

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE PREOPERATİF İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİNDE BRAF^{V600E} POZİTİFLİĞİNİN NÜKS VE
KÖTÜ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. SELMAN ALKAN
UZMANLIK TEZİ

KONYA-2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE PREOPERATİF İNCE İĞNE
ASPIRASYON BİYOPSİSİNDE BRAF^{V600E} POZİTİFLİĞİNİN NÜKS VE
KÖTÜ PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

DR. SELMAN ALKAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. FARUK AKSOY

KONYA-2019

ÖZET

PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE PREOPERATİF İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİNDE BRAF^{V600E} POZİTİFLİĞİNİN NÜKS VE KÖTÜ PROGNOZLA İLİŞKİSİ

DR. SELMAN ALKAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2019

Amaç: Papiller tiroid kanserlerinde cerrahi sonrası oluşan nükslerde BRAF^{V600E} pozitifliğinin preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsilerinden tespit edilebilmesi ve bu pozitifliğin nüksü etkileyen diğer faktörlerle beraber nüks ile ilişkisini ortaya koymak.

Yöntem: Papiller tiroid kanseri nedeni ile daha önce ameliyat edilmiş ve nüks gelişmiş olan hastaların ameliyat öncesi yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi preparatları temin edildi. Bu preparatlar üzerinden kanserli bölge işaretlendi ve işaretli alanlardaki hücrelerden DNA izole edildi. İzole edilen DNA üzerinde pyrosequence dizi analizi yöntemi ile BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı araştırıldı. Hastaların papiller tiroid kanseri açısından diğer prognostik kriterleri de kayıt altına alınarak BRAF^{V600E} mutasyonu ile ilişkileri istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Papiller tiroid kanserlerinde nüks nedeni ile ameliyat edilen hastalarda tüm çalışma grubunda BRAF^{V600E} pozitifliği oranı %70,8 olarak bulunmuştur. Ayrıca kapsül invazyonu, yumuşak doku invazyonu, evresi, nüks zamanı ve lenf nodu metastazı ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Sonuç: BRAF^{V600E} mutasyonu ile papiller tiroid kanserlerindeki bazı kötü prognostik kriterler arasında pozitif ilişki gösterilmiş olmasına rağmen bu konuda karşılaştırmalı geniş seriler ile yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Anahtar Kelimeler: BRAF, Tiroid kanser, Papiller, Nüks, Biyopsi, İnce-İğne

ABSTRACT
**RELATION OF BRAF^{V600E} POSITIVE TO RECURRENCE AND POOR
PROGNOSIS IN PREOPERATIVE FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY
OF PAPILLARY THYROID CANCER**

DR. SELMAN ALKAN

THE MASTER THESIS

KONYA – 2019

Objectives: To be able to detect BRAF^{V600E} positivity in preoperative fine needle aspiration biopsies in recurrent papillary thyroid cancers and to determine the relationship between this positivity and recurrence with other factors affecting recurrence.

Methods: Fine needle aspiration biopsy preparations of patients with recurrent papillary thyroid cancer were obtained. From these preparations, the cancerous region was marked by the pathologist and the DNA was isolated from the cells in the labeled areas. The presence of BRAF^{V600E} mutation was investigated by pyrosequence sequence analysis on isolated DNA. Other prognostic criteria for papillary thyroid cancer were recorded and their relationship with BRAF^{V600E} mutation was statistically analyzed.

Findings: The BRAF^{V600E} positivity rate in the study group was found to be 70.8% in the patients who were operated because of relapse in PTK. In addition, there was a positive correlation between capsule invasion, soft tissue invasion, stage, relapse time and lymph node metastasis and BRAFV600E mutation.

Results: Although BRAF^{V600E} mutation has been shown to be positively correlated with some poor prognostic criteria in papillary thyroid cancer, it is a fact that new studies are needed in this subject.

Keywords: BRAF, Thyroid Cancer, Papillary, Recurrence, Biopsy, Fine-Needle

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler.....	V
Tablolar listesi.....	VI
Şekiller listesi	VIII
Simgeler ve kısaltmalar	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tarihçe	3
2.2.Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	3
2.3.Tiroid Bezinin Anatomisi.....	4
2.4.Tiroid Kanseri	8
2.4.1 Papiller tiroid Kanseri.....	9
2.4.2 Papiller tiroid Kanseri Evreleme.....	12
2.4.3 Papiller tiroid Kanseri Tedavi ve Takip.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR.....	40

TABLÖLAR

Tablo 1	: Bethesda sınıflaması, nodüllerde kanser oranları ve yaklaşım.
Tablo 2	: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) risk skorlaması.
Tablo 3	: Lahey Klinik AMES (Age, Metastasis, Extent, Stage) risk skorlaması.
Tablo 4	: Mayo Klinik, AGES (Age, Grade, Extent, Size) risk skorlaması.
Tablo 5	: Mayo Klinik, MACIS (Metastasis, Age, Complete resection, Invasion, Size) risk skorlaması.
Tablo 6	: Tiroid kanserlerinde TNM Evreleme sistemi
Tablo 7	: ATA kılavuzuna göre nüks için risk değerlendirmesi
Tablo 8	: ETA'ya göre RAI endikasyonları.
Tablo 9	: Çalışma Grubunun Demografik ve Tümör Özellikleri
Tablo 10	: Sürekli değişkenler ile BRAF ^{V600E} pozitifliği ilişkisi
Tablo 11	: Tümör Çapı ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 12	: Cinsiyet ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 13	: Tümör varyantı ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 14	: Primer tümör yerleşim yeri ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 15	: Tümör kapsül invazyonu ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 16	: Tümör yumuşak doku invazyonu ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 17	: İlk tanıda Lenf Nodu metastazı ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi
Tablo 18	: ATA risk skorlaması ile BRAF ^{V600E} mutasyonu ilişkisi

Tablo 19 : AJCC Klinik evresi ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

Tablo 20 : Nüks lokalizasyonu ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

Tablo 21 :Hastaliksız sağ kalım ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi Kaplan-Meier Analizi



ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Tiroid Anatomisi, Anterior görünüm
- Şekil 2** :Tiroid bezi lenfatik drenajı
- Şekil 3** :Cerrahi diseksiyon alanına göre numaralandırılmış lenf nodu bölgeleri
- Şekil 4** : İşaretlenmiş İİAB preparatları
- Şekil 5a** : Bisturi ile işaretli bölgenin kazınması
- Şekil 5b** : Etanol ve Ksilen ile Muamele edilmesi
- Şekil 6a** : BRAF^{V600E} mutasyonu pozitif hasta
- Şekil 6b** : BRAF^{V600E} mutasyonu negatif hasta
- Şekil 7** : Hastalıksız sağ kalım ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi Kaplan-Meier Analizi grafiği

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGES	: Age, Grade, Extent, Size
AMES	: Age, Metastasis, Extent, Size
Ark.	: Arkadaşları
ATA	: American Thyroid Association
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ETA	: European Thyroid Association
I-123	: İyot-123
I-131	: İyot-131
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LN	: Lenf Nodu
MACIS	: Metastasis, Age, Complete resection, Incision, Size
MAP	: Mitojen Aktive Edici Protein
mcg/ml	: mikrogram/mililitre
mCi	: Millicurie
Mg	: Miligram
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri
RAİ	: Radyoaktif İyot
RET	: Rearranged During Transfection
RLS	: Rekürren Laringeal Sinir

SCM	: Sternokleidomastoid
Tc-99m	: Teknesyum -99m
Tg	: Tiroglobulin
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid maligniteleri epitelyal ve non-epitelyal olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır. Epitelyal olanlar; papiller, folliküler ve anaplastik karsinomlardır. Non-epitelyal olan ise medüller karsinomlardır. Papiller tiroid kanseri (PTK) tüm tiroid maligniteleri içerisinde %80'lik bir kısmı oluşturmaktadır ve bu maligniteler içerisinde tedaviye en iyi yanıt alınanlardanandır. Papiller karsinomların cinsiyete göre görülme oranları erkeklerde kadınlara oranla 1/2 olup kadınlarda görülme yaşı 30-40'tır. Çoğu hastada asemptomatik seyretmekte, bazı hastalarda beraberinde disfaji, dispne ve ses kısıklığı semptomları ile başvuran hastalar mevcuttur. Semptomatik hastalarda genelde ileri evre ve invazif hastalıkla ilişkilidir.

Papiller tiroid kanserlerinde tanı radyolojik görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile konulmaktadır. İİAB ile papiller tiroid kanseri tanısı konulmuş olan hastalarda tam bir ultrasonografi (USG) ile karşı lob ve santral alan ile lateral alandaki lenf nodları metastazı değerlendirilmesi ısrarla önerilmektedir (1). Papiller tiroid kanserlerinde sağ kalım oranları 5-10 yıllık süreçte %90-95'lerdedir. Tiroid kanserlerinin görülme sıklığında son yıllarda gözle görülür artış saptanmaktadır. Bunda gelişen tanı ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra radyoaktiviteye maruz kalmaktaki artışın etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle de nüks ihtimali ile takip edilmesi gereken hasta sayısında da artış olacağı öngörülmektedir (2).

Yüksek riskli ya da bilateral malignitelerde total tiroidektomi ya da subtotal tiroidektomi yapılması konusunda literatürde görüş benzerliği mevcuttur. Erken tanı alan ve yerel ya da uzak metastaz yapmamış, lenf nodu negatif olan hastalarda primer cerrahi ile kür sağlanabilmektedir. Total tiroidektomi ya da totale yakın tiroidektomi yapılan hastalarda nüks oranlarının düşük olduğu ya da uzun dönem sağ kalım oranlarının yüksek olduğu da ortaya konulmuştur (3).

Papiller tiroid kanseri gelişiminde tümorogenezisin moleküler genetiğinde A-Raf, B-Raf (BRAF^{V600E}) ve C-Raf olmak üzere 3 farklı Raf kinaz mevcuttur. BRAF^{V600E} mutasyonlarının çok çeşitli varyasyonları tanımlanmış olup T1799A (V600e aminoasit translokasyonu) en sık görüleni olup tiroid kanserlerinde de

görülmektedir (1). Hastalardaki nüks gelişme ihtimali, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisine direnç göstermesi ya da tümör karakteristiğine göre ideal tedavinin seçilmesi gerekmektedir. Literatürde BRAF^{V600E} gen mutasyonlu papiller karsinomların saldırgan karakterli ve kötü prognozlu olduğunu destekleyen kaynaklar mevcuttur. Gen mutasyonu olan hastalarda olmayanlara kıyasla bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bu nedenle papiller tiroid kanserlerinde ameliyat öncesi yapılacak tedavi protokolü için, ameliyat sonrasında da takip açısından BRAF^{V600E} mutasyonu varlığının bilinmesinin önemi artmaktadır (4).

Diferansiye tirod kanserlerinde nüks ve kötü prognoz riski değerlendirmesinde Amerikan Tiroid Derneğinin (American Thyroid Association (ATA)) kılavuzuna göre hastalar düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılmaktadır. Bunu belirlemede kriterler ise yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojisi, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı varlığı, uzak metastaz varlığı gibi parametrelerdir. Bazı çalışmalar ilk tanı esnasındaki tümör boyutunun, serumda Tiroglobulin (Tg) seviyelerinin yüksek olmasının, normalin dışındaki USG bulgularının ve tümöre karşı tarafta metastatik lenf nodu görülmesinin nükste etkili olduğunu belirtmektedir (5), (6).

Literatürde PTK tanısı konulmuş hastaların piyesleri üzerinden yapılan BRAF^{V600E} mutasyonu ve uzun dönem takiplerinin sonuçları ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ancak hastaların prognozunu öngörebilme ve tümör agresifliği hakkında fikir sahibi olmamız açısından BRAF^{V600E} mutasyonunu önemine dayanarak preoperatif dönemde İİAB örneklerinden mutasyon görülebilmesi ve bunun nüks ile ilişkisini ortaya koymak üzerine bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Çalışmamızda papiller tiroid kanseri tanısı koyulmuş ve 1-3, 3-5 ve 5 yıldan fazla süre ile takip edilen ve takip sürecinde nüks gelişmiş olan hastalarda alınan İİAB preparatları üzerinden BRAF^{V600E} mutasyon pozitifliğini araştırmayı planladık. Böylece hem hastalar ameliyat edilmeden önce BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı açısından fikir sahibi olmayı hem nüks gelişmiş olan hastalardaki pozitif mutasyon oranı ile literatürde belirtilen PTK tanılı hastalardaki pozitif mutasyon oranlarını kıyaslamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Tiroid bezi adını Bartholomeus Eustachius ilk defa kullanmıştır. Ancak yazılı kayıtlarda ilk kez 1656 yılında Thomas Wharton'un Adenographia eserinde geçmektedir (7).

Roger Frugardi 1170 yılında ilk cerrahi girişimi tanımlamıştır. 19. yüzyıl sonlarına kadar cerrahi tekniklerdeki ve ameliyat tekniklerindeki gelişmelere kadar tiroidektomiler %40 gibi çok yüksek bir mortalite ile seyretmiştir. 1800'lü yılların sonlarında guatr ameliyatı yapan cerrahlar tiroid kanserlerini de ameliyat etmeye başlamışlardır (8). Theodor Kocher (1841-1917) ve Theodor Billroth (1829-1894) başarı oranı yüksek ameliyatlara gerçekleştirmişlerdir. Theodore Billroth'un öğrencisi olan Theodore Kocher tanımlamış olduğu kapsül dışı ameliyat tekniği ile halen kullanılan ve kendi ismi ile de anılan kesiyle bir ekol oluşturmuştur. Theodore Kocher 1912'ye kadar 5000 tiroidektomi yapmış ve mortalite, morbidite oranlarını %3'lere kadar düşürmüş, 1909'da Nobel Tıp Ödülünü almıştır (9).

Mikroskopik olarak karsinom tanısı da 19. yüzyıl sonlarında konulmaya başlanmıştır. Radyoaktif iyot 1940'lı yıllarda tiroid karsinomlarının tanı ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten sonra da tiroid kanserlerinde cerrahi ve tedavi prensipleri oluşturulmaya başlanmıştır (8).

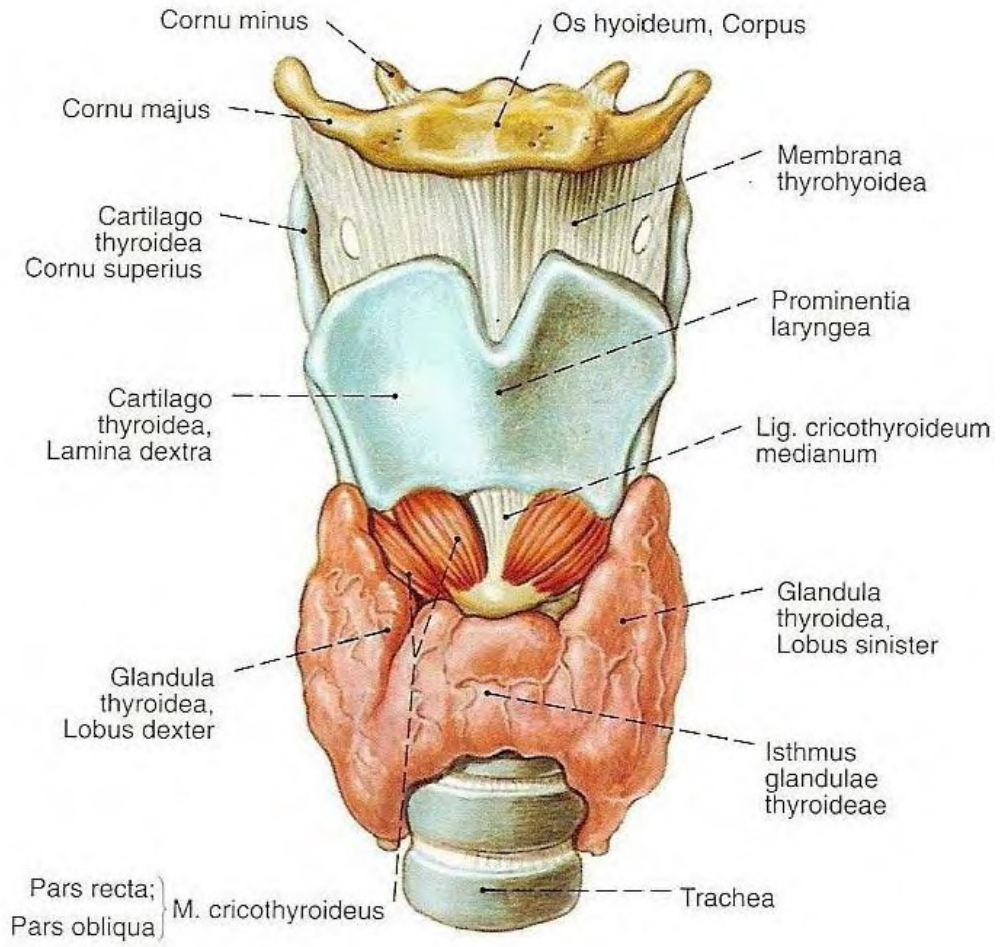
2.2.Tiroid Bezi Embriyolojisi

İntrauterin yaşamın yaklaşık 21. gününde foregut (Primitif barsak) bölgesinden tiroid bezi bir divertikül şeklinde gelişmeye başlar. Bu divertikülün ağzı dil kökü civarında foramen caecum diye adlandırılmaktadır. Bu divertikülün distalinden duktus tiroglossus adı verilen kanal kapanmaya başlar ve hücrelerin çoğalması ile beraber boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturan yapıların önünde iki lob halinde aşağı doğru inmeye başlar. Distaldeki bu bilobule çıkıntılar arasındaki parça daha az gelişerek istmusu oluşturur. Duktus tiroglossus anne karnındaki süreçte birkaç bölüme daha ayrılarak oblitere olur ve zamanla yok olur.

Bu aşamada mezotelden köken alan parafoliküler hücrelerde oluşan yapıya katılır. Gebeliğin 10. haftasında tiroid follikülleri oluşur. 12. hafta itibari ile de iyot tutulmaya, kolloid üretilmeye başlar. Tiroid stimulan hormon (TSH) intrauterin yaşamda 13. hafta itibari ile serumda görülür. Embriyolojik hayatta 12. haftadan sonra bezde hormon üretimi başlar. Doğumdan 1-2 hafta sonra da tiroid hormon düzeyleri erişkin seviyesine ulaşır (1), (10), (11).

2.3 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boyun ön tarafına yerleşmiş kanlanması oldukça iyi, 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebra arasında bulunan endokrin bir organdır. Erişkilere yaklaşık olarak ağırlığı 25-30 gr civarındadır. Tiroid bezi sıklıkla iki lobdan oluşur ve bu iki lobu trakea üzerinde birbirine bağlayan istmustan meydana gelir. Bazı hastalarda istmus olmayıp çok nadiren iki ayrı lob olarak da meydana gelebilmektedir. İnsanların %10'luk bir kesiminde istmus bulunmaz. Piramidal lob hastaların yaklaşık olarak %80'inde mevcut olup sıklıkla sol lobun uzantısı şeklinde konik olarak istmustan ya da loblardan hiyoid kemiğe doğru uzanım gösterir (11), (12). Bir tiroid lobu yaklaşık olarak 5-6 cm uzunluğundadır. Bez kadınlarda erkeklere nispeten daha büyük olabilmektedir. Üst pol tiroid kıkırdağın laminesine alt pol ise trakeanın 5. halkasının latereline doğru yerleşmektedir (Şekil 1), (13). Her iki tiroid lobu da sağda ve solda laterisinde karotis kılıfına ve sternokleidomastoid (SCM) kasına, anteriorda ise sternotiroid ve sternohiyoid (tiroid önü strep kaslar) kaslara komşudur. Normalde invazyon ya da yapışıklık olmayan durumlarda tiroid bezi etraf dokular ile sınırları net ve kolay ayrılabilir yapıdadır. Tiroid bezini arka tarafta asıcı ligament, ligamentum suspensoryum posterior (Berry Ligamanı) üst trakeal halkaya ve krikoid kıkırdağa sıkıca yapıştırır. Tiroidektomi ameliyatlarında da bu ligamentin olduğu yer rekürren laringeal sinir hasarı açısından oldukça önemlidir. Tiroid bezinin posterior ve laterisinde Berry Ligamanı'nın üzerine doğru uzanım gösteren insanların %14-55 inde görülen Zuckerkandl Tüberkülü mevcuttur (14).



Şekil 1: Tiroid Anatomisi, Anterior görünüm (13)

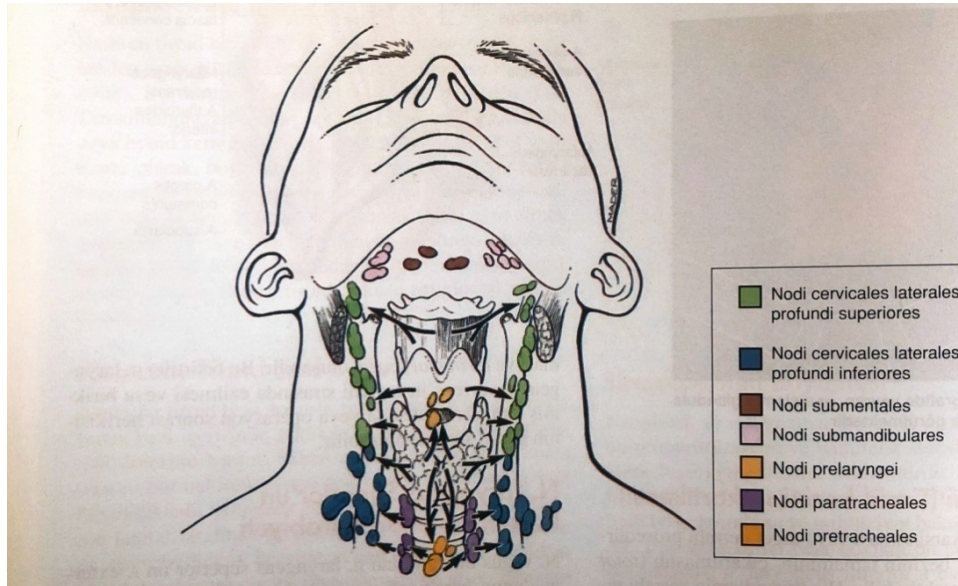
Tiroid bezinin posteriorunda 20-30 mg ağırlığında paratiroid bezleri mevcuttur. Yapılan otopsi serilerinde %84-96'sında 4 tane paratiroid bezi görülmüş, %4-6'sında 2-3 adet paratiroid bezi görüldüğü belirtilmiştir. Bazı kişilerde ise popülasyonun yaklaşık %3-6'sında 6 adet paratiroid bezi görülebilmektedir.

Tiroid bezinin arteriyel kanlanması majör olarak arteriya tiroidea süperior, arteriya tiroidea inferior ve nadiren %1,5-12 oranında tiroide dal verdiği görülen arteriya tiroidea ima ile meydana gelmektedir. Süperior tiroideal arter eksternal karotis arterden karotis bifurkasyonundan hemen sonra dallanmaktadır (11). Eksternal karotis arterden dal verdikten sonra anteriora ve inferiora doğru seyredip süperior laringeal sinir ile beraber yan yana seyreder. Üst pole giriş yapar, süperior paratiroidlere de dal verebilir. Arteriya tiroidea inferior ise trunkus tiroservikalisten

çıkar. Karotis damarı ve juguler ven posteriorunda yukarı doğru seyreder. Rekürren laringeal siniri (RLS) çaprazladıktan sonra alt pollere giriş yapar. Bağlanması esnasında da RLS hasarı açısından önem arz etmektedir. Arteriya tiroide ima ise her zaman olmayabilir, olduğu zaman tek olur ve arkus aortadan ya da brakiosefalik arterden çıkabilmektedir (14).

Tiroid bezinin venöz drenajı ise oldukça zengin ve bilateral anastomozlar içermektedir. Venöz drenajda sağ ve sol venler bez içerisinde ve kapsülün hemen altında pleksuslar oluşturmaktadır. Bezden dışarıya ise 3 temel ven ile drenaj olmaktadır. Bunlar süperior tiroideal ven, middle (orta) tiroideal ven ve inferior tiroideal vendir. İnferior tiroideal ven bunlar arasında çapı en geniş ve en fazla drenaj sağlayanıdır (11). Her hastada middle tiroid ven olmayabilir. Süperior tiroideal ven ve middle tiroideal venler internal juguler vene drene olurlarken inferior tiroideal ven lobları terk ettikten sonra pleksus impar adı da verilen bir pleksus oluşturduktan sonra brakiosefalik vene drene olur (15).

Tiroid bezinin lenfatik drenajında bazı lenfatik damarlar interlobuler bağ doku içerisinde yer alırken bazıları arterlerin etrafında seyrederek kapsüler lenfatik sistem ile ilişkilidir. Lenf sıvısı buradan paratrakeal lenf nodlarına, prelaringeal lenf nodlarına ve pretrakeal lenf nodlarına dökülür (Şekil 2) (16).



Şekil 2:Tiroid bezi lenfatik drenajı (16)

Cerrahi diseksiyon alanlarına göre ise lenf nodları;

Level - I; submental ve submandibuler,

Level - II; Üst juguler

Level - III; Orta Juguler

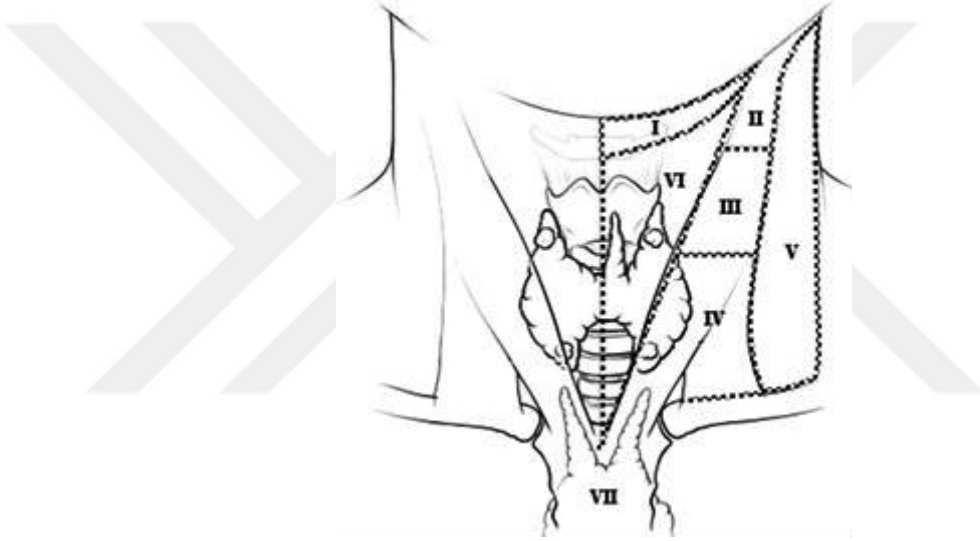
Level - IV; Lat Juguler

Level - V; Arka servikal üçgen ve supraklavikuler alan

Level - VI; Pretrakeal, Prelaringeal ve paratrakeal alan

Level - VII; Üst mediastinal alan lenf nodları şeklinde gruplandırılır

(Şekil 3),(1).



Şekil 3; Cerrahi diseksiyon alanına göre numaralandırılmış lenf nodu bölgeleri (1).

Tiroid bezinin innervasyonunda servikal pleksustan çıkan sempatik dallar ve vagus kaynaklı parasempatik dallar etkilidir. Sinirler arterlere eşlik eder ve beraberinde seyretmektedir. Bu sinir lifleri vazomotor özellikte olup sekresyon ile ilişkili değildirler. Sekretuar fonksiyonlar hipofizer aks ile sağlanmaktadır (16).

Sağ rekürren laringeal sinir subklavyan arteri anteriordan posteriora doğru dönerek çaprazlar ve trakea ile özofagus arasındaki sulkus içerisinde yukarı doğru çıkar. Daha sonra sağ tiroid lobunun arkasından geçerek krikotiroid bileşkenin arkasından larinkse girer. Sol rekürren laringeal sinir ise aortanın altından döner ve

yukarı çıkar. Her iki tarafta da sinirler arterleri tiroid bezinin alt 1/3'ünde çaprazlar (11).

Sağ tarafta rekürren laringeal sinir hastaların %1 kadarında non-rekürren olabilmektedir. Nervus vagustan ayrıldıktan sonra subklavyan arterin altından direkt olarak larinkse yönelir. Ameliyat esnasında rekürren laringeal sinir görülemez ise özellikle sağ tarafta, non-rekürren varyasyon olabileceği düşünülmelidir (11).

2.4 Tiroid Kanseri

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) endokrin malign hastalıklar arasında en sık karşılaşılan kanserlerdir. Tüm kanserler arasında tiroid kanserleri %2'lik bir kısmını oluşturmakla beraber kanser nedeni ile ölümlerin %0,5'inin de azından sorumludur(2-3). Son 30 yılda görülme sıklığı artmıştır. Geçtiğimiz yüzyılda dünya çapında 2-3/100.000 olarak bildirilen tiroid kanseri insidansı son 20 yılda 2-5 kat artmıştır. Son yıllardaki tiroid kanseri görülme sıklığının artmasındaki kesin sebep bilinmemekle beraber iyonize radyasyona maruz kalmanın yanında ultrasonografi ile görüntüleme yöntemlerindeki son ilerlemelerin insidental tiroid malignitesi tanısı koymadaki etkinliğinin önemli olduğu düşünülmektedir (17) (18).

DTK'leri erkeklerde %26 kadınlarda %74 oranında görülmektedir. Kadınlarda medyan yaş 40, erkeklerde ise 44'dür(18-4). DTK en sık papiller (%85), daha sonra folliküler (%10) ve daha nadiren de oksifilik kanserler (%3) şeklinde alt gruplara ayrılmaktadır. Papiller ve folliküler tiroid kanserleri prognoz ve evre bakımından birbirlerine benzer özellikler taşımaktadır. Ancak papiller tiroid kanserlerinin alt tipleri olan kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, tall cell ve folliküler karsinomun yüksek invazif varyantının prognozu kötü seyirlidir (19).

DTK'nin onkogenlerle de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur. Papiller tiroid kanserleri etyopatogenezinde erken dönemde kromozom değişikliklerine bağlı RET (Rearranged during transfection) protoonkogeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RET protoonkogeni 10. kromozom üzerinde olup tirozin kinaz reseptörlerini kodlar. Ayrıca büyüme faktörlerinin de tirozin kinaz reseptörlerine

bağlanması RET protoonkogeni sorumludur. PTK gelişimi ile ilgili diğer mutasyonlar RAS ve BRAF mutasyonlarıdır. Literatürde BRAF^{V600E} mutasyonu ile tümör yayılımı, rekürrensi, agresif klinik seyri arasında ilişki varlığını gösteren seriler mevcuttur (20). Tiroid kanserleri gelişiminde moleküler genetik değişikliklerin çoğu RET/PTK- RAS- RAF- MAP (Mitojen Aktive edici Protein) kinaz yolağı üzerinde meydana gelir. Bu yolağın aktivasyonu kontrolsüz hücre çoğalması ve malignitelerin başlaması, ilerlemesi dönemlerinde ortak noktadır. MAP kinaz yolağının sürekli aktive olması tümör gelişmesine neden olur (21).

BRAF^{V600E} protoonkogeni nokta mutasyonları, delesyonlar, insersiyonlar ve kromozomsal rearanjmanlar şeklinde mutasyonlardan etkilenir. Papiller tiroid kanseri moleküler genetiğinde etyopatogeneizde rol alan BRAF^{V600E} mutasyonu 1799. sırada bulunan nükleotidde Timin ile Adenin'in yer değiştirmesi sonucu oluşan ve 600. sıradaki valin ile glutamatın değişimine neden olan nokta mutasyonlarıdır. Bu mutasyonun tanısında en iyi yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olmakla beraber immünohistokimyasal yöntemler ve sanger sekanslama gibi yöntemler de kullanılmaktadır (22),(23).

2.4.1. Papiller Tiroid Kanserlerinde Tanı

Papiller tiroid kanserleri ilk başvuruda sıklıkla tiroid bezinde nodül şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Nodüle yapılan ileri tetkik ve değerlendirmeler sonucunda papiller tiroid kanseri tanısı konulmaktadır. Kliniğe başvuran hastalarda ilk yapılacak laboratuvar tetkiki TSH düzeyine bakılmasıdır. TSH düzeyi düşük olanlarda USG ve sintigrafi, yüksek olanlarda ise USG değerlendirmeye devam edilir. USG ile nodülün malignite açısından risk kriterlerine sahip olup olmadığına bakılırken sintigrafi ile tiroid bezinin ve nodülün aktivitesi değerlendirilir. Sintigrafide radyofarmasötik ajan olarak Tc-99m, I-131, I-123 kullanılmaktadır. Verilen bu radyofarmasötik maddelerin tutulum düzeylerine göre nodüller az fonksiyon gösteren (soğuk), çok fonksiyon gösteren (sıcak), normal fonksiyon gösteren (ılık) nodüller olarak sınıflandırılırlar. Hiperaktif nodüllerde kanser riski düşük olup %1 düzeyinde kabul edilmektedir ancak hipoaktif nodüllerde malignite riski yüksek olup %10-15'lerde

kabul edilmektedir. Ancak řu anda tiroid nodüllerinde malignite açısından değerlendirmede altın standart USG eşliğinde İİAB yapılması ve sitolojik olarak malignite açısından değerlendirilmesi şeklindedir (24) (25) (26).

Tiroid hastalarında tanı için kullanılan USG tek başına non-invazif bir yöntem olup düşük maliyetli ve uygulanması kolay bir tetkiktir. Tiroid nodüllerinin şekli ve ekojenitesi, kalsifikasyonu, damarlanması yönünden fikir verir. Ultrasonografide malignite açısından risk teşkil eden bulgular ; hipoekoik iç yapıda olması, dış konturlarının düzensiz olması, nodül içerisinde kalsifikasyon olması, sınırlarının düzgün olarak ayırt edilememesi, damarlanmasının artmış olması, önden arkaya ölçülen uzunluğun yukarıdan aşağıya ölçülen uzunluktan fazla olmasıdır (27). Boyun USG ile, fizik muayene ile tespit edilemeyen lenf bezleri saptanabilmektedir (%14-20). USG ile metastatik lenf nodlarının tespit edilebilmesi sayesinde yapılacak ameliyatın şekli de değişebilmektedir(%14-39) (28). Ancak boyun USG'nin santral alandaki lenf nodlarını saptama oranı lateraldekilere oranla daha düşüktür. Santral alanda duyarlılığı %50 olup lateral alanda %80 duyarlılığa sahiptir (29).

Tiroid İİAB kanser riski değerlendirmesi açısından son zamanlarda en önemli tanı yöntemidir. İİAB, USG eşliğinde ya da palpasyon ile yapılabilmektedir. USG eşliğinde yapılan biyopsinin palpasyon ile yapılan biyopsiye nispeten özgüllüğü daha yüksektir. Ayrıca USG eşliğinde solid ya da kistik ayrımı da yapılarak biyopsi yapıldığı için nodülde doğru yerden biyopsi alma şansını artırmaktadır (30). İİAB yapılırken multi nodüler hastalık olan kişilerde sadece bir nodülden biyopsi yapıldığı takdirde kanserin atlanılma ihtimali %15-50 arasındadır. Bu nedenle malignite ekarte etmek için şüpheli görülen tüm nodüllerden İİAB alınmalıdır. Eğer nodül sayısı 4'ten fazla ise en az 4 nodülden biyopsi yapılmalıdır (31). Malignite tanısında neredeyse altın standart olan İİAB de yalancı negatiflik oranı %1-11, yalancı pozitiflik oranı ise %1-8'dir (32). Nodül çapı arttıkça İİAB'nin duyarlılığı azalmaktadır. İİAB ile yanlış negatif sonuçlar nedeni ile tedavi ve hastalığın seyri etkilenmektedir. Bu nedenle deneyimli ve vaka sayısı yüksek merkezler tarafından İİAB yapılmalı ve sitolojilerin değerlendirilmesi önerilmektedir (33).

İİAB sonuçlarında farklı sitolojik raporlar olup standart bir değerlendirme sağlanılabilmesi amacıyla 2007 yılından bu yana Bethesda sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflandırmaya göre;

1. Yetersiz materyal / Non-Diyagnostik
2. Selim
3. Önemi belirsiz atipi / Folliküler lezyon
4. Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi
5. Malignite şüphesi
6. Malign

Şeklinde 6 gruba ayrılmaktadır.

Diyagnostik Kategori	Malignite Riski (%)	Nodüllerin gerçek malignite riski(%, Ortalama)	Yönetim
Yetersiz Materyal / Non-Diyagnostik	1-4	20 (9-32)	USG ile İİAB tekrarı
Selim	0-3	2,5 (1-10)	Klinik Takip
Önemi Belirsiz Atipi Folliküler Lezyon	5-15	14 (6-48)	İİAB tekrarı
Folliküler Neoplazi Şüphesi	15-30	25 (14-34)	Lobektomi
Malignite Şüphesi	60-75	70 (53-97)	Totale yakın tiroidektomi / lobektomi
Malign	97-99	99 (94-100)	Total tiroidektomi

Tablo 1: Bethesda sınıflaması, nodüllerde kanser oranları ve yaklaşım (34), (35).

2.4.2. Tiroid Kanserlerinde Evreleme

Tiroid kanserleri evrelemesinde bu güne kadar farklı evreleme sistemleri kullanılmıştır. Genellikle tüm evreleme yöntemlerinde sınıflama hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, tiroid dışı yayılımın olup olmaması, lenf nodu metastazı varlığı, uzak metastaz varlığı gibi kriterler kullanılarak yapılmaktadır (36).

Tüm histolojik alt tipleri içeren evreleme sistemi EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer) 1979’da yayınlamıştır (37).

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)		
Risk Hesaplama Formülü		
Toplam Skor:	Hastanın Yaşı	+ 10 az diferansiye FTK
	Hasta erkekse, Yaş = Hasta yaşı +12	+ 15 kapsül invazyonu varsa
		+ 15 tek uzak metastaz varsa
		+ 30 iki veya daha fazla uzak metastaz varsa
Risk Grupları: Skor		20 Yıllık Sağ Kalım (%)
Grup 1: < 50		%95
Grup 2: 50 - 65		%80
Grup 3: 66 - 83		%51
Grup 4:84-108		%33
Grup 5:>108		% 5

Tablo 2: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) risk skorlaması (38).

Bununla beraber diğer evreleme ve risk skorlama sistemleri AMES, AGES, MACIS ve TNM sistemleridir. AMES (Age, Metastasis, Extent, Size) sisteminde hastalar iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 3,4,5). Düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılan hastalarda mortalite ve hastalığın tekrarlama riski daha azdır (39).

Lahey Klinik AMES (Age, Metastasis, Extent, Stage)	
Düşük risk grubu	20 Yıllık Sağ Kalım (%)
a) Uzak metastazı olmayan genç hastalar (Erkek<41, Kadın<51)	
b) diğer tüm yaşlı hastalarda	
1. Tiroid içi papiller karsinom veya folliküler karsinomda minör kapsüler invazyon.	%99
2. <5 cm tümör	
3. uzak metastaz olmayan hasta	
Yüksek risk grubu	
a) Uzak metastazı olan hastalar.	
b) Diğer tüm yaşlı hastalarda	
1. Folliküler veya papiller karsinomda majör kapsüler invazyon	%61
2. ≥5 cm tümör çapı	

Tablo 3: Lahey Klinik AMES (Age, Metastasis, Extent, Stage) risk skorlaması (40).

Mayo Klinik, AGES (Age, Grade, Extent, Size)	
Risk Hesaplama Formülü	
Toplam Skor: 0,05x40 üzerindeki yaş	+ 1 Grade 2 ise
	+ 3 Grade 3 veya 4 ise
	+ 1 Tiroid dışı invazyon var ise
	+ 3 Uzak metastaz var ise
	+0,2x Cm olarak tümörün en büyük çapı
Risk Grupları: Skor	20 Yıllık Sağ Kalım (%)
Grup 1: ≤4	%99
Grup 2: 4.01-4.99	%80
Grup 3: 5.00-5.99	%67
Grup 4: ≥6	%13

Tablo 4: Mayo Klinik, AGES (Age, Grade, Extent, Size) risk skorlaması (41).

Papiller tiroid karsinomu için MACIS skorlama sisteminin tanımlanmasının nedeni aynı klinik tarafından tanımlanan AGES skorlama sistemi için gerekli olan

tümör sınıflamasının başka merkezlerde belirlenememesidir. AGES skorlama sistemi 1987 de tanımlanmış olup MACIS skorlama sistemi 1993 de tanımlanmıştır (42).

Mayo Klinik, MACIS (Metastasis, Age, Complete resection, Invasion, Size)

Risk Hesaplama Formülü

Toplam Skor: $3,1(\text{yaş} \leq 39)$ ya da $0,8 \times \text{yaş} (\text{yaş} > 40)$ + $0,3 \times \text{en büyük tümör çapı}$
Hasta erkekse, Yaş = Hasta yaşı +12 + 1 tam rezeksiyon yoksa
+ 1 lokal invazyon varsa
+ 3 uzak metastaz varsa

Risk Grupları: Skor	20 Yıllık Sağ Kalım (%)
Grup 1: < 6	%99
Grup 2: 6.00 - 6.99	%89
Grup 3: 7.00- 7.99	%56
Grup 4: ≥ 8	%24

Tablo 5: Mayo Klinik, MACIS (Metastasis, Age, Complete resection, Invasion, Size) risk skorlaması (43).

TNM evrelemesinde T tümör boyutu, N lenf nodu metastazı, M ise uzak metastazı ifade etmektedir. AJCC tarafından en son 2010 yılında revize edilen TNM kılavuzundaki “T”, “N”, “M” tanımları ve evreleme grupları Tablo 6'da gösterilmiştir (44).

Bu evreleme sistemlerinin hepsinin uygulandığı 1225 diferansiye tiroid karsinomlu hasta grubunda, farklı sağ kalım eğrilerini belirlemede en iyi sistemin TNM sistemi olduğu belirtilmiştir (45).

ATA kılavuzuna göre nüks riskini değerlendirmek için üç aşamalı sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo7) (46).

TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör (T)

- Tx** Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0** Primer tümöre ait kanıt yok
- T1** Tiroid ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altı tümör
- T1a** Tiroid ile sınırlı tümör çapı 1 cm ve altında
- T1b** Tiroid ile sınırlı tümör çapı 1 cm üstü, 2 cm ve altı
- T2** Tiroid ile sınırlı tümör çapı 2 cm üstü, 4 cm ve altı
- T3** Tiroid ile sınırlı 4 cm ve altı tümör veya minimal tiroid dışı yayılım (Sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya yayılım gibi.)
- T4a** İlimli ilerlemiş hastalık
Herhangi bir boyuttaki tümörün tiroid kapsül dışına çıkarak subkutan yumuşak dokuya, larinkse, trakeaya, özofagusa veya rekürren laringeal sinire yayılım.
- T4b** Çok ilerlemiş hastalık.
Tümörün prevertebral fasyaya yayılımı veya karotis arter / mediastinal damarları kapaması
- Tüm anaplastik tümörler T4 kabul edilir**
- T4a** İntra tiroideal anaplastik karsinom
- T4b** Belirgin tiroid dışı yayılımla anaplastik karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- Nx** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
- N0** Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
- N1** Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
- N1a** Level VI' da metastaz (Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delfian nodları)
- N1b** Unilateral, bilateral veya kontra lateral servikal (Level I, II, III, IV veya V) veya retro faringeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarına metastaz

Uzak Yayılım (M)

- M0** Uzak metastaz yok
- M1** Uzak metastaz var

Tablo 6:Tiroid kanserlerinde TNM Evreleme sistemi (43)

Düşük Riskli	Orta Riskli	Yüksek Riskli
- Metastaz yok - Makroskopik olarak tam rezeksiyon yapılmış. - Çevre dokuya invazyon yok. - İyi prognostik histolojik alt varyant - Vasküler invazyon yok - Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağında tutulum yok	- İlk ameliyatta tiroid dışı mikroskopik invazyon olması - Servikal LN metastazı ya da bakiye doku yok edilmesi için verilen RAI sonrası taramada tiroid yatağında tutulum olması - Vasküler invazyon varlığı - Kötü prognostik alt tip (Yüksek silindirik, kolumnar, diffüz sklerozan, az diferansiye)	- Makroskopik tümör invazyonu mevcut - Komple cerrahi rezeksiyon yapılamamış olması - Uzak metastaz varlığı - Tg düzeylerinin tedavi dozunda RAI'ye rağmen yüksek bulunması

Tablo 7: ATA kılavuzuna göre nüks için risk değerlendirmesi (46)

2.4.3. Tiroid Kanserlerinde Tedavi ve Takip

Papiller tiroid kanserlerinde ilk tanı sonrası yapılan cerrahi işlemde tam rezeksiyon ve kür sağlanması sonrasında bölgesel nüks ve hastalıksız sağkalımı önemli oranda etkilemektedir. Cerrahi sonrasında metastatik lenf nodu dokusu bulunması nüks ya da tekrarlayan inatçı hastalık nedenlerindendir (46).

Diferansiye tiroid karsinomlarında primer tedavi cerrahi rezeksiyondur. Tümör boyutu 1 cm den büyük ise total tiroidektomi yapılmalıdır. Tümör boyutu 1 cm den küçük ve tek odakta ise lobektomi ve istmektomi yapılmalıdır (Öneri derecesi A) (48). Lobektomi sonrası yapılan histopatolojik incelemede sonrası saldırgan alt grup veya ekstra tiroideal makroskopik invazyon saptanması halinde hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilmektedir (47). Eğer ameliyat öncesi klinik değerlendirmede USG'de preoperatif makroskopik bulgulara bölgesel lenf nodu tutulumu varsa o bölgeye (santral ya da lateral) lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (Öneri derecesi B) (48). Klinik değerlendirmede pozitif lenf nodu olmayan hastalarda ise profilaktik santral alan lenf nodu diseksiyonu tartışmalıdır. Profilaktik lenf nodu diseksiyonunun lokal nüks ve sağ kalım üzerine etkisi hakkında henüz kesin bir veri yoktur (49). ATA kılavuzu 4cm ve daha büyük tümörlerde ya da tiroid dışı uzanım gösteren hastalarda (T3 ya da T4) profilaktik

santral alan lenf nodu diseksiyonu yapılmasını önermektedir (46). USG ile lateral servikal alanda patolojik olduğu saptanan ve İİAB ile metastatik olduğu kanıtlanan PTK'lı hastalarda lateral alan boyun diseksiyonu endikasyonu vardır. Lateral bölgede radyolojik ve histolojik olarak metastatik lenf nodu olmayan hastalarda profilaktik lateral alan diseksiyonu önerilmez (46).

Papiller tiroid kanserlerinde bilinen en etkin adjuvan tedavi yöntemi radyoaktif iyot (RAİ) tedavisidir. Bu yöntemde beta radyasyonu ışınları partikülleri ile sitotoksik etki yapılarak tedavi yapılmaktadır. RAİ tedavisinin etkin olabilmesi için hastalara iyot kısıtlanması yapılmalı ve TSH stimülasyonu yapılmalıdır. RAİ'de temel amaç bakiye tiroid dokusunun ablasyonu, metastatik hastalığın görüntülenmesi, bilinen rezidüel doku ya da metastatik hastalığın ortadan kaldırılmasıdır.

European Thyroid Association (ETA) ortak görüşü olarak RAİ tedavisinin endikasyonları 3 ana grup halinde belirlenmiştir (50).

Endikasyon Yok	Muhtemel Endikasyon	Kesin Endikasyon
- Tam cerrahi eksizyon - İyi prognostik histolojik alt varyant - Unifokal T < 1 cm N0M0 - Tiroid dışı yayılım yok	- Uzak metastaz var - Yetersiz tümör rezeksiyonu - Komple tümör rezeksiyonu + rekürrens /mortalite için yüksek riske işaret eden bulgular: T3-T4 tümör / Lenf nodu metastazı	- Fazla rezidü doku - Lenf nodu diseksiyonu yok - Yaş <18 - T1> 1cm, T2N0M0 - Olumsuz prognoza işaret eden histolojik alt tip.

Tablo 8: ETA'ya göre RAİ endikasyonları

Kesin RAİ uygulanması endikasyonu olan hastalarda yüksek doz (>100 mCi) RAİ uygulanması önerilmektedir. Muhtemel endikasyon olan hastalarda kalıntı doku ablasyonu amaçlı daha düşük dozlar (30-100 mCi) seçilebilmektedir. Postoperatif dönemde RAİ tedavisi mikroskopik tümör odaklarını yok ederek riskli grupta olan hastalarda nüksü engellemede ve mortaliteyi azaltmada etkilidir (51). Remnant doku ablasyonu ile uzun dönem takipte Tg ve I-131 TVT'nin nüksü belirlemedeki

duyarlılığı artırılmış olmaktadır. RAİ tedavisi cerrahi işlemden sonraki 4-6 haftalardan itibaren yapılabilir.

RAİ tedavisi almış olsun ya da olmasın TSH'nın tümör stimulan etkisi mevcut olduğu kabul edilmektedir (52). Bu nedenle TSH baskılanması önerilmektedir. Başlangıç replasman tedavisi sonrasında hedef TSH ilk yıl $<0,1$ mcg/ml dir. 2-3 ayda bir defa TSH düzeyi kontrol edilerek hedef doza ulaşılmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra ise 6 ayda bir defa kontrol edilerek istenilen TSH seviyesi yakalanmalıdır (38).

Diferansiye tiroid kanserlerinin uzun dönem takiplerinde klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri, radyolojik görüntüleme ile beraber yapılır. Laboratuvar olarak Tg yüksekliği nüks açısından anlamlı olabileceği gibi en duyarlı yöntem boyun USG'dir. Metastaz yapmış olan lenf nodlarının tespit edilmesinde USG'nin sensitivitesi oldukça yüksektir. USG eşliğinde İİAB yapılması ve bu aspirattan Tg seviyesinin bakılması patolojik görünümlü lenf nodu ya da kitlenin değerlendirmesinde anlamlıdır. Takipte 3-6. aydan sonra yıllık USG ile özellikle yüksek riskli hastalar yakın gözlemlenmelidir (52).

Cerrahi tedavi ya da Cerrahi + RAİ tedavisi sonrası Tg seviyesi ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenilir. Ancak TSH stimülasyonu altında Tg seviyesi ölçülmesi tanısal olarak daha anlamlıdır. TSH baskılı iken ya da uyarılmışken Tg seviyesi ölçülebilecek düzeyde tespit edilirse nüks göstergesidir. İlk 3 ay başlangıç tedavisinden sonraki dönemde Tg seviyeleri yüksek kalabilmektedir. Bu nedenle Tg seviyesi başlangıç tedavisinden 3 ay sonraki dönemde ölçülen değerler anlamlı kabul edilebilir. Başlangıçta Anti-Tg seviyesi pozitif olan hastalarda ablasyon tedavisi ya da tamamlayıcı cerrahi sonrasında antikor seviyesinin düşmesi ve hatta yok olması beklenilir. Devam eden Anti-Tg pozitifliği persistan hastalık ya da nüks olarak yorumlanır (43).

İlk tedavi sonrasında total ablasyon denilebilmesi için TSH stimülasyonu ile Tg sonucunun negatif olması, boyun USG'nin normal olması gereklidir. DTK uzun dönem takiplerinde yıllık fizik muayene, L-tiroksin tedavisi altında TSH, Tg, Anti-Tg seviyelerinin takibi ve boyun USG ile yapılır. Bu parametrelerden herhangi

birisinde pozitif bulgu saptanırsa lokal nüks ya da uzak metastaz lehine şüphelenilmelidir. Hastanın klinik bulguları da göz önüne alınarak cerrahi tedavi, RAI ya da ışın tedavisi gibi tedavi seçenekleri kullanılmalıdır (49).

Bu çalışmada kliniğimizdeki nüks papiller tiroid kanseri tanısı ile 2000-2017 yılları arasında ameliyat edilen hastaların preoperatif dönemdeki İİAB sitoloji preparatlarından BRAF^{V600E} pozitifliği taranmıştır. Preoperatif dönemde sitolojik aspirattan BRAF^{V600E} pozitifliği ile risk belirleyici faktörlerin uzun dönem takipte nüksü belirlemedeki rolü araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

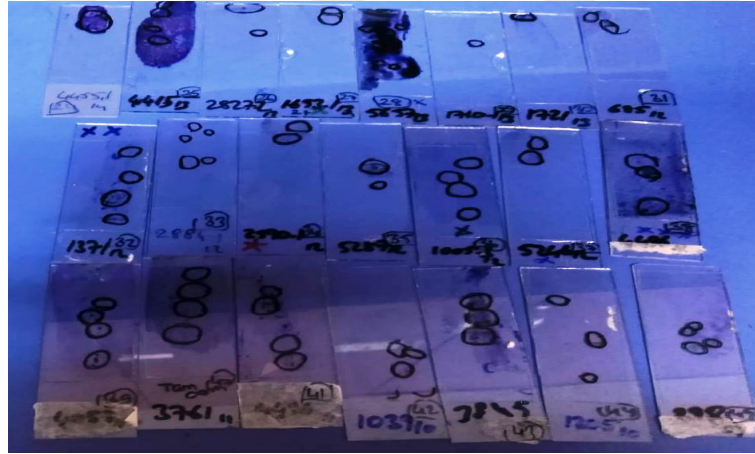
Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında nüks papiller tiroid kanseri tanısı ile ameliyat edilmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına alınan hastalar 2007-2017 yılları arasında daha önce papiller tiroid kanseri nedeni ile ameliyat olmuş ve takipte nüks gelişmiş olan hastalardı. Çalışmaya nüks papiller tiroid kanseri nedeni ile kliniğimizde ameliyat edilmiş olan 134 hastanın 96'sı belirlenen kriterlere uygun olarak tespit edilip dahil edilmiştir. Nüks nedeni ile ameliyat edilen bu hastaların bir kısmının ilk cerrahi işlemleri kliniğimizde bir kısmının da dış kurumlarda yapılmıştı. Seçilen hastaların takip süreleri en az 12 ay idi.

Nüks nedeni ile kliniğimizde ameliyat edilip çalışmaya dahil edilen hastaların tamamına ilk ameliyatında total tiroidektomi ya da total tiroidektomi ile beraber bölgesel lenf nodu diseksiyonu ameliyatı yapılmış, ameliyat sonrası RAI tedavisi almış, 18 yaşından büyük, papiller tiroid kanseri tanısı olan, ilk cerrahi tedavi sonrası başlangıç tedavisinden önce Tg düzeyi TSH suprese veya stimüle iken Tg< 1ng/mL, Anti-Tg negatif, boyun USG'de hastalık kanıtı olmayan, kesitsel(BT/MRI) ve/veya nükleer tıp görüntülemesi (eğer yapıldı ise) negatif olması, rezidü doku şüphesi olmaması şartı arandı. Hastaların hiç birisine tedavi amacı ile lenf nodu diseksiyonu dışında profilaktik lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı

İlk ameliyat sonrası rezidüel doku bulunan, RAI tedavisi almamış, profilaktik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, başlangıç tedavisi sonrasında tam yanıt sağlanamayan, 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Ayrıca persistan biyokimyasal hastalık ya da persistan yapısal hastalık kıstaslarını sağlayan hastalar da çalışma dışı tutulmuştur. Başlangıç tedavisi ve RAI sonrasında Tg ve Anti-Tg pozitif olan hastalar yetersiz yanıt kabul edilip çalışma dışı tutulmuştur.

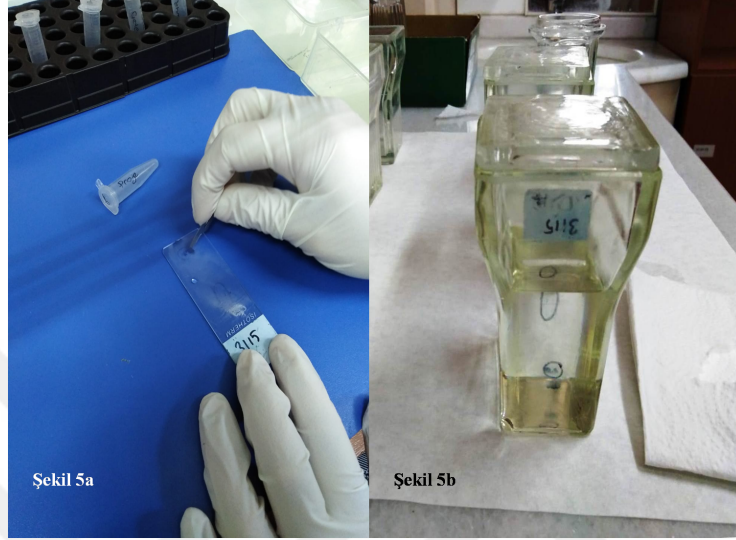
Çalışma grubundaki her hastanın primer ameliyatı öncesinde lezyondan alınan İİAB örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi patoloji laboratuvarı arşivinden bulundu. Primer cerrahisi kliniğimizde yapılmamış olan hastalar ile görüşülerek ilk İİAB incelemesi yapılan kurumlardan preparatları temin edildi. Bu preparatların her birinden DNA izolasyonu yapılarak BRAF^{V600E} mutasyonu varlığı açısından araştırıldı. İİAB preparatları üzerinden çalışılan BRAF^{V600E} mutasyonunun varlığı veya yokluğu açısından kayıt altına alındı.

Bu incelemede sırası ile ilk olarak İİAB preparatları üzerinde malign hücrelerin olduğu yerler ışık mikroskobu altında işaretlendi (Şekil 4).



Şekil 4: İşaretlenmiş İİAB preparatları

İşaretleme sonrası lam ve lamel birbirinden ayrıldıktan sonra lam üzerindeki örnekler 75 derecede etüvde 1 saat inkübe edildi. Sonrasında ksilen ve etanol ile muamele edildikten sonra bisturi ile işaretli bölge kazındı (Şekil 5a, 5b).

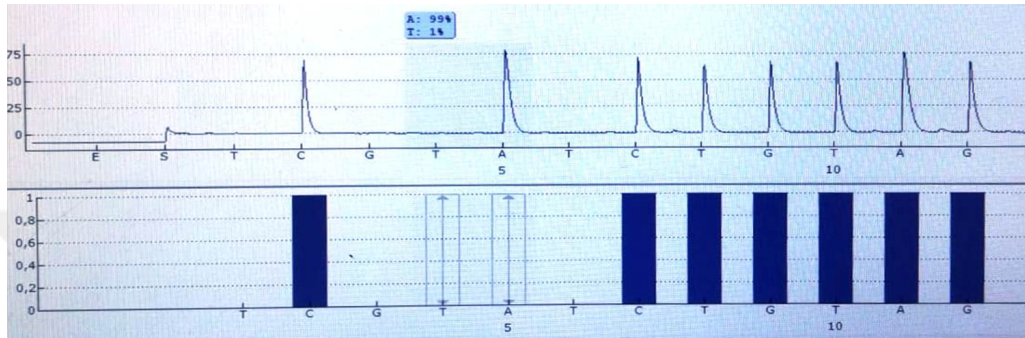
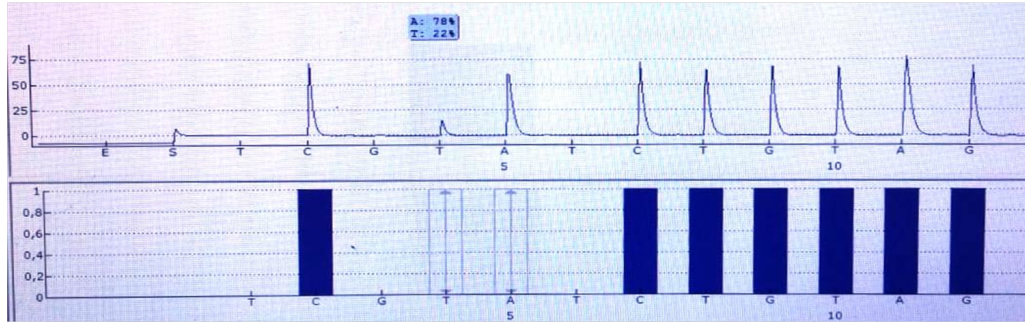


Şekil 5a; Bisturi ile işaretli bölgenin kazınması,

Şekil 5b; Etanol ve Ksilen ile Muamele edilmesi

Örnek üzerine Buffer ATL, Protein kinase K eklenilerek vortekslendi. 56 derecede tamamen lizis olana kadar inkübe edildi. Sonrasında tekrar 90 derecede inkübe edilerek Buffer AL ve Etanol ile muamele edilip santrifüj edilerek DNA izolasyonu tamamlandı.

İzolasyon bittikten sonra PCR işlemi yapıldı. PCR sonrasında Pyromark Q24 cihazı ile inceleme yapılarak BRAF^{V600E} mutasyonu açısından tüm örneklerle aynı işlem tekrarlanılarak incelendi (Şekil 6a,6b). BRAF^{V600E} pozitif ve negatif gruplar belirlendi.



Şekil 6a; BRAF^{V600E} mutasyonu pozitif hasta

Şekil 6b; BRAF^{V600E} mutasyonu negatif hasta

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri hastanemiz elektronik dosya sisteminden geriye dönük olarak kayıt altına alındı. Sitemde kaydı olmayan, ilk ameliyatları dış merkezde yapılmış olan hastaların kendilerinden temin edilen dosya içeriğinden bilgileri geriye dönük olarak kayıt altına alındı. Primer cerrahi yapıldığı esnada AJCC evrelemesine göre evreleri, ATA risk skorlamasına göre risk grupları yaş, cinsiyet, yapılan ameliyatı, primer tümör boyutu, cerrahi sonrası tümörün histopatolojik alt tipi, kapsül invazyonu, yumuşak doku invazyonu, tiroid dışı yayılımı, uzak metastaz varlığı, RAİ tedavisi ve dozu, nüks zamanı, nüks lokalizasyonu kayıt edildi.

Nüks hastalık olduğu tespit edilen hastalarda kriter olarak; Tg düzeyi TSH suprese iken Tg>1ng/ml, stimüle Tg>2 ng/ml ya da boyun USG’de hastalık kanıtı varlığı, kesitsel(BT/MRI) ve/veya nükleer tıp görüntülemesi (eğer yapıldı ise) pozitif olması kabul edildi.

Veriler gruplandırılarak IBM SPSS Statics 20.0 programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnova testi ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak incelendi. Normal dağılmayan veriler sürekli değişkenler için non-parametrik Mann Whitney U testi ile BRAF^{V600E} varlığı açısından gruplar arasında karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-Kare ve Fisher’s Exact testleri ile yapıldı. Risk analizlerinde Fisher’s Exact testi ve Odds Ratio sonuçları verildi. Kaplan-Meier (K-M) sağ kalım analizinde nüks papiller tiroid kanseri tanısı ile ameliyat edilme zamanı başlangıç olarak ve çalışmanın sonlandırıldığı süre ise toplam takip süresi olarak alındı. Takip süresi içerisinde censored (sansürlenmiş) veri girilmedi. Ameliyat sonrası nüks ayı “time to event” (olay zamanı) olarak değerlendirildi.

Nüks değişkenini etkileyebilecek faktörlere gruplar arasında K-M sağ kalım analizi yapıldı. K-M’de elde edilen sonuçlar median - %95CI (Confidence Interval) olarak ifade edildi ve Log Rank (Mantel-Cox) testi sonucu pearson Ki Kare değeri ve p olasılık sonucu olarak ifade edildi (X^2/P). Elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 96 olgunun demografik ve klinik özellikleri aşağıdaki tabloda sıralanmıştır.

Tablo 9: Çalışma Grubunun Demografik ve Tümör Özellikleri

		Hastalar(n)	Dağılım Aralığı (%)
Toplam Hasta Sayısı		96	
Yaş (Yıl)		45,48	18-79
Cinsiyet	Erkek	19	20%
	Kadın	77	80%
Tümör tipi	Klasik	56	58,3%
	Foliküler	30	31,3%
	Diğer	10	10,4%
Tümör Çapı	1-2 cm	35	36%
	2,1-3 cm	31	32%
	3,1-4 cm	13	13%
	>4 cm	17	15%
Tümör Yerleşim Yeri	Üst Lob	50	52,1%
	Alt Lob	46	47,9%
Multisentrisite	Var	64	67,70%
	Yok	32	32,30%
Kapsül İnvazyonu	Var	66	77,60%
	Yok	19	22,40%
Yum Doku invazyonu	Var	43	44%
	Yok	53	56%
İlk Tanıda LN Met.	Var	65	67%
	Yok	31	33%
BRAF^{V600E} Mutasyonu	Var	68	70,8%
	Yok	28	29,2%
Uzak Metastaz	Akciğer	3	
	Kemik + Akciğer	1	
AJCC evresi	Evre 1	16	16,6%
	Evre 2	13	13,5%
	Evre 3	39	40,6%
	Evre 4	28	29,3%
ATA risk sınıfı	Orta	76	79,1%
	Yüksek	20	20,9%
Nüks Lokalizasyonu	Santral Alan	50	52%
	Servikal Alan	18	18,7%
	Loj	28	29,3%
Nüks Zamanı	<6 ay	3	3,1%
	6-12 ay	24	25%
	12-18 ay	31	32,2%
	18-24 ay	17	17,7%
	>24 ay	19	22%

Diğer: Onkositik, Kolumnar ve Diffüz Sklerozan varyantlardır.

Tablo 10: Sürekli değişkenler ile BRAF^{V600E} pozitifliği ilişkisi

	BRAF ^{V600E} Pozitif		BRAF ^{V600E} Negatif		
	Median	(Min-Maks)	Median	(Min-Maks)	P
Yaş	50	(18-79)	46,5	(19-79)	0,448
Tümör Çapı	2,65	(1-6)	1,65	(1-3,5)	0,002
Multisentrisite	2	(1-4)	2	(1-4)	0,709
Nüks Ayı	14	(7-65)	20	(4-66)	0,041
RAİ Dozu_(mCi)	99	(49-159)	101	(51-156)	0,744

Tümör çapı ve nüks ayı bakımından BRAF^{V600E} pozitif ve negatif gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup, tedavi için verilen rai dozu, yaş ve multisentrisme bakımından BRAF^{V600E} pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmamıştır.

Tablo 11: Tümör Çapı ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

		BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	P
Tümör Çapı	Mean	2,9±1,3	1,9±0,6	0,002
	Median	2,65	1,65	
	Variance	1,955	0,479	
	Minimum	1	1	
	Maximum	6	3,5	
	Range	5	2,5	

Fisher's Exact Test P=0,002

BRAF^{V600E} pozitif olanlarda Tümör çapı negatiflere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir (P=0,002).

Tablo 12: Cinsiyet ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
Cinsiyet	Erkek	n	12	7	19
		%	63,20	36,80	100,00
	Kadın	n	56	21	77
		%	72,70	27,30	100,00
Toplam		n	68	28	96
		%	70,80	29,20	100,00

(OR=0,64; %95 CI:0,22 - 1,85; p=0,412)

BRAF^{V600E} pozitif olanlarda erkek veya kadın cinsiyeti dağılımı negatiflerden farklı değildir (p=0,412). BRAF^{V600E} mutasyonunun pozitif veya negatif olması erkek ve kadın cinsiyeti içinde dağılımı benzerdir.

Tablo 13: Tümör varyantı ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} pozitif	BRAF ^{V600E} negatif	Toplam
Patolojik	Klasik Papiller	n	48	8	56
Alt Tip		%	85,7	14,30	100,00
	Foliküler	n	12	18	30
		%	40,0	60,00	100,00
	Diğerleri	n	6	4	10
		%	60,00	40,00	100,00
		n	68	28	96
Toplam		%	70,80	29,20	100,00

Diğer: Onkositik, Kolumnar ve diffüz sklerozan varyantlardır. Patolojik alt tip, Pearson Chi-Square P value: 0,0218

BRAF^{V600E} pozitif olanlarda patolojik alt tiplerin dağılımı negatiflere göre klasik varyantta daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır (P=0,0218). Yani BRAF^{V600E} pozitiflerdeki dağılım yüzdeleri ile negatiflerdeki dağılım yüzdeleri klasik alt tipte diğer gruplar ile BRAF^{V600E} pozitifliği lehine farklıdır.

Tablo 14: Primer tümör yerleşim yeri ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
Primer Tümör Yerleşim Yeri	Üst Lob	n	39	11	50
		%	78,00	22,00	100,00
	Alt lob	n	29	17	46
		%	63,00	37,00	100,00
	Toplam	n	68	28	96
		%	70,80	29,20	100,0

OR=2,08; %95CI:0,85-5,10; p=0,121

BRAF^{V600E} pozitif olanlarda yerleşim yeri dağılımı negatiflerden farklı değildir. İstatistiksel olarak gruplar arasında farklılık olmasa da BRAF^{V600E} pozitif olanlarda üst lob yerleşimi (%78) alt loba (%63) nispeten daha sık oranda görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da BRAF^{V600E} pozitif olanlarda üst lob yerleşimi alt lob yerleşimine göre 2,08 kat daha fazladır (OR=2,08).

Tablo 15: Tümör kapsül invazyonu ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
Kapsül İnvazyonu	Var	n	53	13	66
		%	86,90	54,20	100,00
	Yok	n	8	11	19
		%	13,10	45,80	100,00
	Toplam	n	61	24	85
		%	71,80	28,20	100,00

OR=5,61; %95 CI:1,88-16,74; p=0,003

Kapsül invazyonu varlığı BRAF^{V600E} pozitif olanlarda daha yüksek oranda (%86,90) negatif olanlarda daha düşük oranda (%54,20) gözlenmiştir (P=0,003). Kapsül invazyonu olması açısından BRAF^{V600E} pozitif olanlar negatiflere göre 5,61 kat daha fazla risk taşımaktadır (OR=5,61).

Tablo 16: Tümör yumuşak doku invazyonu ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
Yumuşak Doku İnvazyonu	Var	n	36	7	43
		%	52,90	25,00	100,00
	Yok	n	32	21	53
		%	60,40	39,60	100,00
Toplam		n	68	28	96
		%	70,80	29,20	100,00

OR=3,38; %95CI=1,27-8,98; p=0,014

Yumuşak doku invazyonu varlığı BRAF^{V600E} pozitif olanlarda daha yüksek oranda (%52,9), negatif olanlarda daha düşük oranda (%25) gözlenmiştir (P=0,014). Yumuşak dokuya invaze bir hastalık olması açısından BRAF^{V600E} pozitif olan hastalar negatif olan hastalara kıyasla 3,38 kat daha fazla risklidir (OR=3,38).

Tablo 17: İlk tanıda Lenf Nodu metastazı ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Topla m
İlk Tanıda LN Metastazı	var	n	51	14	65
		%	78,46	21,54	100,00
	yok	n	17	13	31
		%	58,06	41,94	100,00
	Toplam	n	68	28	96
		%	71,87	28,13	100,00

OR=1,34; %95 CI:0,54-3,32; p=0,049

Nüks nedeni ile ameliyat edilen hastalarda ilk tanı esnasında LN metastazı var olanların sayısı olmayanlardan daha fazladır. Çalışma grubu içerisinde BRAF^{V600E} pozitifliği ile lenf nodu metastazının birlikteliği istatistiksel olarak BRAF^{V600E} negatif olanlara göre daha anlamlıdır (p=,049). Ayrıca BRAF^{V600E} pozitif olan hastaların lenf nodu metastazı pozitif olma riski negatiflere nispeten istatistiksel olarak 1,34 kat daha fazladır (OR=1,34).

Tablo 18: ATA risk skorlaması ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
ATA Risk Skorlaması	Orta	n	53	23	76
		%	69,70	30,30	100,00
	Yüksek	n	15	5	20
		%	75,00	25,00	100,00
Toplam		n	68	28	96
		%	70,80	29,20	100,0

OR=0,77; %95CI:0,25-2,36; p=0,785

Çalışmaya dahil edilen gruptaki tüm hastalar ATA skorlamasına göre orta ve yüksek riskli hastalardı. BRAF^{V600E} pozitifliği açısından ATA risk skorlamasına göre orta riski grup ile yüksek riskli grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,785). Orta ve yüksek riskli gruplarda BRAF^{V600E} pozitifliği dağılımı benzerdi.

Tablo 19: AJCC Klinik evresi ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} Pozitif	BRAF ^{V600E} Negatif	Toplam
ACCJ Evresi	Evre 1	n	6	10	16
		%	37,50	62,50	100,00
	Evre 2	n	9	4	13
		%	69,20	30,80	100,00
	Evre 3	n	28	11	39
		%	71,80	28,20	100,00
	Evre 4	n	25	3	28
		%	89,30	10,70	100,00
Toplam	n	68	28	96	
	%	70,80	29,20	100,00	

Pearson Chi-Square P value: 0,004

Hastalara AJCC evelme sistemine göre TNM evrelemesi yapıldığında büyük çoğunluğu Evre 3 ve Evre 4 olmaktadır. Evre 4 e doğru ilerledikçe her evrede kendi içerisinde BRAF^{V600E} pozitifliği oranı artmaktadır. Evre 1 de BRAF^{V600E} pozitifliği oranı %37,50 iken Evre 4 de BRAF^{V600E} pozitifliği oranı %89,30 olmaktadır. Hataların tanı anında evreinin yüksek olması ile BRAF^{V600E} pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (P=0,004).

Tablo 20: Nüks lokalizasyonu ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi

			BRAF ^{V600E} pozitif	BRAF ^{V600E} negatif	Toplam
Nüks	Servikal	n	14a	4a	18
Lokalizasyonu					
		% Lokalizasyonu	77,80	22,20	100,00
		% BRAF ^{V600E}	20,90	14,30	18,90
	Santral	n	36a	13a	49
		% Lokalizasyonu	73,50	26,50	100,00
		% BRAF ^{V600E}	53,70	46,40	51,60
	Loj	n	17a	11a	28
		% Lokalizasyonu	60,70	39,30	100,00
		% BRAF ^{V600E}	25,40	39,30	29,50
Toplam		n	67	28	95
		% Lokalizasyonu	70,50	29,50	100,00
		% BRAF ^{V600E}	100,00	100,00	100,00

Pearson Chi-Square P value: 0,376

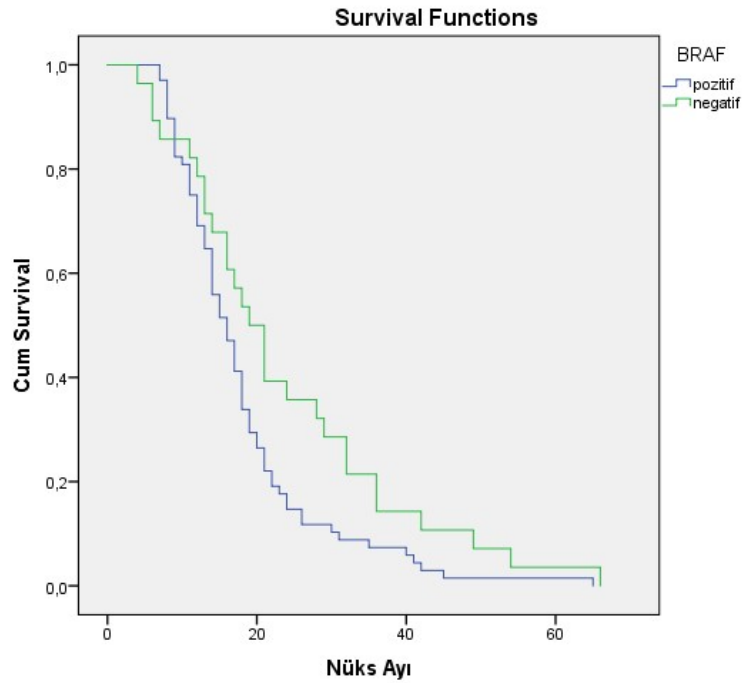
Hastaların %18,9 u servikal alanda %29,50 si tiroidektomi lojunda %51,60 ı ise santral alanda lenf nodu metastazı ile nüks ederek tekrar ameliyat edilmiş. Nüks lokalizasyonu olarak en fazla santral alanda LN metastazı görülmüş. Santral landa LN metastazı ile başvuran hastaların %73,50 sinde BRAF^{V600E} mutasyonu mevcuttu. Ancak toplam dağılım içerisinde servikal alanda nüks sayısı düşük olmasına rağmen (%18,90) BRAF^{V600E} pozitifliği açısından kendi içerisinde en yüksek oran servikal alanda saptanan nükslerde idi (%77,30). BRAF^{V600E} mutasyonu pozitifliği açısından nüks lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede gruplar arasında dağılım benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0,376). Ancak BRAF^{V600E} pozitif olup nüks saptanan hastalar içerisinde rekürrens oranı %53,70 ile en fazla santral alanda görüldü.

BRAF^{V600E} mutasyonu ile hastalıksız sağ kalım süresi ilişkisini görebilmek için Kaplan-Meier analizi yapıldı.

Tablo 21: Hastalıksız sağ kalım ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi Kaplan-Meier Analizi

BRAF ^{V600E}	Median (Ay)	%95 Güven aralığı (Ay)	
Pozitif	16	13,5	18,4
Negatif	19	14,8	23,1

Log Rank (Mantel-Cox) p=0,035

**Şekil 7:** Hastalıksız sağ kalım ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi, Kaplan-Meier Analizi grafiği.

Hastalıksız sağ kalım süresi (ay) ortalama ve ortanca değerleri hesaplandı. Nüks zamanı verileri normal dağılmadığı için ortanca değerleri kullanılarak Kaplan - Meier analizleri hesaplandı. %95 güven aralığında BRAF^{V600E} negatif grupta beklenen hastalıksız sağ kalım süresi 19 ay iken BRAF^{V600E} pozitif grupta 16 ay olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,035).

5. TARTIŞMA

Diferansiye tiroid kanserleri dünyada en sık görülen endokrin malignitelerdendir. Görülme sıklığında son yıllarda giderek artış tespit edilmektedir. Bu artışın temelinde tanı koymaktaki teknolojik gelişmeler ile beraber çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörlere bağımlı gerçek bir artışın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53).

BRAF^{V600E} gen mutasyonunun PTK ile birlikteliği bilinmektedir. Ancak ülkemizde bu gen mutasyonunun prevalansı ve Türk toplumundaki PTK'ların prognozu ile ilişkisi üzerine yeterli çalışma henüz yoktur.

Bu çalışmada daha önce PTK tanısı ile ameliyat edilmiş, primer tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede remisyonda olduğu tespit edilen ve takipte nüks gelişen hastalar değerlendirilmiştir. Nüks gelişen bu hasta grubunda tümör çapı, kapsül invazyonu, yumuşak doku invazyonu, LN metastazı, patolojik alt tipi gibi prognoz ile ilişkili parametrelerin BRAF^{V600E} mutasyonu ile birlikteliği incelendi.

Çalışmamızda primer tedavi sonrası Tg, Anti-Tg, diğer radyolojik görüntüleme teknikleri ve I-131 taramada remisyonda olduğu tespit edilmiş sonrasında kontrol takiplerinde nüks gelişip tekrar ameliyat edilen 96 PTK olgusu retrospektif olarak incelenip İİAB preparatlarından BRAF^{V600E} mutasyonu bakılmıştır. Postoperatif dönemde tüm hasalar RAİ tedavisi almıştır. Çalışmaya dahil edilen 96 hastanın 2'si primer tiroid malignitesi nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Hastaların tamamı AJCC TNM evreleme sistemi ve ATA risk skorlamasına göre sınıflandırıldı. Çalışma grubumuzda ATA'ya göre düşük riskli hasta yoktu. Hastaların %79'u ATA'ya göre orta risk %21 ise yüksek risk grubundaydı. Düşük riskli hastanın olmamasının nedeninin, çalışmadaki tüm hastaların nüks gelişmiş bir gruptan seçilmiş olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışma grubumuzdaki BRAF^{V600E} gen mutasyonu oranı %70,8 olarak saptanmıştır. Literatürde PTK'lı hastaların BRAF^{V600E} gen mutasyonu oranları çeşitli çalışmalarda %25-81 gibi oranlar arasında saptanmıştır. Kurtulmuş N. Ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada BRAF^{V600E} gen mutasyonu oranını %31,7 olarak

saptamışlardır (54). Khan ve ark. yaptığı çalışmada ise BRAF^{V600E} gen mutasyonu oranını %25 olarak bulmuşlar. Chunping Liu ve ark. yaptığı bir meta analiz çalışmasında ise 34 çalışmanın BRAF^{V600E} mutasyonu pozitifliği aralığı %14-81 olarak gösterilmiş (55). Literatürde farklı oranlarda PTK ile ilişkili BRAF^{V600E} pozitifliği oranları mevcut olmakla beraber büyük oranda ortalama prevalansı %45 seviyelerinde tespit edilmektedir. Bizim çalışma grubumuz tamamen nüks gelişmiş hastalar olduğu için PTK tanısı ile BRAF^{V600E} araştırılan bir çalışma grubuna göre %70,8 ile literatüre kıyasla ciddi oranda yüksek BRAF^{V600E} gen mutasyonu pozitifliği tespit edilmiştir. Bu yüksekliğin nedeninin ise tüm PTK tanılı hastalardan ziyade prognozu kötü ve nihayetinde nüks gelişmiş olan bir grupta çalışma yapmış olmamız olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde bir çok çalışmada yaşlı ve erkek cinsiyet ile ilişkili olarak BRAF^{V600E} gen mutasyonu pozitifliği tespit edilmiş ancak bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Cinsiyet ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi p değeri 0,412 iken yaş ile ilişkili BRAF^{V600E} mutasyonu analizi p değeri 0,448 olarak istatistiksel olarak da anlamsız bulunmuştur (56).

Hastalar bizim çalışmamızda AJCC evreleme sistemine göre preoperatif değerlendirilmede 4 gruba ayrıldı. En fazla Evre 3 ve Evre 4 grupta hasta mevcuttu. Literatürde de çalışmamız ile benzer oranlarda ileri evre ile BRAF^{V600E} ilişkisini destekler nitelikte yayınlar mevcuttur. Chunping Liu ve ark. yaptığı bir meta analiz çalışmasında ileri evre ve BRAF^{V600E} pozitif hasta oranı %37,5 olarak gösterilmiştir. Gen pozitifliği ile ileri evre istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur (55). Yine Ralph P. Tufano ve ark. yaptığı bir başka çalışmada AJCC Evre 3 ve Evre 4 ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur (57). Bizim çalışmamızda ileri evre ile BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olup $p < 0,05$ hem BRAF^{V600E} pozitif hem de ileri evre (Evre3/4) olan hasta oranımız literatürü destekler şekilde %55 idi.

Çalışmamızda tümör çapları arttıkça BRAF^{V600E} pozitifliğinde de aynı şekilde artış saptanmıştır. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde büyük tümör çapı ile BRAF^{V600E} pozitifliği arasında benzer ilişkilerin gösterildiği çalışmalar mevcuttur.

Yueye Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada tümör çapı BRAF^{V600E} pozitif olan grupta 2,15 cm olarak tespit edilmişken bizim çalışmamızda da median tümör çapı BRAF^{V600E} pozitif grupta 2,65 cm olarak bulunmuştur (58). Ayrıca artan tümör çapı ile BRAF^{V600E} pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (P=<0,05).

Çalışmada hastalıksız sağ kalım açısından BRAF^{V600E} negatif grupta beklenen hastalıksız sağ kalım süresi 19 ay iken BRAF^{V600E} pozitif grupta 16 ay olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,035).pozitif olanların BRAF^{V600E} negatif olanlara kıyasla daha erken nüks ettiği gözlemlenmiştir. Ancak burada nüksün BRAF^{V600E} pozitif grupta daha erken görülmesi ile mutasyonun doğrudan ilişkili olmadığı diğer prognostik faktörlerin de BRAF^{V600E} ile birlikteliğiyle beraber nüksün daha erken görüldüğünü düşünmekteyiz. Literatürde BRAF^{V600E} bağımsız yapılan çalışmalarda tümör çapındaki artış, kapsül invazyonu, multsentrisite, ekstra tiroideal yayılım gibi nedenlerle hastalıksız sağ kalımın süresinde kısalma olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da kapsül invazyonu, yumuşak doku invazyonu, tümör çapı gibi parametrelerle BRAF^{V600E} mutasyonu ilişkili olduğu için dolaylı olarak hastalıksız sağ kalım ile de ilişkili olarak sonuçlar elde edilmektedir.

Çalışmamızda primer tümörün histopatolojik varyantı BRAF^{V600E} pozitif ve negatif gruplar için ayrı ayrı değerlendirildi. Hastalarımızın PTK alt grubu dağılımlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Gündüz M. yapmış olduğu bir çalışmada olguların %66,7 si klasik varyant ve bu grup içerisinde BRAF^{V600E} pozitifliği oranı %64,2 olarak belirtilmiştir (59). Bizim çalışma grubumuzda da benzer oranlar tespit edilmiş olup klasik varyant içerisinde BRAF^{V600E} pozitifliği oranı %85 olarak tespit edilmiştir. Bu derece yüksek bir oranın tespit edilmesinde çalışma grubunun tamamen nüks hastalardan oluşmuş olmasının etkilediği düşünülmüştür.

Primer tümör yerleşim yeri ile BRAF^{V600E} ilişkisi üzerine literatürde örnek çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışma grubunda değerlendirme sonunda BRAF^{V600E} mutasyonu ile tümör yerleşim yeri (üst/alt lob) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı. Ancak oransal olarak üst lobda daha sık görüldüğü tespit

edildi. Somatik bir mutasyon olan BRAF^{V600E} mutasyonunun çevresel faktörlerden etkilendiğini de varsayarak diş hekimlerince sık kullanılan servikal bölgeye panoramik çene grafisi vs. gibi nedenlerle radyoaktiviteye maruz kalma ile ilişki olarak üst loblarda daha çok görüldüğü düşünülebilir. Ancak bu görüşü ortaya koymak için kontrollü hasta grupları oluşturularak daha geniş serilerde çalışma yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Basolo ve ark. BRAF mutasyonu ile invaziv karakterli PTK arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (P=0,045) (60). Yine Kurtulmuş N. ve ark. yaptıkları çalışmada BRAF^{V600E} pozitifliği ile kapsül invazyonu arasında korelasyon saptamışlardır (P=0,04) (54). Diğer taraftan Huang ve ark. Çin’de yaptıkları bir çalışmada tiroid kapsül invazyonu ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır (61). Gündüz M. ve ark. da aynı şekilde yaptıkları çalışmada BRAF^{V600E} mutasyonu ile kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki görmemişler (59). Bizim çalışmamızda ise literatürde bazı kaynaklarda olduğu gibi BRAF^{V600E} mutasyonu ile kapsül invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (P=0,003). Ayrıca yapılan risk analizinde BRAF^{V600E} mutasyonu pozitif olan grupta kapsül invazyonu olma riski 5,61 kat daha fazla bulunmuştur (OR=5,61).

BRAF^{V600E} mutasyonu ve multisentrisite ilişkisi ile ilgili literatürde bir çok çalışma mevcuttur. Çoğunlukla BRAF^{V600E} mutasyonu pozitifliği ile multisentrisite pozitif korelasyon göstermektedir (60) (62). Ancak bu çalışmamızda 96 olgunun 64’ünde multisentrisite mevcut iken multisentrisme ile BRAF^{V600E} arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bir çok çalışmada BRAF^{V600E} mutasyonu ile LN metastazı arasında bir korelasyon mevcut olup BRAF^{V600E} mutasyonunun rekürrens açısından bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (63) (64). Tufano ve ark. yapmış oldukları bir meta analiz çalışmasında PTK olgularında BRAF^{V600E} mutasyonu olanlarda LN metastazı Odds Ratio=1,32 bulmuşlardır (65). Bizim çalışmamızda ise LN metastazı ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında korelasyon mevcut olup (P=0,049), Odds Ratio=1,34 olarak literatür bulgularını destekler sonuçlar elde edilmiştir.

BRAF^{V600E} mutasyonu pozitifliği açısından nüks lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede gruplar arasında dağılım benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (P=0,376). Ancak BRAF^{V600E} pozitif olup nüks saptanan hastalar içerisinde rekürrens oranı %53,70 ile en fazla santral alanda görüldü. Rekürrensin BRAF^{V600E} mutasyonu ile ilişkisi Xing ve ark. yaptığı çalışmada incelenmiş, ortalama 3 yıllık takip sonrasında ise nüks durumu mutasyon pozitif grupta %36, mutasyon negatif grupta ise %12 olarak saptanmıştır (63). Bu nedenle BRAF^{V600E} mutasyonu pozitifliğinin tedavi aşamasında dikkate alınması gereken önemli bir belirteç olduğu ifade edilmiştir.

BRAF^{V600E} mutasyonu ile rekürrens zamanı arasında Cox Regresyon analizi yapıldığında anlamlı ilişki tespit edilmiş. Çalışmamızdaki BRAF^{V600E} mutasyonu hastalıksız sağ kalım eğrisi dikkatle incelendiğinde; kısa izlem süresinde görülen paralelliğin, mutasyon pozitif grupta nüks zamanındaki yaklaşıma nedeniyle daha uzun izlem sürecinde bozulduğu görülmektedir. Literatürdeki genel kabule paralel olarak uzun vadede BRAF^{V600E} mutasyonu ile hastalığın erken nüksü arasında anlamlı ilişki olduğu söylenebilir. Ancak erken nükslerdeki tek faktörün BRAF^{V600E} mutasyonu olmadığı gözden kaçırılmamalıdır. BRAF^{V600E} mutasyonu ile beraber diğer kötü prognostik kriterlerin birlikteliği nüks zamanlaması açısından sadece BRAF^{V600E} mutasyonunun etkili olduğu fikrinden bizi uzaklaştırmaktadır.

Bir çok çalışma BRAF^{V600E} mutasyonu ile kötü prognostik kriterler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirmesine rağmen BRAF^{V600E} gen mutasyonu henüz tüm dünya tarafından kabul edilen PTK yönetim algoritmalarına kesin olarak dâhil edilmemiştir. BRAF^{V600E} mutasyonunun Türkiye'deki prevalansını net olarak ortaya koymak için geniş hasta grupları ile yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen hastalar nüks nedeni ile ameliyat edilen hastalar olduğu için çalışma grubu içerisinde ATA'ya göre düşük riskli hasta yoktu.

2. Çalışmada BRAF^{V600E} gen mutasyonu oranı %70,8 olarak saptanmıştır

3. Yaş ve cinsiyet ile BRAF^{V600E} mutasyonu arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki ortaya konulamamıştır.

4. AJCC evreleme sistemine göre ileri evre (Evre 3-4) ile BRAF^{V600E} pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu.

5. Tümör çapındaki artış ile BRAF^{V600E} pozitifliğinde birliktelik görüldü. BRAF^{V600E} pozitif olan grupta median tümör çapı 2,65 cm iken BRAF^{V600E} negatif olan grupta 1,65 cm idi.

6. BRAF^{V600E} pozitif olan grup ile negatif olan grupların hastalıksız sağ kalım süreleri birbirinden farklıydı. Pozitif olan grupta süre 16 ay iken negatif olan grupta 19 ay olarak belirlendi.

7. Çalışma grubumuzda en sık görülen PTK varyantı klasik tip idi. BRAF^{V600E} pozitif grupta %85 oranında klasik tip PTK mevcuttu.

8. Çalışmamızda primer tümörün yerleşim yeri (Üst lob/Alt lob) ile BRAF^{V600E} pozitifliği arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

9. BRAF^{V600E} pozitifliği ile kapsül/yumuşak doku invazyonu arasında yakın ilişki tespit edildi. BRAF^{V600E} pozitif olan grupta negatif olan gruba kıyasla kapsül invazyonu görülme riski 5,61 kat daha fazla idi.

10. Literatürde multisentrik PTK ile kötü prognoz arasında ilişki olduğun dair bir çok yayın mevcut iken bizim çalışmamızda böyle bir ilişki ortaya konulmadı.

11. Hastalar nüks ettikleri yerlere göre santral/servikal/loj şeklinde gruplandırıldı. Nüks gelişen bölgeler ile BRAF^{V600E} mevcudiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmeydi. Ancak BRAF^{V600E} pozitif grupta nüks en çok santral alanda görüldü.

Ancak, Türkiye'deki BRAF^{V600E} gen mutasyonu prevalansının ve PTK'de kötü prognostik kriterler ile ilişkisini ortaya koymak için karşılaştırmalı daha geniş serilerden elde edilecek yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Bu sayede yapılacak yeni çalışmaların da katkısı ile BRAF^{V600E} gen mutasyonunun ilerleyen dönemlerde kılavuzlarda daha kesin kanıtlar ile yer alması muhtemeldir.



KAYNAKLAR

1. The history of thyroidectomy. AEB., Giddings. J R Soc Med, 1998, Cilt 91:(Supl. 33)3-13.
2. Altun H, Hamaloğlu E, Diferansiye Tiroid Kanseri: Sayek Temel Cerrahi 4. Baskı. Böl 171, S:1897.
3. Clark, Geeta Lal ve Orlo H. Tiroid, Spesifik Tümörler, Papiller Karsinom: Schwartz Cerrahinin İlkeleri, 2014. 1521-1574.
4. Thyroidology Reflections on 20th century history. Ureles A.L, Freedman Z.R. Falk S.A, eds. s.l. : Thyroid Disease, Endokrinology, Surgery, Nucleer Medicine and Radiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott – Raven Publishers., 1997, Cilt Chap 1, pp: 1-14.
5. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. DeGroot Lj, Kaplan EL, McCormic. 414-424, s.l. : J. clin. Endocrinol Metab. , 1990, Cilt 71.
6. Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma . MJ, Schlumberg. s.l. : N Eng J Med., 1998, Cilt 338: 297-306.
7. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time. al., Mathur A. et. 2011, Cilt 117(19): p. 4390-4395.
8. American Thyroid Association Management guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer . 2015. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
9. Clinicopathologic and molecular disease prognostication for papillary thyroid cancer. Miccoli P, Miccoli M, Antonelli A, et al.,. 9:1261-75, s.l. : Expert Rev Anticancer Ther., 2009.
10. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). The Thyroid. 8th ed. Clark T, Savı N. 2000. 1-5., s.l: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
11. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Cerrahi Anatomi ve Teknik. New York : Springer-Verlag, 2000: 19-54. Cilt 2000: 19-54. .
12. AF., Reed. Relations of inferior laryngeal nerve to thyroid artery. . Anatomical Record. 1943;85:17.
13. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. 28:1-9., s.l. : Ok Meydanı Tıp Dergisi, 2012.

14. PL., Williams. Thyroid Gland. [yazan] Churchill Livingstone. Gray's anatomy. New York : s.n., 1995:1891-96.
15. Grant, C.S. Surgical anatomy of the thyroid, parathyroid and adrenal glands. [yazan] Baker R.J, Fischer J.E, ed. Nyhus L.M. Mastery of Surgery, 3th ed. New York. : Little – Brown Comp, 1997, Vol: 1, Chap: 35, pp: 475 –485.
16. Keith L. Moore, Arthyr F. Dalley. Servikal bölgedeki organlar. Kliniğe Yönelik Anatomi 4. baskı. 2007.
17. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. 2013. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> .
18. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, . Davies L, Welch HG. 1973-2002 , s.l. : JAMA, 2006. 295: 2164 - 2167.
19. Howlader N, Noone AM, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistics Review,. 1975-2010, National Cancer Institute. 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.
20. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive Activation of the RET/PTC-RAS-BSignaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma, . Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, et al. s.l. : Cancer Res . 2003;63:1454-1.
21. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Davies H, Bignell GR, Cox C et.al. 2002. 417: 949–95.
22. Immunohistochemistry with the anti-BRAF V600E (VE1) antibody: impact of pre-analytical conditions and concordance with DNA sequencing in colorectal and papillary thyroid carcinoma. Dvorak K, Aggeler B, Palting J et all. 2014. 46:509-17.
23. Morphology predicts BRAF (V(6)(0)(0)E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study. . Virk RK, Theoharis CG, Prasad A et all. s.l. : Virchows Archiv : an international journal of pathology, 2014. 464:435-42.
24. Ali SZ., Cibas ES. The Bethesda System for Reporting thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. Springer. New York : s.n., 2010.
25. Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; a metaanalysis. al., Bongiovanni M. et. s.l. : Acta Cytol., 2012. 2012;56(4):333-9.

26. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et. al. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2006 . 91: 3411–3417.
27. JN., Attie. Thyroid cancer: current controversies. Crucial Controversies in Surgery. s.l. : Karger Landes Systems., 1998. 1998; 215-226..
28. The place of fine-needle biopsy and diagnosis of nodules of the thyroid. . Schwarz AE, Neiburgs HE, Davies TF et.al. s.l. : Surg Gynecol Obstet, 1982. 1982;155:54-58..
29. Diagnosis and management of patients with nodules. Lawrence W, Kaplan BJ. s.l. : J Surg Oncol. , 2002. 2002; 80:157-170..
30. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. . Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. s.l. : Surgery. discussion. 2003;134(6):946-954.
31. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. RohJL, Kim JM, Song CJ. s.l. : J Surg Oncol , 2009. 2009;99: 28-31.
32. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: An appraisal. . Gharib H, Goelnerr JR. s.l. : Ann Intern Med. , 1993. 1993; 118:282-289..
33. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-years experience with 11.000 biopsies. . Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. s.l. : Clin Lab Med. , 1993. 1993; 13:699-709..
34. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, et. al. s.l. : Surgery. 2007 Dec; 142(6): 837-44; discussion 844.e1-3. Epub 2007 Nov 5.
35. Direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi. . A., Tunçbilek. s.l. : Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, 1.baskı, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000; 9:169-180.
36. Staging systems for follicular thyroid carcinoma: application to 171. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY.
37. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma Surgery 104: 947 - 953. Cady B, Rossi R. 1988.
38. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. . Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. 2009, Cilt Thyroid 19:1167 – 1214.

39. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. . Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, et al. s.l. : Eur J Cancer 1979;15:1033–1041.
40. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. s.l. : J Clin Endocrinol Metab 75: 714 - 720, 1992.
41. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. . Cady B, Rossi R. s.l. : Surgery. 1988;104:947–953.
42. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. . Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. s.l. : Surgery 1987;102:1088 –1095.
43. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. . Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. s.l. : Surgery 1993;114:1050 –1058.
44. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. . Greene FL, Page DL, Fleming ID, editors. s.l. : New York: Springer-Verlag;2002.
45. Thyroid cancer: current controversies. In Schein M, Wise L (eds): Crucial Controversies in Surgery,. JN., Attie. s.l. : Karger Landes Systems. 1998; 215-226.
46. 2015 American Thyroid Association Management. Bryan R. Haugen, 1,* Erik K. Alexander,2 Keith C et al. 2016. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
47. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, online at. www.nccn.org. [Çevrimiçi]
48. Surgical Management of Well-differentiated Thyroid Cancer: State of the Art. . Suliburk J, et al. s.l. : Surg Clin North Am, 2009 Oct,89(5):1171-91.
49. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. . Roh JL, Park JY, Park CI. s.l. : Ann Surg 2007; 245:604–61.
50. European Thyroid Cancer Task Force (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA. s.l. : Eur J Endocrinol 154.

51. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer J Clin Endocrinol Metab 81:. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, et al. 1996, Cilt 4318 - 4323.
52. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy . Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. s.l. : Thyroid 16:1229 - 1242, 2006.
53. Role of BRAF V600E mutation as an indicator of the extent of thyroidectomy and lymph node dissection in conventional papillary thyroid carcinoma. Seo Ki Kim, MD,a Jung-Woo Woo, MD,a Jun Ho Lee, MD,b Inhye Park, MD,a Jun-Ho Choe, MD, PhD,a. 158, s.l. : Surgery, Cilt 6.
54. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. Morris, L.G. and D. Myssiorek. 200(4): p. 454-461., s.l. : The American Journal of Surgery, 2010. .
55. BRAFV600E mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. . Kurtulmus, N., et al. s.l. : Endocrine, 2012, Cilt 42(2): p. 404-410.
56. Associations between BRAF and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Chunping Liu, Tianwen Chen and Zeming Liu. 241, s.l. : World Journal of Surgical Oncology, 2016, Cilt 14. 10.1186/s12957-016-0979-1.
57. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Cancer and Its Value in Tailoring Initial Treatment. Ralph P. Tufano, Gilberto V. Teixeira, Justin Bishop et. al. 5, s.l. : md-journal, Cilt 91. 0025-7974.
58. Braf v600e Mutation assisted risk stratification of solitary intrathyroideal papillary cancer for precision treatment. Yueye Huang, et al. 110, s.l. : oxford university press, 2018, Cilt 4. doi:10.1093/jnci/djx227.
59. M, Gündüz. Papiller tiroid kanserlerin klinik seyri ve prognoz üzerine genetik faktörlerin etkisi. 2015.
60. Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. . Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, et al. 2010;95(9):4197-205., s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.
61. BRAF mutation correlates with recurrent papillary thyroid carcinoma in Chinese patients. 2014;21(6):e740-7. Huang FJ, Fang WY, Ye L, Zhang XF, Shen LY, Han RL, et al. 2014;21(6):e740-7., s.l. : Current Oncology (Toronto, Ont).

62. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. . Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(12):4559-70.

63. . BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. . Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. . 2005;90(12):6373-9.

64. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. . . Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. s.l. : The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007;92(11):4085-90..

65. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. s.l. : Medicine. 2012;91(5):274-86.