalışmada miRNA 146b ekspresyonu FK hastalarını PTK ayırabilmiş($p<0.001$); foliküler adenom ve normal tiroid dokusundan ayıracak düzeyde izlenmemiş. Ancak miRNA 221-222 ekspresyonunun FK hastalarını PTK'dan, foliküler adenom ve normal tiroid dokusundan ayıramadığı gözlenmiş.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Adnan Menderes Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz A.B.D. ve Genal Cerrahi A.B.D 'da 2020 ve 2022 yılları arasında opere edilen 30 diferansiye tiroid kanseri, 12 MNG ve KBB polikliniğine aynı tarihler arasında başvuran 31 kontrol hastasının sonuçları prospektif olarak değerlendirildi

Bu çalışmada amaç, postoperatif takip sırasında kullanılmak üzere diferansiye tiroid kanseri biyobelirteçleri olarak geliştirilebilecek dolaşımdaki miRNA'ları belirlemektir. Hastalar postoperatif sadece 1.ayda kontrole çağrıldı. O nedenle prognoz açısından miRNA düzeylerinin ilişkisini belirlemek için çalışmamızda hastaların daha uzun takip edilmeleri gerekirdi.

Çalışmamızda hurtle hücreli tiroid kanseri(HHK) tanılı hasta bulunmamaktadır. Foliküler tiroid kanseri tanılı sadece 2 hastamız bulunmaktadır. HHK ve FK tanılı hastalar açısından çalışmamızda örneklem sayısında sınırlama izlenmektedir. DTK hastaları için yapılan istatistik analizlerde PTK hastalarının baskınlığı görülmüştür.

Diferansiye Tiroid Kanseri hastalarını MNG hastalarından ayırmada sadece preoperatif miRNA146-5p'nin istatistiksel anlamlı olduğu izlendi. Aynı zamanda yapılan ROC analizinde miRNA 146-5p'nin tiroglobulinden daha başarılı DTK ve MNG hastalarını ayırabildiği gözlemlendi. MiRNA 146-5p'nin preoperatif hasta serumlarında çalışılarak DTK ayırımında kullanılabileceğini önermekteyiz.

Diferansiye Tiroid Kanseri grubunda servikal lenf nodu metastazı olan hastalarda miRNA 25-3p'i istatistiksel anlamlı yüksek bulduk. Bu konudaki çalışmaların artmasıyla preoperatif serum miRNA 25-3p ölçümlerinin lenfnodu metastazı ilişkisinin netleşeceğini düşünmekteyiz.

Operasyon sonrası serum Tg değerlerinin nüks ve rezidü doku varlığını göstermekteki etkisi bilinmektedir; ancak preoperatif malign doku tanısında yetersiz kalmaktadır. Preoperatif serum Tg değerine bakılarak malign/benign ayırımının yapılamayacağı sonucuna vardık.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak miRNA ekspresyonları ile ATA risk sınıflaması, RAİ tedavi almış olmak, evre ile korelasyon olmadığı gözlenmiştir. miRNA'ların prognostik değerlerinin yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

BRAF pozitifliğinin ATA risk sınıflamasında risk düzeyini arttığı, literatürde kötü prognoz ve lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmasına rağmen biz çalışmamızda BRAF pozitifliğinin prognozu kötüleştirdiğini ve lenfovasküler invazyon riskini arttırmadığı sonucuna vardık. Aynı zamanda BRAF pozitifliği ile miRNA ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığını düşünüyoruz.

Operasyon sonrası serum Tg biyokimyasal incelenmesi tiroid kanseri nüksü için yaygın olarak kullanılmaktadır. Lobektomi yapılan ve anti-Tg pozitif olan hastalarda takipte güvenilirliği azalmaktadır. O nedenle tirodi hücresinde eksprese edilen miRNA 146-5p, 221,222 ve 25-3p tiroid malignitelerinde biyobelirteç olarak araştırılmaktadır. Özellikle miRNA 146-5p'nin DTK 'de ekspresyonunda artış olduğu literatürde sıkça izlenmiştir. Ekspresyon profili üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, miRNA'ların çoğunun DTK'deki kesin rolleri bilinmemektedir ve bu nedenle daha ileri araştırmalarla, dolaşımdaki miRNA'ların DTK alternatif biyobelirteçleri olarak geliştirilebileceği umulmaktadır.

ÖZET

miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 Diferansiye Tiroid Kanseri İçin , Birer Biyobelirteç Olabilir Mi?

Amaç: Bu çalışmanın amacı diferansiye tiroid kanserlerinde miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 biobelirteçlerinin tiroglobülinin yerine takiplerde kullanılabilecek güvenli markerlar olup olmadığı araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2020- Haziran 2022 yılları arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz (KBB) ve Genel Cerrahi kliniğine başvuran 53 olgu dahiledildi. Çalışmaya dahiledilen tüm olgulardan TSH, serbest T4, Tiroglobülin biyokimyasal testleri istendi. miRNA biyobelirteçleri incelenmesi için -85 derecede saklanacak hemogram tüpüne kan örneği alındı. Diferansiye tiroid kanseri ve multinodüler guatr hastalarından operasyondan 30 gün sonra aynı işlemler tekrarlandı. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahiledilen 30 DTK tanılı hastaların 22 tanesinin kadın(%73,3), 8 tanesinin erkek(%26,7); MNG tanılı 12 hastanın 10'unun kadın(%83,3), 2'sinin erkek(%16,7); 31 kontrol grubu olgusunun 14'nün kadın(%45,2), 17'sinin erkek(%54,8) cinsiyete sahip olduğu izlendi. Kontrol grubu olguların preop miRNA146-5p değerleri, papiller ve MNG grubu olguların miRNA 146-5p değerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu. DTK grubunda preoperatif miRNA 146-5p MNG grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu($p=0.007$). Preop miRNA ölçüm sonuçlarının MNG tanısına göre DTK tanısı koyma güçleri için yapılan ROC analizi sonuçları incelendiğinde; preop miRNA146-5p DTK'yı MNG'ye göre tiroglobulinden daha başarılı tahmin ettiği sonucuna vardık. Servikal lenf nodu metastazı olan DTK hastalarında preop miRNA 25-3p'nin anlamlı olarak yüksek eksprese edildiği izlendi. ATA risk sınıflaması, evre ve RAİ tedavisi alan DTK grubunda miRNA 145-5p,25-3p,221/222 ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: DTK hastalarını MNG hastalarından ayırmada sadece preoperatif miRNA146-5p'nin istatistiksel anlamlı olduğu izlendi. Aynı zamanda yapılan ROC analizinde miRNA 146-5p'nin tiroglobulinden daha başarılı DTK ve MNG hastalarını ayırabildiği gözlemlendi. MiRNA 146-5p'nin preoperatif hasta serumlarında çalışılarak DTK ayırımında kullanılabileceğini öneriyoruz.

DTK grubunda servikal lenf nodu metastazı olan hastalarda miRNA 25-3p ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu konudaki çalışmaların artmasıyla preoperatif serum miRNA 25-3p ölçümlerinin lenfnodu metastazı ilişkisinin netleşeceğini düşünmekteyiz. miRNA ekspresyonları ile ATA risk sınıflaması, RAI tedavi almış olmak, evre ile korelasyon olmadığı gözlemlendiği için, miRNA'ların prognostik değerlerinin yeterli olmadığını düşünüyoruz. Ekspresyon profili üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen, miRNA'ların çoğunun DTK'deki kesin rolleri bilinmemektedir ve bu nedenle daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222

ABSTRACT

Can miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 Be a Biomarker For Differential Thyroid Cancer?

Objective: The aim of this study is to investigate whether miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222 biomarkers in differentiated thyroid cancers are safe markers that can be used instead of thyroglobulin in follow-up.

Materials And Methods: The study included 53 cases who applied to Adnan Menderes University Medical Faculty Training and Research Hospital, Ear Nose Throat and General Surgery clinic between November 2020 and June 2022. TSH, T4, and thyroglobulin biochemical tests were requested from all subjects included in the study. For the examination of miRNA biomarkers, blood samples were taken into a hemogram tube to be stored at -85 degrees. The same procedures were repeated 30 days after the operation in patients with differentiated thyroid cancer and multinodular goiter. Differences between groups were evaluated statistically.

Results: Of the 30 patients diagnosed with DTC included in our study, 22 were female (73.3%), 8 were male (26.7%); Of 12 patients diagnosed with MNG, 10 were female (83.3%), 2 were male (16.7%); It was observed that 14 of the 31 control group cases were female (45.2%) and 17 were male (54.8%). The preop miRNA146-5p values of the control group cases were found to be significantly lower than the miRNA 146-5p values of the papillary and MNG groups. Preoperative miRNA 146-5p was found to be statistically significantly higher in the DTC group when compared to the MNG group ($p=0.007$). When the ROC analysis results of the preop miRNA measurement results for the power of DTC diagnosis according to the diagnosis of MNG are examined; It was observed that preop miRNA146-5p predicted DTC more successfully than thyroglobulin compared to MNG. It was observed that preop miRNA 25 3p was significantly overexpressed in DTC patients with cervical lymph node metastasis.

Conclusion: No significant difference was found in terms of ATA risk classification, stage and miRNA 145-5p,25-3p,221/222 expression levels in the DTC group receiving RAI treatment. It was observed that only preoperative miRNA146-5p was statistically significant in differentiating DTC patients from MNG patients. In the ROC analysis performed at the same time, it was observed that miRNA 146-5p was able to distinguish DTC and MNG patients more successfully than thyroglobulin. We suggest that miRNA 146-5p can be used to differentiate DTC by studying preoperative patient sera. miRNA 25-3p expression was found to be statistically significant in patients with cervical lymph node metastases in the DTC group. We think that the prognostic values of miRNAs are not sufficient, since there is no correlation between miRNA expressions and ATA risk classification, receiving RAI treatment, and stage. Although there are numerous studies on the expression profile, the precise roles of most miRNAs in DTC are unknown and further research is therefore needed.

Keywords: Papillary thyroid cancer, miRNA 146b-5p, 25-3p, 221, 222

KAYNAKLAR

1. M. Xing. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 12(2), 245–262 (2005).
2. Lin KL. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17:3294–3300.
3. Montgomery, W.W. Surgery of The Larynx, Trachea, Esophagus, and Neck. Larinks, Trakea, Özafagus ve Boyun Cerrahisi. Ç. Kaleli, Editor. 2004, Nobel Tıp Kitabevleri. p. 388-409.
4. Lee, K.J. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi, M. Önerci and H. Korkmaz, Editors. 2012. p. 603-641.
5. Wafae, N., M.C. Vieira, and A. Vorobieff, The recurrent laryngeal nerve in relation to the inferior constrictor muscle of the pharynx. *Laryngoscope*, 1991. 101(10): p. 1091-3.
6. Rustad, W.H., Revised anatomy of the recurrent laryngeal nerves: surgical importance, based on the dissection of 100 cadavers. *J Clin Endocrinol Metab*, 1954. 14(1): p. 87-96.
7. Nemiroff, P.M. and A.D. Katz, Extralaryngeal divisions of the recurrent laryngeal nerve. Surgical and clinical significance. *Am J Surg*, 1982. 144(4): p. 466-9.
8. Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem*. 2017 Feb 26; 8(1): 81–85.
9. Bartolazzi, A. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*, 2001. 357(9269): p. 1644-50.
10. Ermak, G. Restricted patterns of CD44 variant exon expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*, 1996. 56(5): p. 1037-42.
11. Hales, N.W. , G.A. Kreml, and J.E. Medina, Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol*, 2008. 29(2): p. 113-8.
12. Cummings, C.W. Cummings Otolaryngology-Head&Neck Surgery. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, C. Koç, Editor. 2017, Güneş Tıp Kitabevi. p: 2687-2723.

13. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1985; 313: pp. 428-436
14. Gharib H. Management of thyroid nodules: another look. *Thyroid Today* 1997; 20: pp. 1-11.
15. Leeper RD. Thyroid cancer. *Med Clin North Am* 1985; 69: pp. 1079-1096.
16. McHenry C, Smith M, Lawrence AM. Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of carcinoma. *Am Surg* 1988; 54: pp. 444-447.
17. Daniels GH. Thyroid nodules and nodular thyroids: a clinical overview. *Compr Ther* 1996; 22: pp. 239-250.
18. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. Brunicaardi FC Andersen DK Billiar TR. *Schwartz's principles of surgery*. 2014. McGraw-Hill Education New York, NY.
19. Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The diagnosis of malignant follicular neoplasms of the thyroid by needle biopsy. *Cancer* 1985; 55: pp. 2812-2817.
20. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC. 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: pp. 1-133.
21. Desforges JF, Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: pp. 553-559.
22. Baloch ZW, Sack MJ, Yu GH. Fine-needle aspiration of thyroid: an institutional experience. *Thyroid* 1998; 8: pp. 565-569.
23. Bisi H, De Camargo RYA, Filho AL. Role of fine-needle aspiration cytology in the management of thyroid nodules: review of experience with 1,925 cases. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: pp. 504-510.
24. Hamburger JI. Consistency of sequential needle biopsy findings for thyroid nodules. *Arch Intern Med* 1987; 147: pp. 97.
25. Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodules. *Endocrinologist* 1991; 1: pp. 194-202
26. McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB. Non-diagnostic fine needle aspiration biopsy: a dilemma in management of nodular thyroid disease. *Am Surg* 1993; 59: pp. 415-419.
27. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: pp. 282.

28. Suen K. Guidelines of The Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules: the Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: pp. 84-89.
29. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: pp. 425-437.
30. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: pp. 658-665.
31. 31-Shah JP, Loree TR, Dharker D. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992; 164: pp. 658-661.
32. Jossart GH, Clark OH. Well-differentiated thyroid cancer. *Curr Probl Surg* 1994; 31: pp. 944-1012.
33. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: pp. 2783-2795.
34. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184: pp. 541-553.
35. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME. Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors. *Am J Med* 1978; 64: pp. 243-252.
36. Breaux EP, Guillaumondegui OM. Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: how radical?. *Am J Surg* 1980; 140: pp. 514-517.
37. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: pp. 978-996.
38. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: pp. 251-261.
39. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1972; 124: pp. 468-472.
40. Rosai J. Papillary carcinoma. *Monogr Pathol* 1993; 35: pp. 138-165.
41. Livolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid: pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: pp. 426-434.

42. Degroot LJ, Kaplan EL, McCormick M. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: pp. 414-424.
43. Rossi RL, Nieroda C, Cady B. Malignancies of the thyroid gland: the Lahey clinic experience. *Surg Clin North Am* 1985; 65: pp. 211-230.
44. Stack, B.C. , Jr. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2012. 22(5): p. 501-8
45. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery*, 2010, 148:1100–1106.
46. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19: 60–67.
47. Uludağ M. Tiroit Kanserlerinde TNM EvrelemeSisteminin 8. Sürümünde Neler Değişti? KlinikPratiği Nasıl Etkileyecek? Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, Cilt: 51, Sayı: 4, 2017.
48. Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE. Papillary thyroid carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: pp. 171-196.
49. Prendiville S, Burman KD, Ringel MD. Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: pp. 352-357.
50. Carcangiu, M.L. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*, 1991. 68(9): p. 1944-53.
51. Lang, W. , H. Choritz, and H. Hundeshagen. Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol*, 1986. 10(4): p. 246-55.
52. Grant, C.S. Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hurthle cell carcinoma. Do they differ? *Surg Clin North Am*, 1995. 75(3): p. 395-403.
53. Patel, S.G. and J.P. Shah. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(4): p. 242-58; quiz 261-2, 264.
54. Tuttle RM, Tala H, Shah J. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*, 2010, 20:1341–1349

55. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael TR. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* , 2011, 75:112–119
56. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J*, 2012, 59:119–125
57. Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes to stratify the risk of recurrence. *World J Surg*, 2014, 38:858–862
58. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E. 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, 90:5723–5729
59. Riemann B, Kramer JA, Schmid KW. Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. Results of the MSDS trial. *Nuklearmedizin*, 2010, 49:79–84
60. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37:181–185
61. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126:309–312
62. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91:274–286
63. Jayasekara J. , Jonker P. ,Lin J.F. Early postoperative stimulated serum thyroglobulin quantifies risk of recurrence in papillary thyroid cancer. *Thyroid Volume 167, Issue 1, p40-45, 2020.*
64. Pelttari H. , Välimäki M.J. , Löyttyniemi E. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163: 757-763
65. Mourão G.F. , Rosario P.W. , Calsolari M.R. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23: 47-52

66. Woeber, K.A. The Significance of Thyroglobulin Antibodies in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrine practice*; 2016 Sep;22(9):1132-3
67. Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Lefort G. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 35-38.
68. Minju Ha, V Narry Kim. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014 Aug;15(8):509-24
69. Kincaid RP, Sullivan CS. Virus-Encoded microRNAs: An Overview and a Look to the Future. *PLoS Pathog* (2012) 8:e1003018. 10.1371/journal.ppat.1003018
70. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* (1993) 75:855–62.
71. Farazi TA, Juranek SA, Tuschl T. The growing catalog of small RNAs and their association with distinct Argonaute/Piwi family members. *Dev* (Cambridge England) (2008) 135:1201–14.
72. Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *J Cell Physiol* (2010) 222:540–5.
73. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res* (2004) 14:1902–10.
74. Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* (2004) 432:231–5.
75. Alarcon CR, Lee H, Goodarzi H, Halberg N, Tavazoie SF. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. *Nature* (2015) 519:482–5.
76. Han J, Lee Y, Yeom KH, Kim YK, Jin H, Kim VN. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes Dev.* (2004) 18:3016–27.
77. Okada C, Yamashita E, Lee SJ, Shibata S, Katahira J, Nakagawa A. A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. *Science* (2009) 326:1275–9.
78. Zhang H, Kolb FA, Jaskiewicz L, Westhof E, Filipowicz W. Single processing center models for human Dicer and bacterial RNase III. *Cell* (2004) 118:57–68.
79. Yoda M, Kawamata T, Paroo Z, Ye X, Iwasaki S, Liu Q. ATP-dependent human RISC assembly pathways. *Nat Struct Mol Biol.* (2010) 17:17–23.775
80. Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans.* (2014) 42:1135–40.

81. Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell* (2003) 115:209–16.
82. Ruby JG, Jan CH, Bartel DP. Intronic microRNA precursors that bypass Drosha processing. *Nature* (2007) 448:83–6.
83. Babiarz JE, Ruby JG, Wang Y, Bartel DP, Blelloch R. Mouse ES cells express endogenous shRNAs, siRNAs, and other Microprocessor-independent, Dicer-dependent small RNAs. *Genes Dev.* (2008) 22:2773–85.
84. Xie M, Li M, Vilborg A, Lee N, Shu MD, Yartseva V. Mammalian 5'-capped microRNA precursors that generate a single microRNA. *Cell* (2013) 155:1568–80.
85. Yang JS, Maurin T, Robine N, Rasmussen KD, Jeffrey KL, Chandwani R. Conserved vertebrate mir-451 provides a platform for Dicer-independent, Ago2-mediated microRNA biogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2010) 107:15163–8.
86. Cheloufi S, Dos Santos CO, Chong MMW, Hannon GJ. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature* (2010) 465:584–9.
87. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 402.
88. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* (2011) 144:646–74.
89. Ha T-Y. MicroRNAs in Human Diseases: From Autoimmune Diseases to Skin, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Immune Network* (2011) 11:227–.
90. Qu H, Zheng L, Pu J, Mei H, Xiang X, Zhao X. miRNA-558 promotes tumorigenesis and aggressiveness of neuroblastoma cells through activating the transcription of heparanase. *Hum Mol Genet* (2015) 24:2539–51.
91. Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* (2007) 26:745–52.
92. Pagliuca A, Valvo C, Fabrizi E, di Martino S, Biffoni M, Runci D. Analysis of the combined action of miR-143 and miR-145 on oncogenic pathways in colorectal cancer cells reveals a coordinate program of gene repression. *Oncogene* (2013) 32:4806–13.
93. Schmid G, Notaro S, Reimer D, Abdel-Azim S. Expression and promotor hypermethylation of miR-34a in the various histological subtypes of ovarian cancer. *BMC Cancer* (2016) 16:102.

94. Yang MY, Yu Y, Walsh WR, Yang JL. microRNA-34 family and treatment of cancers with mutant or wild-type p53 (Review). *Int J Oncol* (2011) 38:1189–95.
95. Lewis KA, Jordan HR, Tollefsbol TO. Effects of SAHA and EGCG on Growth Potentiation of Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cancers (Basel)* (2018) 11:23.
96. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory Mechanism of MicroRNA Expression in Cancer. *Int J Mol Sci* (2020) 21:1723.
97. Lee SS, Min H, Ha JY, Kim BH, Choi MS, Kim S. Dysregulation of the miRNA biogenesis components DICER1, DROSHA, DGCR8 and AGO2 in clear cell renal cell carcinoma in both a Korean cohort and the cancer genome atlas kidney clear cell carcinoma cohort. *Oncol Lett* (2019) 18:4337–45.
98. Muralidhar B, Winder D, Murray M, Palmer R, Barbosa-Morais N, Saini H. Functional evidence that Drosha overexpression in cervical squamous cell carcinoma affects cell phenotype and microRNA profiles. *J Pathol* (2011) 224:496–507.
99. Wu K, He J, Pu W, Peng Y. The Role of Exportin-5 in MicroRNA Biogenesis and Cancer. *Genomics Proteomics Bioinf* (2018) 16:120–6.
100. Ramirez-Moya J, Wert-Lamas L, Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Impaired microRNA processing by DICER1 downregulation endows thyroid cancer with increased aggressiveness. *Oncogene* (2019) 38:5486–99.
101. Casey MC, Prakash A, Holian E, McGuire A, Kalinina O, Shalaby A. Quantifying Argonaute 2 (Ago2) expression to stratify breast cancer. *BMC Cancer* (2019) 19:712.
102. Zhang Y, Wang B, Chen X, Li W, Dong P. AGO2 involves the malignant phenotypes and FAK/PI3K/AKT signaling pathway in hypopharyngeal-derived FaDu cells. *Oncotarget* (2017) 8:54735–46.
103. Liu H, Lei C, He Q, Pan Z, Xiao D, Tao Y. Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer. *Mol Cancer* (2018) 17:64.
104. Wang C, Chen Q, Li S, Li S, Zhao Z, Gao H. Dual inhibition of PCDH9 expression by miR-215-5p up-regulation in gliomas. *Oncotarget* (2017) 8:10287–97.
105. Gong J, Jaiswal R, Mathys JM, Combes V, Grau GE, Bebawy M. Microparticles and their emerging role in cancer multidrug resistance. *Cancer Treat Rev* (2012) 38:226–34.
106. Lasser C. Exosomal RNA as biomarkers and the therapeutic potential of exosome vectors. *Expert Opin Biol Ther* (2012) 12 Suppl 1:S189–97.
107. Cui M, Wang H, Yao X, Zhang D, Xie Y, Cui R. Circulating MicroRNAs in Cancer: Potential and Challenge. *Front Genet* (2019) 10:626.

108. Wang H, Peng R, Wang J, Qin Z, Xue L. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. *Clin Epigenet* (2018) 10:59.
109. Rabinowits G, Bowden M, Flores LM, Verselis S, Vergara V, Jo VY. Comparative Analysis of MicroRNA Expression among Benign and Malignant Tongue Tissue and Plasma of Patients with Tongue Cancer. *Front Oncol* (2017) 7:191.
110. Xing M., Westra W.H., Tufano R.P. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 12, 1 December 2005, Pages 6373–6379
111. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Nov;19(11):1167-214
112. Hundahl, S.A. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer*, 1998. 83(12): p. 2638-48.
113. Lee J. , Zhao J. , Clifton-Bligh R. MicroRNA-222 and MicroRNA-146b Are Tissue and Circulating Biomarkers of Recurrent Papillary Thyroid Cancer. *Cancer*, 2013 Dec 15;119(24):4358-65.
114. Mutalib N. , Yusof A. MicroRNAs and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(1):25-35.
115. Lloyd, R. V. , Buehler, D. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. *Head and Neck Pathology*, (2011) 5(1), 51–56.
116. Qiu Z, Li H, Wang J. , Sun C. miR-146a and miR-146b in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 38: 2735-2740, 2017.
117. Guarino E, Tarantini B, Pilli T. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2005 Sep;15(9):1041-5
118. Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie*. 1999 May;81(5):463-7.
119. Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME. Plasma thyroglobulin in detecting thyroid carcinoma after childhood head and neck irradiation. *Ann Intern Med*. 1977 Jan;86(1):29-34.
120. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc*. 2017 Jan 12;1(1):3-13.

121. Graham M., Hart R. , Douglas S. Serum microRNA profiling to distinguish papillary thyroid cancer from benign thyroid masses. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 44(1): 33.
122. Chou C-K, Chen R-F, Chou F-F. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) mutation. *Thyroid.* 2010;20:489-494.
123. Chou CK, Liu RT, Kang HY. MicroRNA-146b: a novel biomarker and therapeutic target for human papillary thyroid cancer. *Int J Mol Sci* (2017) 18:636.
124. Yang Z, Yuan Z, Fan Y. Integrated analyses of microRNA and mRNA expression profiles in aggressive papillary thyroid carcinoma. *Mol Med Rep*, 2013, 8, 1353-8.
125. Zou X, Gao F, Wang ZY. A three-microRNA panel in serum as novel biomarker for papillary thyroid carcinoma diagnosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(21):2543-2551.
126. Li M, Song Q, Li H, Lou Y, Wang L. Correction: Circulating miR-25-3p and miR-451a May Be Potential Biomarkers for the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135549. Published 2015 Aug 12.
127. Mei Z, Chen S, Chen C. Interleukin-23 Facilitates Thyroid Cancer Cell Migration and Invasion by Inhibiting SOCS4 Expression via MicroRNA-25. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139456. Published 2015 Oct 5.
128. Pallante P, Visone R, Ferracin M. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13- 497-508.
129. Chen, Y.-T. Kitabayashi, N.; Zhou, X.K.; Fahey, T.J.; Scognamiglio, T. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Mod. Pathol.* 2008, 21, 1139–1146.
130. Yu S, Liu Y, Wang J. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97, 2084-92.
131. Sun Y, Yu S, Liu Y. Expression of miRNAs in papillary thyroid carcinomas is associated with BRAF mutation and clinicopathological features in Chinese patients. *Int J Endocrinol*, 2013, 128735.
132. Xiang, D. ,Tian, B. , Yang, T. , Li Z. miR-222 expression is correlated with the ATA risk stratifications in papillary thyroid carcinomas. *Medicine* 2019, 98, e16050.
133. Acibucu F, Dokmetas HS, Tutar Y. Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122, 137-43.

134. Stokowy, T. , Gawel, D. , Wojtas, B. Differences in miRNA and mRNA profile of papillary thyroid cancer variants. *Int. J. Endocrinol.* 2016, 2016, 1427042.
135. Adeniran AJ, Zhu ZW, Gandhi M. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:216–222.
136. Scognamiglio T, Kao J, Chen YT. BRAF mutation frequency in papillary thyroid carcinoma with mixed papillary-follicular patterns [Abstract]. *Mod Pathol* 2006;19:98A.

