

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PAPİLLER TİROİD KANSERİ TANI VE PROGNOZUNU
BELİRLEMEDE SERUM SYNDECAN 1 VE 4 SEVİYESİNİN
KLİNİK ÖNEMİ**

Dr. Şerife Mehtap BOYLUBAY
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİK HASTALIKLAR BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hakan KORKMAZ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından
TTU-2021-8384 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2022

ÖNSÖZ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, ileri görüşlülüğü ile bizlere yol gösteren, tezimin planlanmasından başlayarak her aşamasında bana destek ve yardımcı olan, her türlü soruma sabırla ve özveriyle cevap veren, yoğun çalışma şartlarına rağmen tez hazırlık sürecimde bana zaman ayıran ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Hakan KORKMAZ'a,

Beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum, arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Ece ACAR, Arş. Gör. Dr. Aişe Duran CANBULUT'a, Uzm. Dr. Ayhan CANBULUT'a, Uzm. Dr. Oğuz YÜCEER'e, Hemşire Dudu Tuğba ÇAY'a, Hemşire Nermin YARADANAKUL'a ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Fakültemizin Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Fevziye Burcu ŞİRİN'e ve Arş. Gör. Dr. Seda ÇELİK'e,

Hayatımın her alanında destekleri ile yanımda olan annem Emine DARBAŞ'a, kardeşim Şule DARBAŞ'a ve varlığını her zaman yanımda hissettiğim rahmetli canım babam Arif DARBAŞ'a

Mutluluğumun adresleri, tez sürecimin sonlanmasını dört gözle bekleyen canım kızlarım Eda BOYLUBAY ve Ada BOYLUBAY'a,

Sevgilerimle ve saygılarımla teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Ş. Mehtap BOYLUBAY

Isparta - 2022

ÖZET

Papiller Tiroid Kanseri Tanı ve Prognozunu Belirlemede Serum Syndecan 1 ve 4 Seviyesinin Klinik Önemi

Giriş ve Amaç: Papiller tiroid kanseri (PTK) dünyada en yaygın görülen endokrin kanserdir. Hastalık tanı ve prognozunu öngörmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar serum Syndecan 1 (SDC-1) ve Syndecan 4 (SDC-4) düzeylerinin PTK tanı ve prognozunu tahmin etmede ki rolleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada serum SDC-1 ve SDC-4 değerlerinde ki değişimlerin PTK tanısındaki rolü ve klinikopatolojik prognostik faktörler arasında ki ilişki değerlendirildi.

Materyal ve Metod: 2021-2022 yılları arasında tiroid nodülü nedeni ile başvuran sonrasında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak operasyon kararı verilen hastalardan serum örnekleri alındı. Bunlardan çalışma şartlarını karşılayan gönüllü 30 PTK ve 30 benign tiroid nodül (BTN) olgusu çalışmaya dahil edildi. PTK tanısı alan hastalardan operasyon 3 ay sonra tekrar serum örnekleri alındı. Tüm serum örneklerinden SDC-1 ve SDC-4 düzeyi çalışıldı. Uygun istatistiksel analizlerle bunların düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. SDC-1 ve SDC-4'ün PTK açısından tanısal gücü ROC curve analizi ile değerlendirildi. Tanısal açıdan sensitivite ve spesifitesi hesaplandı. PTK'da klinikopatolojik prognostik faktörler ile SDC-1 ve SDC-4 arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: PTK'da operasyon öncesinde serum SDC-1 düzeyleri BTN grubuna göre daha yüksekti ($p=0.036$). Bununla birlikte malign ve benign nodüller arasında SDC-4 düzeyleri açısından önemli bir fark yoktu ($p=0.647$). PTK hastaları opere edildikten sonra SDC-1 ve SDC-4 düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla; $p=0.003$ ve $p=0.005$). PTK tanısında serum SDC-1'in 62.085 ng/ml cut-off değeri için sensitivite %63.3, spesifisite %60 olarak hesaplandı. ATA orta riske sahip PTK hastalarında düşük riskli hastalara göre Serum SDC-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum SDC-1 ile tiroid kapsül invazyonu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.401$, $p=0.028$).

Sonuç: Malign tiroid nodüllerinde serum SDC-1 düzeyi artmaktadır. Serum SDC-1, iyi bir sensitivite (%63.3) ve spesifisiteye (%60) sahip olması nedeniyle PTK tanısı için potansiyel marker olabilir. Ayrıca PTK'da serum SDC-1 düzeyi kapsül invazyonu ile pozitif korelasyon göstermesi hastalık prognozunu belirlemede de faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte serum SDC-4 düzeyi ile değerlendirmenin PTK tanısı için faydalı olmayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Papiller Tiroid Kanseri, Prognostik Faktörler, Serum Solubl SDC-1, Serum SDC-4

ABSTRACT

Clinical Importance of Serum Syndecan 1 and 4 Levels in Determining The Diagnosis and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer

Introduction and Aim: Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common endocrine cancer in the world. Biomarkers are needed for disease diagnosis and prediction of prognosis. To date, the roles of serum Syndecan 1 (SDC-1) and Syndecan 4 (SDC-4) levels in the diagnosis and prediction of prognosis of PTC have not been evaluated. In this study, the role of changes in serum SDC-1 and SDC-4 values in the diagnosis of PTC and the relationship between clinicopathological prognostic factors were evaluated.

Materials and Methods: Between 2021-and 2022, serum samples were obtained from 60 patients who presented with thyroid nodules and then decided to have an operation by performing a thyroid fine-needle aspiration biopsy. Of these, 30 volunteer PTC and 30 benign thyroid nodule (BTN) cases meeting the working conditions were included in the study. Serum samples were taken again 3 months after the operation from patients diagnosed with PTC. SDC-1 and SDC-4 levels were studied in all serum samples. Their levels were compared between groups by appropriate statistical analysis. The diagnostic power of SDC-1 and SDC-4 in terms of PTC was evaluated by ROC curve analysis. Diagnostic sensitivity and specificity were calculated. The relationship between clinicopathological prognostic factors and SDC-1 and SDC-4 in PTC was evaluated with Spearman correlation analysis. The SPSS Windows version 22.0 package program was used for statistical analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: Preoperative serum SDC-1 levels were higher in PTC than in the BTN group ($p=0.036$). However, there was no significant difference in SDC-4 levels between malignant and benign nodules ($p=0.647$). SDC-1 and SDC-4 levels were significantly decreased after PTC patients were operated on ($p=0.003$ and $p=0.005$, respectively). For the cut-off value of serum SDC-1 of 62,085 ng/ml in the diagnosis of PTC, the sensitivity was calculated as 63.3% and the specificity as 60%. Although serum SDC-1 levels were higher in patients with ATA intermediate risk compared to low-risk PTC patients, this was not statistically significant. A positive correlation was found between serum SDC-1 and thyroid capsule invasion ($r=0.401$, $p=0.028$).

Conclusion: Serum SDC-1 levels are increased in malignant thyroid nodules. Serum SDC-1 may be a potential marker for the diagnosis of PTC due to its good sensitivity (63.3%) and specificity (60%). In addition, the results suggest that the positive correlation between serum SDC-1 level and capsular inflammation in PTC may be useful in determining the prognosis of the disease. However, further studies are needed in this regard. However, we believe that evaluation with a serum SDC-4 level will not be useful for the diagnosis of PTC.

Keywords: Papillary Thyroid Cancer, Prognostic Factors, Serum Soluble SDC-1, Serum SDC-4

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Karsinomları	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflandırma	3
2.2. Tanı.....	5
2.2.1. PTK Histolojik Altıpleri	6
2.3. PTK Risk Sınıflaması	6
2.4. TNM Sınıflaması ve Evreleme	7
2.5. PTK’de Prognostik Faktörler	8
2.5.1. Yaş	8
2.5.2. Cinsiyet	8
2.5.3. Tümör Boyutu.....	9
2.5.4. Yumuşak Doku İnvazyonu	9
2.5.5. Uzak Metastaz	9
2.5.6. Lenf Nodu Metastazı	9
2.5.7. Histolojik Altıtip	10
2.5.8. Vasküler İnvazyon	10
2.5.9. Diğer Prognostik Faktörler	10
2.5.9.1. Serum Tg Düzeyi	10
2.5.9.2. Mutlifokalite.....	11
2.5.10. Moleküler Özellikler.....	11
2.5.10.1. B tipi Raf Kinaz (BRAF) Mutasyonu	11
2.5.10.2. MikroRNA (miRNA).....	11

2.5.10.3. Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) Promotör Mutasyonu.....	12
2.5.10.4. Ürokinaz Plazminojen Aktivasyon Sistemi (uPAS)	12
2.5.10.5. RET/PTK Kromozomal Yeniden Düzenlenmesi	12
2.6. Tedavi.....	12
2.6.1. Tiroid Cerrahisi.....	13
2.6.2. RAİ Tedavisi.....	14
2.7. Ekstrasellüler Matriks (ESM).....	14
2.8. Sindekanlar	15
2.9. SDC-1 ve Kanser	16
2.9.1. Membrana bağlı SDC-1 ve Kanser	16
2.9.2. Shed/solubl SDC-1	17
2.9.3. İntranükleer SDC-1	17
2.9.4. SDC-4 ve Kanser	18
2.9.5. PTK ve Sindekanlar	20
3. MATERYAL ve METOD	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21
3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi	22
3.3. Biyokimyasal Değerlendirme.....	22
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Kanserleri Sınıflaması (DSÖ)	4
Tablo 2. Amerikan Tiroid Cemiyeti Tiroid İİAB Endikasyonları.....	5
Tablo 3. Bethesda 2017 Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri	6
Tablo 4. PTK ATA Risk Sınıflaması	7
Tablo 5. AJCC UICC 8. Baskı Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması ve Evrelemesi.....	8
Tablo 6. PTK ve BTN Gruplarında Operasyon Öncesi İİAB Sonuçları.....	24
Tablo 7. PTK Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri	26
Tablo 8. BTN Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri.....	27
Tablo 9. Grupların SDC-1 ve SDC-4 Düzeyleri	28
Tablo 10. ATA Orta ve Düşük Risk PTK Olgularında SDC1 ve SDC4 Düzeyleri ..	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SDC-1 Yapısı.....	16
Şekil 2. Tiroidektomi Öncesi ve Sonrası PTK ve BTN Olgularında STC-1 Düzeyleri	28
Şekil 3. Tiroidektomi Öncesi ve Sonrası PTK ve BTN Olgularında STC-4 Düzeyleri	29
Şekil 4. PTK Tanısında SDC-1 İçin ROC-Curve Analizi	30



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC UICC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi, Uluslararası Kanserle Savaş Birliği
anti-tg	: Anti-Tiroglobulin Antikoru
ATA	: Amerikan Tiroid Cemiyeti
bFGF	: Basic Fibroblast Büyüme Faktörü
BRAF	: B tipi Raf Kinaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTN	: Benign Tiroid Nodülü
CS	: Kondroidin Sülfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri
ESM	: Ekstraselüler Matriks
FN	: Folliküler Neoplazi
FNŞ	: Folliküler Neoplazi Şüphesi
FNŞ	: Folliküler neoplazi şüphesi
FTK	: Folliküler Tiroid Karsinomu
GAG	: Glikozaminoglikanlar
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HS	: Heparan Sülfat
HSPG	: Heparan Sülfat Proteoglikan
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
mi RNA	: Mikro RNA
MMP9	: Matriks Metalloproteinaz 9
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	: Medüller Tiroid Karsinomu
NİFTP	: Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi
NPD	: Negatif Prediktif Deđer
ÖBA	: Önemi Belirsiz Atipi
ÖBFL	: Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PPD	: Pozitif Prediktif Deđer
PTK	: Papiller Tiroid Kanseri

RAİ	: Radyoaktif İyot
SDC	: Sindekan
SDC-1	: Syndecan 1
SDC-4	: Syndecan 4
SLND	: Santral Lenf Nodu Diseksiyonu
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TERT	: Telomeraz Revers Transkriptaz
Tg	: Tiroglobulin
TGF-β	: Transforming Growth Faktörü Beta
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
TTx	: Total Tiroidektomi
TVİT	: Tüm Vücut İyot Taraması
US	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

Tiroid kanseri, en sık görülen endokrin kanser olup 2015 yılı verilerine göre dünyada 3,2 milyon hasta olduğu gösterilmiştir (1). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturur (2). Hastalığın prognozu genel olarak iyi olmakla birlikte ileri evrelerinde ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle mortaliye yol açabilecek bu olguların atlanmaması da önemlidir (3).

Ultrasonografi (US) eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tiroid nodülünün malignite riskini belirlemede önemli tanısal bir yöntemdir. Malignite tanısını koymada İİAB'nin duyarlılığı %65-99, özgüllüğü %72-100'dir (4, 5). Bununla birlikte İİAB'lerin %2-10'u yalancı pozitiflik ve %0-14'ü ise yalancı negatiflik ile sonuçlanmaktadır (6-9). Tiroid İİAB'lerinin yaklaşık %15-30'u Bethesda raporlama sistemine göre indetermine olarak raporlanmaktadır (8, 10). İndetermine grupta yer alan önemi bilinmeyen atipi (ÖBA)/önemi bilinmeyen folliküler lezyon (ÖBFL) %5-15, folliküler neoplazi (FN)/folliküler neoplazi şüphesi (FNŞ) ise %15-30 oranında maligndir. İndetermine grupta ki hastaların yaklaşık %20-25'ine gereksiz cerrahi müdahaleler yapılmaktadır. Tiroid nodülü olanlarda İİAB'ne ek olarak yardımcı bir biyobelirtecin belirlenmesi halinde gereksiz operasyonların önüne geçilecektir (11).

Heparan sülfat proteoglikan (HSPG), ekstraselüler matriks (ESM) yapısında yer almaktadır. Bunun çeşitli tümörlerin gelişimi ve seyrini etkileyebildiği gösterilmiştir. Son yıllarda bazı kanserler için tanısal bir biyobelirteç ve yeni bir terapötik hedef olabileceği ileri sürülmüştür (12-14).

Syndecan-1 (SDC-1) ve syndecan-4 (SDC-4), HSPG ailesinin makromolekülleridir. Esas olarak epitelyal ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilirler. Hücre matriks adezyonu ve hücre migrasyonunu düzenlemektedirler (15, 16). PTK'nın patogenezinde HSPG'ler, ESM-reseptör etkileşimi ve hücre adezyon molekülleri görev almaktadır. PTK dokularında SDC-1 ve SDC-4 gen ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (17). Tiroid kanserlerinde epitelyal SDC-1 ve SDC-4 ekspresyonlar artışının invazyon gibi agresif özelliklere sahip olma ve dediferansiyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 18). Ayrıca stromal SDC-1 ekspresyonunun kötü diferansiye karsinomlarda arttığı gözlemlenmiştir (19). Tiroid

kanseri ile yapılan bu immünohistokimyasal çalışmalarda stromal ve epitelyal SDC-1 ve gen düzeyinde SDC-4 ekspresyonu çalışılmıştır (17, 20). Ancak bunların serum düzeyleri bugüne kadar hiç değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı tiroid nodülü saptanan kişilerde serum SDC-1 ve SDC-4 düzeylerinin PTK tanı, prognozu ve nüksü öngörülebilmede ki rolünün değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Karsinomları

2.1.1. Etiyoloji

Tiroid kanseri için bilinen en önemli risk faktörü radyasyondur. Çocukluk döneminde maruz kalındığında risk daha çok artmaktadır. Bu dönemde tiroid bezi radyasyonun kanserojen etkisine daha savunmasızdır (3).

DTK'leri çoğunlukla sporadik olmasına rağmen %8'i ailesel kalıtım gösterebilir (21). Ailesel tiroid kanserleri, ailesel adenomatöz polipoz, Cowden sendromu, Werner sendromu, Carney kompleksi ve Pendred sendromu dahil olmak üzere tiroid dışı tümörlerin egemen olduğu kalıtsal tümör sendromlarının bir parçası olarak da saptanabilir. Ailesel tiroid kanserlerinin çoğu sporadik tiroid kanserlerinden daha agresif seyirlidir ve daha genç yaşlarda görülmektedir (22).

2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2017 yılına ait kanser istatistikleri verilerine göre tiroid kanseri insidansı erkeklerde 6.4/100.000, kadınlarda 22.6/100.000'dir. Hastalık genellikle yaşamın 4-5. dekatlarında görülmekte ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Tiroid kanserlerinin Histolojik Tiplerinin Yüzde Dağılımı 2017 Türkiye Birleşik Veri Tabanı verilerine göre %94.2 oranla en sık görülen histolojik tip papiller adenokarsinomdur (23).

2.1.3. Sınıflandırma

2022 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tiroid kanserleri sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (24)

Tablo 1. Tiroid Kanserleri Sınıflaması (DSÖ)(24)

Gelişimsel anormallikler	Tiroid C-hücresi kaynaklı karsinom
1. Tiroglossal kanal kisti 2. Diğer konjenital tiroid anormallikleri	1. Medüller tiroid kanseri
Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar	Karışık medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomlar
1. Benign tümörler a. Tiroid folliküler nodüler hastalık b. Folliküler adenom c. Papiller yapıya sahip folliküler adenom d. Onkositik adenom 2. Düşük riskli neoplazmlar a. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı b. Malign potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri c. Hyalinize trabeküler tümör 3. Malign neoplazmlar a. Folliküler tiroid karsinomu b. İnvaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom c. Papiller tiroid karsinomu d. Onkositik karsinomu e. Folliküler kaynaklı karsinomlar, yüksek dereceli i. Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu ii. Kötü diferansiye tiroid karsinomu f. Anaplastik folliküler karsinom	Tiroidin tükürük bezi tipi karsinomları
	1. Tiroidin mukoepidermoid karsinomu 2. Tükürük bezi tipi sekretuar karsinom
	Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri
	1. Eozinofilin eşlik ettiği sklerozan mukoepidermoid karsinom 2. Kribriform morular tiroid karsinomu
	Tiroid içindeki timik tümörler
	1. Timoma ailesi 2. Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör 3. Ailesel Timik karsinom
	Embriyonal tiroid neoplazmları
1. Tiroblastom	

Tiroid kanserleri, farklı özellikteki tümör gruplarından oluşmaktadır. Bu tümörlerden; PTK, foliküler tiroid karsinomu (FTK) ve hürthle hücreli karsinom diferansiye tiroid karsinomu (DTK) olarak adlandırılırlar. Diğer iki ana formu ise andiferansiye tiroid karsinomu ve tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid karsinomudur (24). Bunların arasında en iyi prognoza sahip olan PTK'dır(24).

2.2. Tanı

Tiroid kanserinin en tipik bulgusu tiroid nodülüdür. Tiroid nodülünün malignite riskini belirlemede en önemli tanısal yöntem US eşliğinde İİAB'dir. Tiroid İİAB endikasyonları Tablo 2'de verilmiştir. Tiroid biyopsi örnekleri 2017 Bethesda sistemine göre tanısal olarak yetersiz, benign, ÖBA veya ÖBFL, FN veya FNŞ, malignite açısından şüpheli ve malign olarak raporlanmaktadır (25, 26).

Tablo 2. Amerikan Tiroid Cemiyeti Tiroid İİAB Endikasyonları (26).

Sonografik patern	US özellikleri	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoekoik nodül veya solid komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar(infiltratif, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına yayılımın kanıtı	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hipoekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlem yapılabilir
Benign	Pür kistik nodüller (solid komponent içermeyen)	Biyopsi gereksiz

İİAB sonucu malign, malignite şüpheli, "folliküler/Hurtle hücreli neoplazi veya şüphesi gelmesi durumunda operasyon önerilmelidir. ÖBA/ÖBFL'de biyopsi tekrarı önerilmektedir (25).

Tablo 3. Bethesda 2017 Sitolojik Tanı, Malignite İhtimali ve Tedavi Seçenekleri (25)

Kategori	Malignite riski (%)	Tedavi önerisi
Yetersiz materyal	<1-4	TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Benign	<1	İzlem
Önemi belirsiz atipi/foliküler lezyon	~5-10	Sonografik riske göre hemen veya 3 ay sonra TİİAB tekrarı/US eşliğinde
Foliküler, Hürthle hücreli neoplazi veya şüphesi	20-30	Lobektomi
Malignite şüpheli	60-75	Lobektomi veya TTx
Malign	97-99	Lobektomi veya TTx

Tiroidektomi planlanan tüm hastalara metastatik servikal (santral ve lateral boyun kompartmanları) lenf nodları açısından preoperatif boyun US yapılmalıdır. Şüpheli lenf nodlarından malignitenin doğrulanması için İİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkama yapılmalıdır. İnvazyon şüpheli tümörlerde veya mediastinal uzanım gösterenlerde US'ye ek olarak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir. Rutin preoperatif 18 FDG-PET taraması önerilmez (26).

2.2.1. PTK Histolojik Altıpleri

Tiroidektomi sonrasında PTK'nın histolojik varyantları DSÖ tarafından; foliküler varyant PTK, enkapsüle varyant PTK, papiller mikrokarsinom, kolumnar hücreli varyant PTK, onkositik varyant PTK ve diğer varyantlar (diffüz sklerozan, tall cell, kribriiform-morular, hobnail, fibromatozis, solid/trabeküler, onkositik, clear cell, warthin benzeri, iğsi hücreli) olmak üzere tanımlanmıştır (26).

2.3. PTK Risk Sınıflaması

Tiroidektomi sonrası PTK hastalarının metastaz ve nüks risklerinin değerlendirilmesi RAI tedavisine karar verme ve tiroid stimulan hormon (TSH) supresyon düzeyini belirleme açısından önemlidir. Amerikan Tiroid Cemiyeti'nin (ATA) klinikopatolojik özellikleri temel alarak belirlediği risk grupları Tablo 4' de verilmiştir (26).

Tablo 4. PTK ATA Risk Sınıflaması (26)

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Lokal veya uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik tümörün tamamı çıkarılmış	Vasküler invazyon olan PTK	İnkomplet tümör rezeksiyonu
Çevre doku ve yapılarla tümör invazyonu yok	I131 tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum	Uzak metastaz
Agresif tümör histolojisi yok	Agresif tümör histolojisi	Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg yüksekliği
I131 verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok	Klinik olarak N1 veya en büyük çapı <3 cm olan >5 patolojik N1	Herhangi birinde en büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu
Vasküler invazyon yok	Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım, BRAF V600E	Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 odak) FTK
Klinik olarak N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı <0,2 cm)		
İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK		
Kapsüler invazyonu olan <4 vasküler invazyon odağı olan iyi diferansiye FTK		
İntratiroidal, tek veya multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF V600E mutasyonlular dahil		

2.4. TNM Sınıflaması ve Evreleme

TNM (tümör, lenf nodu ve metastaz) evrelemesi, hastalık mortalitesini öngörmeye yararlıdır. DTK'da Amerikan Ortak Kanser Komitesi, Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (AJCC UICC) tarafından yapılan TNM sınıflaması ve evrelemesi Tablo 5'te gösterilmiştir (27).

Tablo 5. AJCC UICC 8. Baskı Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması ve Evrelemesi (27)

Primer Tümör (T)	Bölgesel Lenf Nodu (N)
TX Primer tümör değerlendirilememiş T0 Primer tümöre ait bulgu yok T1 Tümörün en büyük boyutu ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı T1a Tümörün en büyük boyutu ≤ 1 cm ve tiroide sınırlı T1b Tümörün en büyük boyutu >1 cm ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı T2 Tümörün en büyük boyutu >2 cm ≤ 4 cm ve tiroide sınırlı T3 Tümörün en büyük boyutu >4 cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var T3a Tümör >4 cm ve tiroide sınırlı T3b Tümör herhangi bir boyutta strap kaslara invazyon T4 Strap kaslarını aşarak ekstratiroidal invazyon T4a Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özafagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş T4b Tümör herhangi bir çapta prevertebral fasya veya karotik arter veya mediastinal damarları invaze etmiş	NX Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var N1a Level VI veya VII (Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian veya üst mediastinel) lenf nodlarına metastaz N1b Unilateral veya bilateral servikal ya da kontralateral boyun lenf nodu (level I, II, III, IV, or V) ya da retrofarengeal lenf nodu metastazı
	Uzak Metastaz (M)
	M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var
55 yaş altı	
Evre 1: Herhangi bir T ve N, M0 Evre 2: Herhangi bir T ve N, M1	
55 yaş üzeri	
Evre 1: T1a, N0, M0 T1b, N0, M0 T2, N0, M0	Evre 3: T4a, Herhangi bir N, M0
Evre 2: T1, N1, M0 T3, N0, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0	Evre 4A: T4b, Herhangi bir N, M0 Evre 4B: Herhangi bir T ve N, M1

2.5. PTK'de Prognostik Faktörler

2.5.1. Yaş

Yaş, PTK için prognostik bir faktördür. Otuz yaş altında sık lokal rekürrense rağmen iyi prognoza sahiptir. Altmış yaş üstünde ise nüks ve ölüm oranları artmaktadır (28). Ellibeş yaş altında sağkalım süresinin daha uzun olduğunu gösterilmiştir (29).

2.5.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyetin tiroid kanseri prognozunu kötü etkilediği bilinmektedir (30). Bununla birlikte Jonklaas ve ark. 55 yaş altında erkek cinsiyetin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, 55 yaş ve üzerinde her iki cinsiyette de prognozun benzer olduğunu

saptamışlardır. Bunun nedeni olarak da premenopozal dönemde hormonal durumun koruyucu rolü olabileceği öne sürmüştür (31).

2.5.3. Tümör Boyutu

PTK'da tümör boyutu arttıkça ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve mortalite riski artmaktadır (32). Tran ve ark. 574 PTK'lı hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada; 55 yaş ve üzeri hastalarda tümör boyutunun >2 cm olmasının rekürrens riskini 5 kat arttırdığını saptamışlardır (33).

2.5.4. Yumuşak Doku İnvazyonu

PTK'da peritiroidal yumuşak doku tutulumunun olması kötü prognostik faktör olup daha yakın takip ve daha agresif tedavi gerektirir. Trakea, özafagus, inferior laringeal sinir tutulumu var ise önemli morbitideye neden olabilmektedir (34). Lin ve ark. ekstratiroidal invazyonu olan 269 olgunun değerlendirildiği çalışmada minimal invazyon gösterenlere göre geniş ekstratiroidal invazyon gösterenlerde mortalitenin 6.9 kat arttığını saptamışlardır (35).

2.5.5. Uzak Metastaz

Tanı anında uzak metastazın varlığı karsinomla ilişkili ölümünün en güçlü öngörücüsüdür. PTK, genellikle iyi prognozlu olmasına rağmen, bazen uzak metastaz yapabilmektedir Başvuru anında uzak metastaz varlığı %3 ile %15 arasında değişmektedir (36).

2.5.6. Lenf Nodu Metastazı

PTK'lı hastalarda bölgesel lenf nodu metastazının varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir. PTK'da santral lenf nodu metastazı görülme oranı %20-90'dır (37). Lenf nodu metastaz varlığı, uzak organ metastaz (akciğer, kemik) ve karsinomla ilişkili mortalite riski açısından kötü bir prognostik etki gösterir. Metastatik lenf nodu boyutunun 3 cm'den büyük olması rekürrens ve uzak organ metastaz (akciğer ve kemik) riskini artırmaktadır (38).

2.5.7. Histolojik Altıtip

PTK'da tall cell, kolumnar hücreli ve hobnail varyantları daha agresiftir. Bu agresif varyantlarda tiroid kapsülü dışına yayılım, büyük tümör boyutu ve uzak metastaz gösterme gibi özellikler daha çok görülmektedir (39). ATA risk sınıflandırma sisteminde bu agresif varyantların varlığı orta düzeyde nüks riski grubunda sınıflandırılır (26).

PTK'nın en agresif varyantı Tall Cell'dir ve tanı anında hem lokal hem de uzak metastaz gösterme olasılığı yüksektir (40). Solid ve diffüz sklerozan varyantlar bazı araştırmacılar tarafından PTK'nın agresif varyantları olarak görülsede biyolojik davranışları hala tartışmalıdır (39, 41).

2.5.8. Vasküler İnvazyon

PTK'da vasküler invazyonun klinik etkisi iyi anlaşılmamıştır (42). PTK'lı 536 hasta ile yapılan bir çalışmada vasküler invazyon varlığının artmış tümör nüksü ile ilişkili olduğu ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (43). Diğer taraftan 410 PTK'lı hasta ile yapılan bir çalışmada ise vasküler invazyonun hematojenik invazyona eğilimin artması metastaz, tümör nüksü ve sağkalımı üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (44). Vasküler invazyon durumunda yakın postoperatif takip gereklidir. Artmış rekürrens nedeniyle tedavinin kapsamı belirlerken bu durum dikkate alınmalıdır (45).

2.5.9. Diğer Prognostik Faktörler

2.5.9.1. Serum Tg Düzeyi

Total tiroidektomi (TTx) sonrası sitimüle serum tg yüksekliği rekürrens riski ile ilişkilidir (46). Anti-tiroglobulin antikoru (Anti-tg) negatif yüksek riskli PTK hastalarında ablasyon öncesi serum tg seviyesi 1 ng/mL'nin altında olması iyi bir prognozla ilişkilidir (47).

2.5.9.2. Mutlifokalite

Tiroid kanserinde multifokalitenin hastalık prognozu ile ilişkisi konusunda farklı görüşler vardır. Joseph ve ark. yaptığı metaanalizde multifokalite insidansının artması ile birlikte hastalık rekürrensinde artış, sağkalımda azalma saptanmıştır (48). Diğer yandan başka bir çalışmada postoperatif olarak doğrulanmış intratiroidal multifokalitenin prognozu etkilemediği ve daha agresif tedavilere ihtiyaç olmadığı ileri sürülmüştür (49).

2.5.10. Moleküler Özellikler

PTK'lı olguların %70'inden fazlasında genetik mutasyonlar saptanmıştır. PTK tanısında ve prognozunu öngörmede moleküler belirteçlerin rolü araştırılmaktadır (50).

2.5.10.1. B tipi Raf Kinaz (BRAF) Mutasyonu

BRAFV600E mutasyonu, PTK'da dokularında en yaygın görülen bulunan genetik değişikliktir. PTK'da BRAFV600E mutasyonu ile ekstratiroidal uzanım, rekürrens, lenf nodu metastaz ve uzak metastaz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu metastazı olan PTK'lı hastalarda BRAF V600E mutasyonu varlığında mortalite riskinde belirgin bir artış saptanmıştır (51, 52).

Ancak BRAFV600E mutasyonun ile PTK'da prognostik öneminin olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir. Yüzbir PTK hastasında yapılan bir çalışmada BRAF mutasyonu ile tümörün boyutu, servikal lenf nodu metastazı, multifokalite, ekstratiroidal invazyonu ve uzak metastazı arasında ilişki saptanmamıştır (53).

2.5.10.2. MikroRNA (miRNA)

miRNA'lar ökaryotlarda gen ekspresyonunun çok yönlü düzenleyicileridir, farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok hücre içi düzenleyici süreçte görev alırlar (54). PTK dokusunda miR-146b, miR-221 ve miR-222 ekspresyonlarının artışının ekstratiroidal invazyon, tümör boyutu, multifokalite, servikal lenf nodu metastazı, uzak metastazı ve daha ileri TNM evresi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (55).

2.5.10.3. Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) Promotör Mutasyonu

Telomeraz aktivasyonuna bağı kontrolsüz hücre proliferasyonu kanserin iyi bilinen özelliklerinden biridir. TERT, telomeraz aktivitesini kontrol ederek malign hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını engeller (56). TERT geninin promotör bölgesindeki mutasyonların PTK'da proliferasyon ve metabolik değişim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Agresif tiroid kanserlerinde TERT promoter mutasyonunun arttığı ve BRAF V600E mutasyonu ile bir arada bulunduğunda PTK vakalarının daha agresif seyredebileceği gösterilmiştir (26, 56, 57).

2.5.10.4. Ürokinaz Plazminojen Aktivasyon Sistemi (uPAS)

Ürokinaz plazminojen aktivasyon sistemi (uPAS), ürokinaz plazminojen aktivatörünü (uPA), plazminojen aktivatör inhibitörleri 1 (PAI-1) ve 2'yi (PAI-2) ve uPA hücre zarı reseptörünü (uPAR) içerir. Bu sistem yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu, anjiyogenez ve matris metaloproteazlar (MMP) ile hücre dışı matris ve bazal membranın yeniden şekillenmesi, kanser invazyonu ve metastaz dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alır (58). Yapılan çalışmalarda PTK dokularında uPA, uPAR ve PAI-1 ekspresyonunun arttığını gösterilmiş olup, ekstratiroidal invazyonu veya uzak metastazı olan tümörlerde daha yüksek eksprese edildiği bulunmuştur (59).

2.5.10.5. RET/PTK Kromozomal Yeniden Düzenlenmesi

RET (rearranged during transfection) geni, hücrelerin diferansiyasyonunda, büyüme ve gelişiminde rol oynayan tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır (60). RET geninin yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan ret/PTK protoonkogen, PTK hastalarının %86'ında gösterilmiştir (61).

2.6. Tedavi

DTK'da tedavi basamakları; cerrahi, gerekli olgularda radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve tiroid hormon süpresyon tedavisidir (26). RAİ tedaviye dirençli hızlı progrese olan PTK olguları için lenvatinib, vandetanib, sorafenib ve cabozantinib gibi FDA onaylı bir dizi tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir (62).

2.6.1. Tiroid Cerrahisi

Cerrahinin amacı; tüm tümör dokusunu çıkarmak, kür sağlamak, rekürrens ve mortaliteyi azaltmaktır. ATA 2015 kılavuzuna göre PTK hastalarında cerrahi tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir (26).

- A. Tümör boyutu >4 cm olan veya büyük ekstratiroidal yayılımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına aşikar metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak herhangi bir kontrendike durum yoksa, TTx veya totale yakın tiroidektomi önerilir (26).
- B. Tümör boyutu >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal yayılımı olmayan, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç tedavi olarak bilateral tiroidektomi (TTx veya totale yakın tiroidektomi) olabileceği gibi lobektomi de seçilebilir (26).
- C. Daha önce baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü olmayan, ailede tiroid karsinomu öyküsü olmayan veya klinik olarak saptanabilir servikal lenf nodu metastazı olmayan tümör boyutu <1 cm, unifokal, intratiroidal karsinomu olan hastalarda lobektominin yeterli olduğu kabul edilir (26).

Lobektomi yapılan düşük riskli papiller ve foliküler karsinomlar için tek başına bu tedavi yeterli olabilirken, takibi kolaylaştırmak için tamamlayıcı tiroidektomi de yapılabilir (26).

Klinik olarak santral lenf nodu tutulumu olan hastalarda terapötik SLND, TTx'ye eşlik etmelidir. Lenf nodu metastazı saptanmayan T3 ve T4 tümörlerde veya klinik olarak lateral lenf nodu metastazı olan herhangi bir boyutta ki tümörde santral bölgede lenf nodu olsun olmasın profilaktik SLND (ipsilateral veya bilateral) yapılmalıdır (26). Bazı T1 ve T2 tümörlerde santral lenf nodu metastazı olma ihtimali vardır. Morbitideye olumsuz etkisi olmayacak ise deneyimli cerrah tarafından (yıllık 100 vakadan fazla tiroidektomi yapan) TTx ile birlikte SLND'de uygulanabilir (26, 63). Biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopati hastalarda terapötik lateral lenf nodu diseksiyonu (LNDD) yapılmalıdır (26).

2.6.2. RAİ Tedavisi

Postoperatif RAİ tedavi kararında ATA risk skorlaması, postoperatif serum Tg ölçümleri ve boyun US dikkate alınmaktadır. RAİ tedavisi, TTx sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu, adjuvan (nüksü/ mortaliteyi azaltmak için) tedavi ve persistan hastalığın tedavisi için uygulanmaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış lenf nodu metastazları ve/veya eşik değerinin üzerinde uyarılmamış postoperatif Tg değerleri varlığında RAİ tedavisi verilmelidir. Moleküler testlerin postoperatif RAİ tedavi kararını vermedeki rolü henüz net değildir bu nedenle moleküler testler şu anda önerilmemektedir (26).

ATA yüksek risk grubunda adjuvan tedavi olarak, bilinen yapısal hastalığı olanlarda persistan hastalığın tedavisi olarak I-131 tedavisi kullanılmaktadır (26).

ATA orta risk grubunda, bireysel risk faktörlerine göre RAİ tedavi uygunluğu değerlendirilir. İleri yaş, tall cell, kolumnar ve hobnail varyantı gibi agresif histolojiler, ektranodal yayımlı tümörler, artmış nodal hastalık hacmi, çok sayıda N1 ve/veya santral boyun dışı lenf nodu metastazı olan orta risk grubunda ki bu hastalar RAİ tedavisinden daha fazla fayda görürler. Bu hastalarda adjuvan tedavi olarak RAİ tedavisi verilebilir (26).

ATA düşük riskli hastalarda, RAİ tedavisinin kararı bireysel risk faktörlerine göre verilmelidir. RAİ ile ablasyon, yüksek risk özelliklerin yokluğunda tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom önerilmemektedir. Ancak, operasyon sonrası saptanabilir serum Tg'si olan veya anormal US bulguları olan düşük riskli hastalarda nüks riski daha yüksektir ve RAİ tedavisi düşünülebilir (26).

RAİ tedavisi sonrasında 5-8. günler arasında tüm vücut iyot taraması (TVİT) yapılmalıdır (26).

2.7. Ekstrasellüler Matriks (ESM)

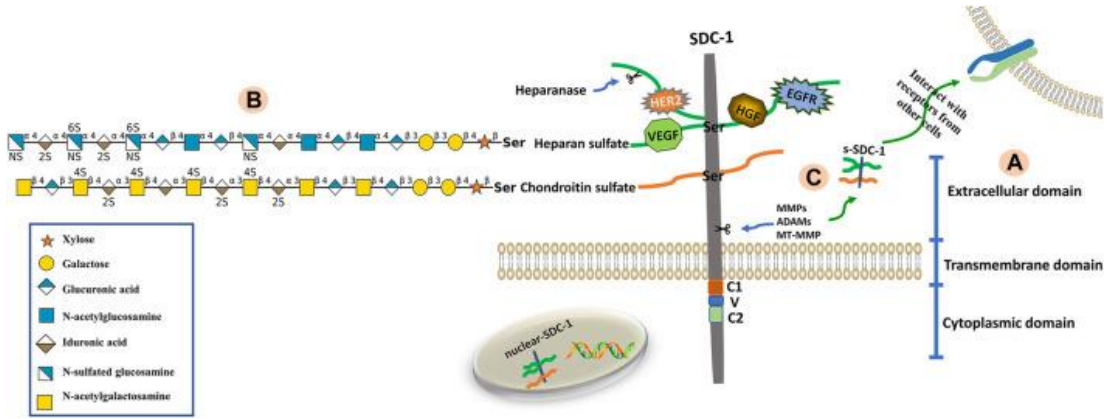
ESM, dokulardaki hücrelerin arasında bulunan ve hücre farklılaşması, morfolojisi, proliferasyonu, migrasyonu gibi fonksiyonların gerçekleşmesi için gerekli olan bir kompleks yapıdır. ESM, proteoglikan gibi özelleşmiş proteinlerden ve kollajen, elastin, fibronektin, laminin gibi yapısal proteinlerden oluşur. Proteoglikanlar, bir protein çekirdeğe kovalent olarak bağlanmış glikozaminoglikan

(GAG) zincirlerinden oluşan makromoleküllerdir. GAG tipleri; kondroitin sülfat (CS), dermatan sülfat, keratan sülfat, heparan sülfat (HS), heparin ve hyaluronik asittir. GAG olarak HS yan zincirlerini taşıyan proteoglikanlar (HSPG), ESM'nin ana bileşenleri arasında yer alır. HSPG'ler ise sindekanlar, glipikanlar, perlecan, agrin ve kolajen tip XVIII'den oluşmaktadır (64).

2.8. Sindekanlar

Sindekanlar, GAG yan zincirleri olan hücre dışı, transmembran ve sitoplazmik olmak üzere 3 kısımdan oluşan 310 aminoasit uzunluğunda bir çekirdek proteinlerdir (Şekil 1). Sindekanlar; SDC-1 (CD138), SDC-2, SDC-3 ve SDC-4 olarak 4 tiptir (35). SDC-1 ve SDC-3 hem HS hem de CS yan zincirleri taşıırken SDC-2 ve SDC-4 sadece HS zincirini içerirler (15, 65).

SDC-1 ve SDC-4 esas olarak epitel ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilirler. Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks arasındaki adezyon ve migrasyon mekanizmalarına katılarak düzenlemekte, hücre morfolojisinde, büyümesinde ve sinyal iletiminde rol almaktadırlar (66, 67). SDC'lerin hücre dışı alanda bulunan HS zincirlerinin trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), basik fibroblast growth faktörü (bFGF) ve transforming growth faktör-beta (TGF- β) gibi çeşitli heparin bağlayıcı büyüme faktörleri için ko-reseptör olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Böylece tirozin kinaz aktivasyonunu sağlayarak hücrelerin hayatta kalma ve hücre proliferasyonunu düzenler (68-71). Bu ko-reseptör rolüne ek olarak SDC'lerin HS yan zincirleri laminin, kollajen, fibronektin, trombospondin, tenascin gibi hücre dışı matriks elemanları için reseptör görevi görür ve böylece hücrenin hücre dışı matrikse adezyonu güçlenir. Bu durum epitelyal morfolojinin korunması ve invazivliğin engellenmesi ile ilişkili bulunmuştur(72-74).



Şekil 1. SDC-1 Yapısı (15)

- (A) SDC'ler hücre dışı alan, transmembran alan ve sitoplazmik alandan oluşan çekirdek proteinlerdir.
- (B) Hücre dışı alan HS ve CS içeren glikozaminoglikan yan zincirlere bağlanır. HS ve CS yan zincirleri tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşur ve çekirdek proteinin serin kalıntularına bağlanır. Büyüme faktörleri ve reseptörler (örneğin HER2, VEGF, HGF ve EGFR) heparanaz tarafından parçalanabilen HS zincirlerine bağlanır.
- (C) SDC'lerin hücre dışı alanı MMP-9 gibi proteolitik enzimlerle transmembran bölgesinden proteolitik olarak bölünebilir ve shed/solubl sindekanlar oluşur. HS zincirleri korunmuş shed/solubl sindekanlar otokrin ve parakrin etki edebilir. Ayrıca dolaşıma geçerek endokrin etki gösterir.
- (D) Shed/solubl sindekanlar HS yan zincirler aracılığı ile hücre yüzeyine bağlanıp potansiyel olarak bir endositik reseptör aracılı yoldan sitoplazmaya ve nükleusa translokasyona uğrar.

2.9. SDC-1 ve Kanser

2.9.1. Membrana bağlı SDC-1 ve Kanser

Karsinom epitel hücre membranında SDC-1 ekspresyon kaybı, genellikle kötü prognosis ve metastaz ile ilişkilidir (75-78). Meme, baş ve boyun, kolorektal, kolanjiyokarsinom, prostat gibi çeşitli solid tümörlerde bu durum gösterilmiştir (79-83). Diğer taraftan kolorektal kansinom hücrelerinde yüksek SDC-1 ekspresyonunun MMP-9 ekspresyonunu inhibe ederek hücre migrasyonunu kısıtladığı, ICAM-1'i (Intercellular Adhesion Molecule-1) artırarak hücre adezyonunu desteklediği; JAK1/STAT3 ve Ras/Raf/MEK/ERK yolaklarını inhibe ederek hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (84). Oral skuamoz hücreli kansinomda membrana bağlı SDC-1 ekspresyonunun arttığı ve neoplastik transformasyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (85). Hepatositlerde SDC-1 overekspresyonunun bir ESM proteoglikanı SPOCK1'in karsinojenik etkilerine karşı koruduğu gösterilmiştir (86).

2.9.2. Shed/solubl SDC-1

Şekil 1’de gösterildiği gibi membrana bağlı SDC-1’in hem HS hem de CS zincirlerini taşıyan hücre dışı alanı MMP-9 gibi proteolitik enzimlerle transmembran bölgesinden bölünmesi sonucu shed/solubl sindekanlar oluşur. Büyüme faktörlerine, kemokinlere, heparanaza, mikrobiyal toksinlere, insüline ve hücrel strese yanıt olarak bu bölünmenin hızı artabilir. Shed/Solubl SDC molekülleri biyolojik olarak aktif kalabilir aynı ligandlara bağlanabilir ve parakrin bir şekilde hareket edebilir. Ayrıca bu shed/solubl sindekanlar yüzey reseptörü ile aynı ligand için yarışarak sinyal iletimini downregüle edebilirler. Dahası, shed/solubl SDC-1, çevredeki stromal hücre yüzeylerine bağlanarak bu hücrelerin büyüme faktörleri ile etkileşimini de sağlayabilir. Shed/solubl SDC-1, HS zincirlerine bağlı büyüme faktörleri yoluyla metastazı uyarır ve VEGF'ye bağlanarak endotel hücre invazyonuna neden olur (15, 67, 75). Ayrıca Shed/Solubl SDC-1 dolaşıma geçebilir. Serum Shed/Solubl SDC-1’in HS zincirlerine VEGF gibi büyüme faktörlerinin bağlanmasıyla ile neoanjiogenez, endotel invazyonu ve metastazı uyarabilir (12, 87, 88).

Baş boyun, meme, pankreas ve mide kanseri hücrelerinde stromada artan Shed/Solubl SDC-1 ekspresyonunun kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (79, 89-91). Bununla birlikte soluble SDC-1'in yüksek serum konsantrasyonu akciğer, mesane ve prostat kanserinde azalmış survi ile ilişkilidir (88, 92-94). Kronik lenfositik lösemili hastalarda da plazma soluble yüksek SDC-1 düzeylerinin kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95). Mesane kanserinde yapılan bir çalışmada lenf nodu pozitif vakaların daha yüksek serum Shed/Solubl SDC-1 konsantrasyonlarına sahip olduğu ve bunun hasta sağkalımı için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (96). Yapılan başka bir çalışmada da mesane kanseri olan hastalarda yüksek Shed/Solubl SDC-1 seviyeleri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (97). Servikal karsinomda membrana bağlı SDC-1 overekspresyonu ve artmış serum Shed/Solubl SDC-1’in lenf nodu metastazı, kötü prognoz ve düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (98).

2.9.3. İntranükleer SDC-1

Şekil 1’de gösterildiği gibi shed/solubl SDC-1’in HS yan zincirler aracılığı ile hücre yüzeyine bağlanıp potansiyel olarak bir endositik reseptör aracılı yoldan nükleer

translokasyona uğradığı gösterilmiştir. Çoğunlukla aktif gen transkripsiyon bölgelerine lokalize olan intranükleer SDC-1 protein fosforilasyonu ve posttranslasyon modifikasyon yoluyla hücre içi sinyalizasyonu değiştirdiği gösterilmiştir (15, 99, 100). Prostat kanseri hücrelerinde artan SDC-1 nükleer translokasyonu ile tümör hücre invazyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (101).

Membrana bağlı, shed/solubl ve nükleer sindekanlar tümör büyümesi, metastaz ve anjiogenez dahil kanser patofizyolojisinde farklı etkilere sahip olabilir. Bu nedenle, SDC-1'in hücre yüzeyinden hücre dışı matrikse veya çekirdeğe lokalizasyonundaki değişikliğin farklı ve önemli patolojik etkileri vardır. SDC-1'in disregülasyonu karsinogenez, kanser nüksü ve kemoterapi direncine katkıda bulunabilirler. Bu nedenle kanser tanısı anında SDC-1'in ekspresyonun tespiti tedaviye dirençli hastalığı veya metastaza yatkın hastalığı tanımlamak için potansiyel bir belirteç olarak hizmet edebilir (15).

2.9.4. SDC-4 ve Kanser

SDC-4, integrinlerle işbirliği yapar ve fokal adezyonlarda protein kinaz C'nin dağılımını ve aktivitesini düzenler (102). SDC-4, hücre adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonunda rol oynayan bir HS proteoglikandır. SDC4, bu süreçlere, büyüme faktörleri ve kemokinler gibi çözünür ligandlar için klasik bir HS ko-reseptörü olarak hareket eder (16). SDC-4 ün hücre dışı alanındaki HS zincirleri fibronektinin integrine bağlanmasını sağlayarak fokal adezyonların oluşup hücre dışı matriksi hücre iskeletine bağlar. Böylece hücre ile matris bileşenlerinin, büyüme faktörlerinin veya sitokinlerin etkileşimine izin verir (102). Ayrıca SDC-4 fokal adezyon dışında hücre iskeleti organizasyonunu düzenlediği de bilinmektedir (103).

Diğer sindekanlardan farklı olarak SDC-4'ün sitoplazmik alanı, fosfatidilinositol 4, 5-bifosfatı bağlama ve protein kinaz C- α 'yı aktive etme yeteneği mevcuttur. Bu sayede hücre proliferasyonu üzerine etki etmektedir (102).

SDC-4, FGF-2 sinyalizasyonunun güçlü bir regülatörüdür ve hücrelerin büyüme faktörü yanıtlarını modüle ederek hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde etkili olur (104). Ayrıca SDC-4 EGF aracılı sinyalizasyonda etkileyerek

epitelyal kanser hücre migrasyonunu da etkiler (105). SDC-4 tirozin kinaz reseptörleri yanısıra G-protein kenetli reseptör yanıtını da etkileyerek hücre motilite ve invazyonunu etkilediği gösterilmiştir (106). Syndecan-4, Wnt aracılığıyla sinyalizasyona aracılık eder. Yapılan bir çalışmada SDC-4 gen ekspresyonunun baskılanması epitelyal mezenkimal geçişi ve Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonunu baskılayarak hücre apoptozunu arttırdığı gösterilmiştir (107). SDC-4'ün, MMP'ler tarafından proteolitik bölünmesi ile oluşan soluble SDC-4 hücre adezyonunu bozarak hücre migrasyonunu desteklediği gösterilmiştir (108).

SDC-4'ün ekspresyonundaki disregülasyon kontrolsüz hücre proliferasyonu, apoptoza direnç, invazyon, metastaz, tümör anjiyogenezi dahil olmak üzere tümör ilerlemesinin çoklu aşamalarında rol oynayarak çoğu kanserde tanısız ve prognostik bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (16). Yetişkinlerde en sık görülen kemik tümörü olan osteosarkomda normal kemik dokusuna göre SDC-4 ekspresyonunun arttığı ve bunun uzak metastaz oluşumu, daha büyük tümör boyutu ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). SDC-4, malign glioma hücreleri yüzeyinde de yüksek oranda eksprese edilmektedir (110). Glioblastoma multiforme tanılı hastalarda SDC-4 gen ekspresyon artışı hasta sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (111). Epitelyal SDC-4 hem kolanjiokarsinom ve hepatoselüler karsinomlarda belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (112). Nöroblastomda SDC-4'ün stromal ekspresyonu azalmış erken evre tümörlere kıyasla ileri evre nöroblastomlarda SDC-4 ekspresyonunda ek anlamlı bir azalma saptanmıştır (113). Artmış SDC-4 ekspresyonu ile böbrek hücreli kanser oluşumunda ve metastaz gelişiminde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (114).

Çocukluk çağının en sık görülen sarkomu olan rabdomyosarkomda SDC-4 mRNA seviyesinde artış saptanmış ve SDC-4'ün tümör gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (115). SDC-1 ve SDC-4'ün artmış ekspresyonu melanom gelişimi ve artan metastatik potansiyel ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (116). Normal kolon epitel hücrelerinde SDC-4 ekspresyon seviyesi yüksektir, ancak metastatik kolon karsinomu hücrelerinde SDC-4'ün önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (117). Nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde SDC-4 ekspresyon kaybının hastalık agresivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (118).

2.9.5. PTK ve Sindekanlar

PTK'nın patogeneğinde HSPGlar, ESM-reseptör etkileşimi ve hücre adezyon molekülleri önemli ölçüde yer alır. Tiroid kanseri ile yapılan immünohistokimyasal ve genetik çalışmalarda stromal ve epitelyal SDC-1 ve SDC-4 ekspresyonu çalışılmıştır (17, 20).

SDC-1, normal tiroisitlerin hücre membranı ve sitoplazmasında immunboyama ile homojen olarak gösterilmiş, ancak normal tiroid dokusu stromasında saptanmamıştır. Bening tiroid lezyonlar (nodüler hiperplaziler, adenom gibi) ve PTK'de hücre membranları ve sitoplazmalarında SDC-1 ekspresyonu azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde SDC-1 ekspresyonunda ki azalışın daha belirgin olduğu saptandı. Bundan sorumlu çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Hücrel diferansiyasyonun azalması ile SDC-1 ekspresyonunun azalması daha agresif bir fenotiple ilişkilendirilebilir (20).

SDC-1'in ESM'de yer alan adezyon molekülleri için reseptör görevi görerek tümör büyümesi ve invazyon kapasitesini sınırladığı, invaziv fenotip sergileyen hücrelerde ise SDC-1 ekspresyonunun azaldığı ileri sürülmüştür (13, 74). Bir başka çalışmada stromal SDC-1'in ekspresyonu mikrokarsinomlara göre daha büyük boyutlu papiller karsinomlarda ve iyi diferansiye karsinomlara göre kötü diferansiye karsinomlarda daha yüksek gözlendiği saptanmıştır. Ayrıca epitelyal ve stromal SDC-1 ekspresyon artışının PTK'da ekstrakapsüler invazyon ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar PTK'da SDC-1'in stromal ekspresyonun, heparin bağlayıcı polipeptidik büyüme faktörlerini aktive ederek tümör invazyonunu uyarabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Tiroid kanserlerinde yüksek epitelyal SDC-1 ve SDC-4 ekspresyonlarının kanserin invazyonu, daha agresif özelliklere sahip olması ve dediferansiyasyonu ile önemli ölçüde bağlantılı olduğu bildirilmiştir (16, 18).

PTK'da stromal ve epitelyal SDC-1 ve SDC-4 ekspresyonunun rolü bir çok çalışmada değerlendirilmesine rağmen serum düzeylerinin rolü bilinmemektedir. Bu çalışmada serum SDC-1 ve SDC-4 değerlerindeki değişimlerin PTK tanısı ve klasik klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05.05.2021 tarihli ve 195 sayılı etik kurul onay alınmıştır. Çalışmaya alınması planlanan tüm kişiler, araştırma hakkında sözel ve yazılı olarak ayrıntılı bilgilendirildi ve çalışmayı kabul edenlerden 'bilgilendirme ve onay imzaları' alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için yapılan güç analizinde G-Power programı (versiyon 3.1.9.2, Kiel, Almanya) kullanılmıştır. Etki büyüklüğü 0,80, 1. tip hata oranı 0,05, testin gücü %90 alındığında 58 katılımcı ile çalışmanın uygun olacağı saptandı. Çalışma sırasında oluşabilecek riskler göz önüne alınarak güvende kalmak için 60 katılımcı alınmasına karar verildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18 yaş üzeri tiroid nodülü nedeniyle İİAB yapıp sonrasında tiroidektomi kararı alınmış olması, çalışmaya katılmak için gönüllü olunması, çalışmaya dahil edildikten sonra tiroidektomi yapılmış olunması ve tıbbi dosyalarının eksiksiz olarak doldurulmuş olması belirlendi.

Çalışmanın dışlanma kriterleri olarak; başka bir malignite varlığı, 18 yaş altında olma, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, enfeksiyöz hastalıklar, romatizmal hastalıklar, pulmoner hastalıklar ve gebelik olarak belirlendi.

Nisan 2021 ve Şubat 2022 yılı arasında SDÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji kliniğine tiroid nodülü nedeni ile başvuran sonrasında TİİAB yapılarak tiroidektomi operasyonuna verilmesi planlanan gönüllülerden çalışma şartlarını taşıyanlar çalışmaya alındı. Operasyon sonrasında histopatoloji sonucuna göre PTK ve Benign Tiroid Nodülü (BTN) olarak 2 gruba ayrıldı. Bu olgulardan proje için belirlenen dahil edilme kriterlerini taşıyan 30 PTK'lı hasta ve 30 BTN'li hastanın serum örnekleri alınarak çalışmaya dahil edildi.

PTK hastaların tanı anındaki verileri temel alınarak ATA'nın 2015 yılında belirlediği PTK risk skorlamasına göre düşük, orta ve yüksek risk olarak gruplandırıldı

(26). AJCC TNM evreleme sistemi 8. Baskısına göre TNM evrelemesi yapıldı (27). PTK tanısı alan hastalardan tanıdan 3 ay sonra tekrar serum örnekleri alındı.

3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi

Tiroidektomi sonrasında tüm hastaların klinikopatolojik prognostik özellikleri kaydedildi. Ayrıca hastalık prognozuna etkisi olan olan cinsiyet, yaş (55 yaş altı, 55 yaş ve üzeri), tümör boyutu (2 cm ve altı, 2 cm üstü), tümör sayısı (tek, multiple), lenf nodu metastaz sayısı, taraf (sağ, sol, sağ+sol), T stage (T1, T2, T3+T4), N stage (N0, N1), TNM stage (1, 2, 3+4), histopatolojik varyant (foliküler, papiller, diğer), kapsül invazyonu, intratiroidal yayılım, ekstratiroidal yayılımları hakkındaki tüm bilgiler ile birlikte Tg, TSH ve Anti-tg düzeyleri ve RAİ tedavisi alıp almadığı kaydedildi.

3.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Tüm biyokimyasal ölçümler Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tüm katılımcılardan operasyon öncesi ve PTK tanısı alan hastalardan operasyondan 3 ay sonra 5 ml venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine (BD Vacutainer® SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, NJ, USA) alındı. Alınan kanlar 1-2 saat içinde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. SDC-1 ve SDC-4 parametrelerini çalışmak üzere ependorf tüplere konularak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Serum TSH ölçümü (Access HYPERSensitive hTSH assay 3rd generation Beckman Coulter, Brea, CA, USA) ve serum tiroglobulin ölçümü (Access TGB 2nd generation, Beckman Coulter, Brea, CA, USA), serum antiTG ölçümü (Access Thyroglobulin Antibody II; TgAb, Beckman Coulter, Brea, CA, USA) kitleri kullanılarak Beckman Coulter Unicel DxI 800 hormon analizöründe (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) kemilüminesan yöntem ile gerçekleştirildi.

Serum SDC-1 ve SDC-4 ölçümleri enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Human SDC-1 ELISA Kiti (Katalog no: E-EL-H1298; Elabscience, Wuhan, China) ve Human SDC-4 ELISA Kiti (Katalog no: E-EL-H1682; Elabscience, Wuhan, China) ile gerçekleştirildi. SDC-1 düzeyi için kitin duyarlılığı

0,1 ng/ml, ölçüm aralığı 0.16-10 ng/ml iken SDC-4 düzeyi için kitin duyarlılığı 0,94 ng/ml, ölçüm aralığı 1,56-100 ng/ml idi. Çalışma öncesi serum SDC-1 ölçümü için tüm numuneler 1:20 oranında kitin içinde bulunan numune dilüenti ile dilüe edildi, SDC-4 ölçümü için numunelere dilüsyon yapılmadı. Kit içinde bulunan standartlar (7 tane) iki defa çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alındı. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilerek tüm numunelerin konsantrasyonları kalibrasyon grafiklerinden yararlanılarak hesaplandı. Serum SDC-1 konsantrasyon sonuçları dilüsyonun faktörü (x20) ile çarpılarak verildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Parametrelerin dağılımları Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Değişkenlerin hepsi normal dağılım göstermiyordu. Veriler ortanca±çeyrekler arası aralık olarak verildi. Operasyon öncesi PTK ve BTN gruplarına ait veriler Mann–Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. PTK hastalarında operasyon öncesi ve sonrasında SDC-1 ve SDC-4 düzeylerinde ki değişim Wilcoxon analizi ile değerlendirildi. SDC-1 ve SDC-4'in PTK'da tanısal değeri ROC-curve analizi ile değerlendirildi. SDC-1 için PTK'yı tanımada duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek düzey hesaplandı. Parametreler arasında ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

PTK olgularının %73'ü (22 hasta) kadın, %27'si (8 hasta) erkek ve ortalama yaş 45.55±46 yıldır. BTN olgularının %67'si (20 hasta) kadın, %33'ü (10 hasta) erkek ve ortalama yaş 47±21 yıldır. Her grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p=0.490 ve p=0.378).

Operasyon öncesi PTK ve BTN grupları ötiroiddi. TSH ortalama değeri PTK grubu için 1,1±1,2 mIU/L, BTN grubu için 1,25±1,2 mIU/L idi. TSH düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,515). PTK grubunda operasyon sonrası 3. ayda ortalama TSH düzeyi 0,25±0,718 mIU/L idi. PTK grubunda operasyon sonrası 3. ayda TSH düzeyi anlamlı olarak düştü (p<0,001). Operasyon sonrası 3. ayda PTK grubunda ortalama Tg düzeyi 0,65±0.2 ng/ml idi.

PTK ve BTN gruplarının operasyon öncesindeki TİİAB sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Olguların İİAB sonuçlarında %3.3'ü benign (1 hasta), %3.3'ü ÖBA (1 hasta), %33'ü malignite kuşkulu (10 hasta) ve %60'ı malign (18 hasta)'di.

Tablo 6. PTK ve BTN Gruplarında Operasyon Öncesi İİAB Sonuçları

İİAB sonuçları	PTK	BTN
Bening	1	13
ÖBA	1	7
Malignite kuşkulu	10	5
Malign	18	1
Hurtle hücreli neoplazi	-	4

Operasyon sonrası PTK grubunun klinikopatolojik özellikleri Tablo 7'de verildi. Vakaların %63.3'ü klasik (19 hasta), %10'u mikrokarsinom (3 hasta), %10'u infiltratif foliküler varyant (3 hasta), %10'u folliküler (3 hasta), %3.3'ü Warthin benzeri (1 hasta) ve %3.3'ü tall cell (1 hasta) varyanttı.

TNM sınıflandırmasına göre hastaların %90'ı (27 hasta) evre 1, %10'u (3 hasta) evre 2 idi. Evre 3 ve evre 4 olan vaka bulunmamaktadır. Boyut kriterlerine bakıldığında; %80'i (24 hasta) T1, %20'si (6 hasta) ise T2'di. Lenf nodu metastazı kriteri değerlendirildiğinde olguların %73'ü (22 hasta) N0, %27'si (8 hasta) N1'di. Olgularımızın hiçbirinde uzak organ metastazı saptanmadı. Olguların %50'sinde tek

bir tümör odağı mevcut iken %50'sinde birden çok tümör odağı vardı. Kapsül invazyonu tümör dokularının %27'sinde, intratiroidal yayılım %3'ünde ve tiroid dışı yayılım %27'sinde mevcuttu.

Hastaların tamamına TTx yapıldı. Ayrıca %60'ına (18 hasta) TTx+SLND, %16.6'sına (5 hasta) TTx+SLND+LLDD operasyonu yapıldı.

ATA risk skorlamasına göre hastaların %43'ü (13 hasta) düşük risk, %57'si (17 hasta) orta risk grubundaydı. Olguların %70'i RAI tedavisi aldı. Takip süresi boyunca olguların tamamında hastalık stabil seyretti.



Tablo 7. PTK Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	22 (73)
Erkek	8 (27)
Yaş	
≤55	22 (73)
>55	8 (27)
T- Evre	
T1	24 (80)
T2	6 (20)
N- Evre	
N0	22 (73)
N1	8 (27)
M- Evre	
M0	30 (100)
M1	0 (0)
İntratiroidal invazyon	
Var	1 (3)
Yok	29 (97)
Ekstratiroidal invazyon	
Var	8 (7)
Yok	22 (73)
Kapsüler invazyon	
Var	8 (27)
Yok	22 (73)
Histolojik varyant	
Klasik tip	19 (63.3)
Mikrokarsinom	3 (10)
Foliküler varyant	3 (10)
İnfiltratif foliküler varyant	3 (10)
Tall cell	1 (3.3)
Whartin benzeri	1 (3.3)
ATA Risk skorlaması	
Düşük	13 (43)
Orta	17 (57)
TNM Evrelemesi	
Evre 1	27 (90)
Evre 2	3 (10)

ATA; Amerikan Tiroid Cemiyeti, **M;** uzak metastaz, **M0;** uzak metastaz, **M1;** uzak metastaz var, **T;** Tümör boyutu, **N;** lenf nodu tutulumu, **N0;** lenf nodu tutulumu yok, **N1;** lenf nodu tutulumu var, **n;** hasta sayısı **T1;** en büyük boyut ≤2 cm ve tiroidde sınırlı, **T2;** boyut >2 cm ≤4 cm ve tiroidde sınırlı, **T3;** en büyük boyutu >4 cm ve tiroidde sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var, **T4;** strap kaslarını aşarak tiroid dışı invazyon.

BTN grubunun klinikopatolojik özellikleri Tablo 8’de verildi. Olguların İİAB sonuçlarında %23.3’ü ÖBA (7 hasta), %20’si malign veya malignite kuşkulu (6 hasta),

%13.3'ü hurtle hücreli neoplazi (4 hasta) ve %43.3'ü benign (13 hasta)'di. Hastaların tamamına TTx uygulandı. Vakaların %76'si kolloidal guatr (23 hasta), %7'si folliküler adenom (2 hasta), %7'si onkositik adenom (2 hasta) ve %10'u Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP) (3 hasta)'idi.

Tablo 8. BTN Hastalarının Klinikopatolojik Özellikleri

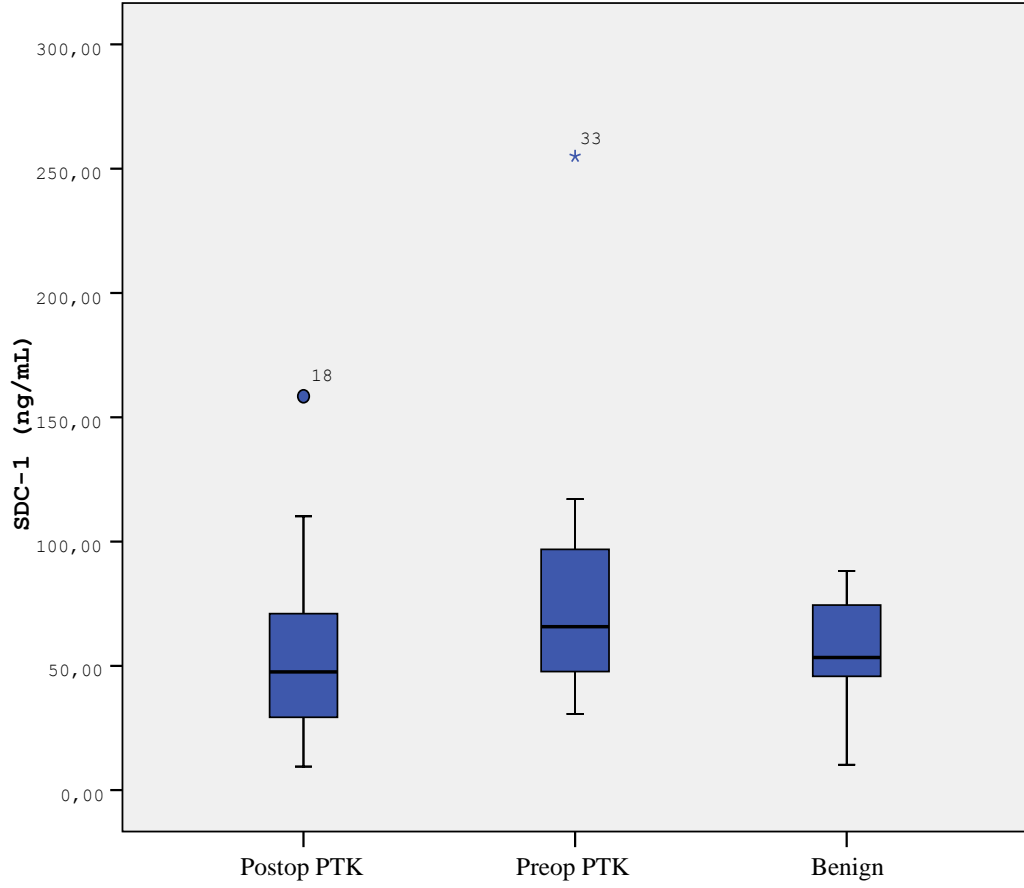
Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	20 (67)
Erkek	10 (33)
Yaş	
≤55	20 (67)
>55	10 (33)
Histolojik varyant	
Kolloidal guatr	23 (76)
Folliküler adenom	2 (7)
Onkositik adenom	2 (7)
NIFTP	3 (10)

n; hasta sayısı, **NIFTP**; Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi

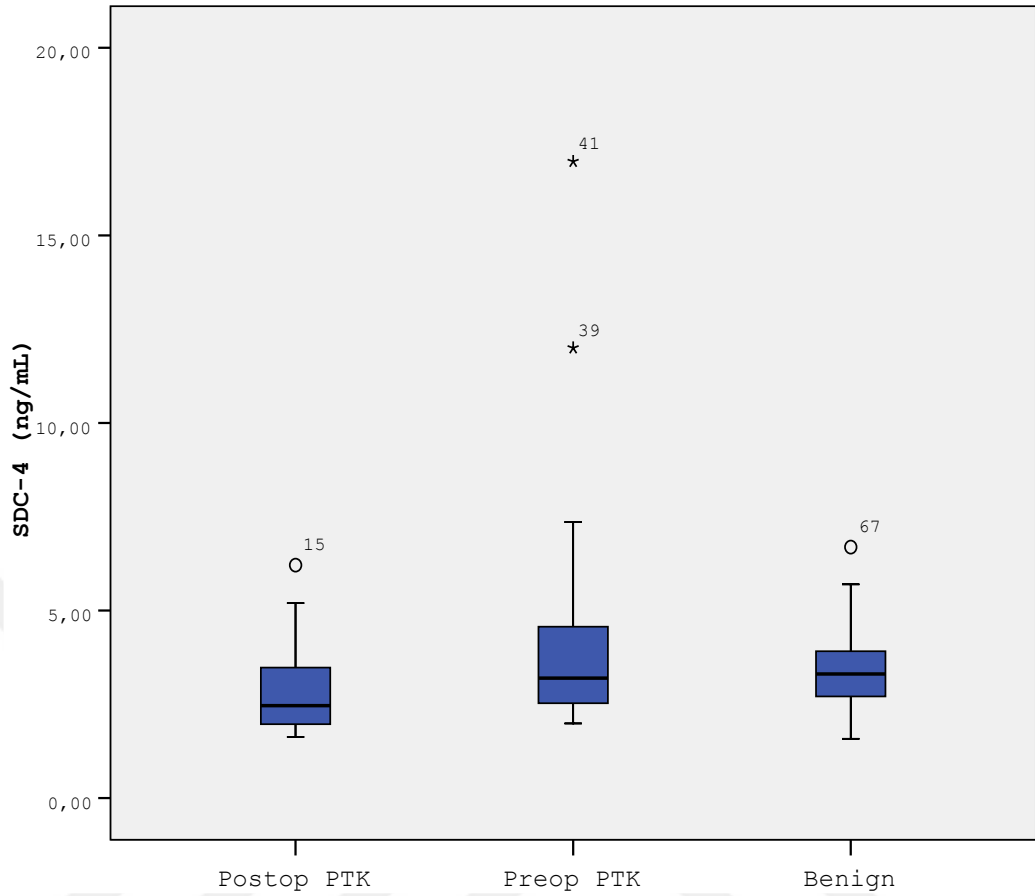
Tüm grupların SDC-1 ve SDC-4 düzeyleri Tablo 9, Şekil 2 ve 3'de verildi. Malign tiroid nodülü olanlarda SDC-1 düzeyi benign tiroid nodülü olanlara göre anlamlı yüksek saptandı (p=0.036). Opere edildikten 3 ay sonra malign grubun SDC-1 düzeyi anlamlı olarak düştü (p=0.003). Operasyon sonraki SDC-1 düzeyleri benign tiroid nodülüne sahip kişilerle benzerdi (p=0.225). Malign ve benign tiroid nodülüne sahip gruplar arasında SDC-4 düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0.647). Malign tiroid nodüllerine sahip olanlar opere edildikten 3 ay sonra SDC-4 düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı (p=0.005).

Tablo 9. Grupların SDC-1 ve SDC-4 düzeyleri

	Preop PTK	Postop PTK	Benign	P
SDC-1 (ng/mL)	65,74±50.06	47.56±42.28	53.34±28.94	0.009
SDC-4 (ng/mL)	3.20±2.80	2.47 ±1.63	3.32±1.41	0.034



Şekil 2. Tiroidektomi Öncesi ve Sonrası PTK ve BTN Olgularında STC-1 Düzeyleri



Şekil 3. Tiroidektomi Öncesi ve Sonrası PTK ve BTN Olgularında STC-4 Düzeyleri

ATA orta riske sahip PTK hastalarında düşük riske sahip olanlarda göre SDC-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.103$). Düşük ve orta riskli hastalarda SDC-4 düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.967$).

Tablo 10. ATA Orta ve Düşük Risk PTK Olgularında SDC1 ve SDC4 düzeyleri

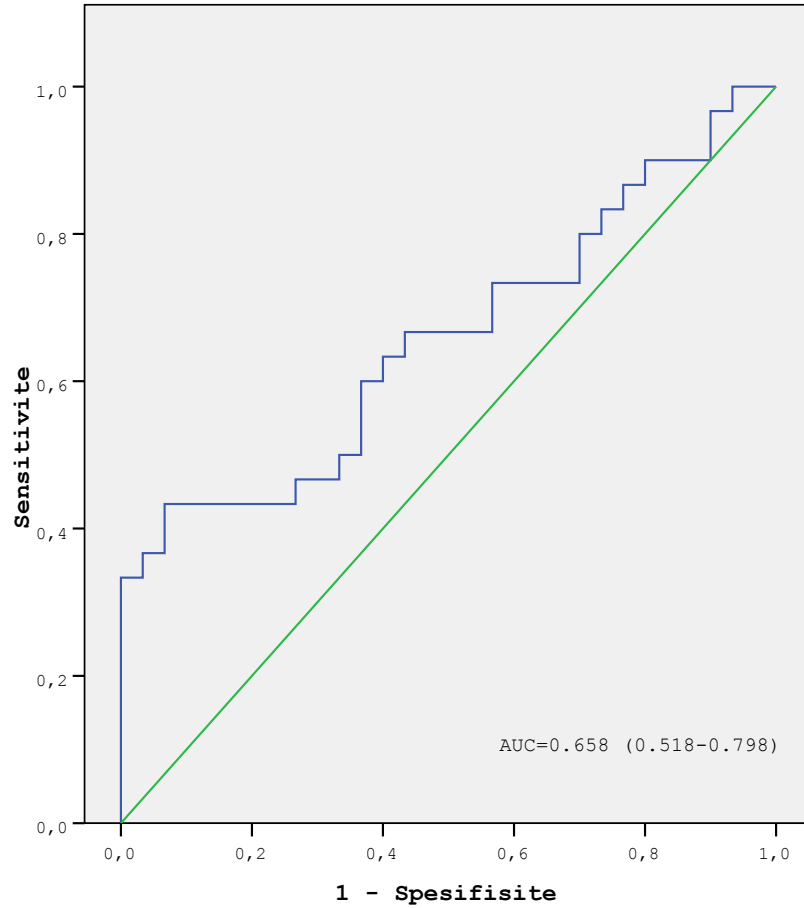
	Orta Risk PTK	Düşük Risk PTK	p
SDC-1 (ng/mL)	54.26±47.41	40.40±38.48	0.103
SDC-4 (ng/mL)	2.09±1.14	3.20±2.65	0.967

Spearman korelasyon analizinde malign tiroid nodülü olanlarda SDC-1 düzeyi ile kapsül invazyonu arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.401$, $p=0.028$). Kapsül invazyonu olan 8 PTK hastası mevcuttu. Kapsül inazyonu olanlarda SDC-1 düzeyi $63.81±68.32$ ng/mL iken invazyonu olmayanlarda $42.70±27.12$ ng/mL saptandı. Mann Whitney-U analizinde iki grup arasında SDC-1 düzeyi açısından anlamlı bir fark

saptanmadı ($p=0.087$). SDC-1 ve SDC-4 düzeyleri ile tümör boyutu arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0.075$, $P=0.693$ ve $r=-0.082$, $p=0.665$).

Ekstratiroidal yayılım gösteren 8 PTK olgusu mevcuttu. Ekstratiroidal yayılım gösteren ve göstermeyen PTK hastaları arasında SDC-1 ve SDC-4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, $p=0.945$ ve $p=0.475$). Ekstratiroidal yayılım olanlarda SDC-1 düzeyi 49.63 ± 38.87 ng/ml, ekstratiroidal yayılım olmayanlarda 47.56 ± 47.45 ng/ml olarak saptandı.

SDC-1 ve SDC-4'ün tiroid nodülü olanlarda PTK tanısında ki performansını değerlendirmek için ROC eğrisi altındaki alan (AUC) hesaplandı. SDC-1 için istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.036$, $AUC=0.658$; Şekil 4). Serum SDC-1 62.085 ng/ml için sensitivite %63.3, spesifisite %60 olarak saptandı. SDC-4 için $p=0.647$, $AUC=0.534$ olarak hesaplandı.



Şekil 4. PTK Tanısında SDC-1 İçin ROC-Curve Analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, PTK hastalarında operasyon öncesi SDC-1 düzeyleri benign nodüllere sahip kişilere göre yüksek saptandı. Tiroidektomi operasyonu sonrasında bu kişilerin serum SDC-1 düzeylerinde anlamlı bir düşme saptandı. Tiroid nodülü olan kişilerde serum SDC-1 düzeyinin 62.085 ng/mL olması durumunda PTK tanısı için %63.3'lük sensitiviteye, %60'luk spesifisiteye sahip olduğu belirlendi. Ayrıca SDC-1 yüksekliği PTK'da kapsül invazyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. Malign ve benign tiroid nodülleri arasında SDC-4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak operasyon sonrasında PTK olgularında serum SDC-4 düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı.

Tiroid kanseri, 2015 yılı verilerine göre dünya genelinde 3,2 milyon kişiyi etkileyen en sık görülen endokrin kanseridir (1). Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık %1 oranında görülmekte olup, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir (2). Genellikle yaşamın 3. ile 5. dekatlarında ortaya çıkmakla beraber en sık ortalama görülme yaşı 40'tı (23). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak PTK olguların %73'ü kadın ve ortanca tanı yaşı 47±21 yıldı.

Tiroid kanseri, farklı özellikte ki tümör gruplarından oluşmaktadır. Bu tümörlerden; PTK, FTK ve hürthle hücreli karsinom DTK'u olarak adlandırılırlar (119). Tiroid kanserleri vakalarının %80-85'ini PTK oluşturur. PTK'nin prognozu genel olarak iyi olup 10 yıllık sağ kalım %98'in üzerindedir (2).

Tiroid kanseri tipik olarak tiroid nodülü olarak kendini gösterir. Tiroid nodüllerine US eşliğinde İİAB yapılması tiroid kanseri tanısı ve tiroidektomi kararının verilmesinde önemlidir. İİAB benign geldiği halde tiroidektomi sonrası malign gelen veya İİAB malign olduğu halde benign gelen sonuçlar nedeniyle İİAB sınırlılıklara sahiptir (4, 120). Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde uygulanan İİAB'nin duyarlılığının %65-99, özgüllüğünün ise %72-100 arasında değiştiği bildirilmektedir (4, 5). Bu çalışmada İİAB malign olanlar için duyarlılık %94.7, malignite kuşkulu olanlar için duyarlılık %66.6 saptandı. İİAB benign olanlarda özgüllük %92.8, önemi belirsiz atipide %87.5 saptandı. İİAB sonucu hurtle hücreli neoplazi gelen ve opere edilen 4 hastanın hepsi benign saptandı.

Tiroid nodülleri için yalancı pozitif İİAB oranı %2-10 iken yalancı negatif İİAB oranı %0-%14 olarak bildirilmiştir (6-9). Bu çalışmada yalancı pozitif İİAB oranı %5.2 iken yalancı negatiflik %7.1 saptandı. Sitopatoloji sonuçlarından kaynaklanan aşırı tanı, özellikle gereksiz tiroidektomiye yol açacaktır. Tiroid İİAB nin yaklaşık %15-30 u Bethesda raporlama sistemine göre indetermine grupta yer alır. Bunlar ÖBA, FN ve FNŞ'dir (8, 10). ÖBA/ÖBFL'de %5-15, FN veya FNŞ'de %15-30 oranında tiroidektomi sonrasında malignite olarak gelme riskleri nedeniyle klinisyenler bu hastalarında yönetimlerinde zorluk yaşamaktadır. Çünkü belirsiz lezyonların neredeyse %20-25'ine gereksiz cerrahi müdahaleler yapılmakta ve hastalarda morbiditelere neden olabilmekte, finansal bir yük de getirmektedir (11).

Tiroid sitolojileri değerlendirilirken yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı tanı koyarken ek yardımcı yöntemlere ihtiyaç vardır. Böyle bir belirtecin olması halinde gereksiz operasyonların önüne geçileceği gibi opere edilmesi gereken hastaların gereksiz bekletilmesini, yüksek riskli kanserler ve düşük-orta riskli nodülleri ayırarak başlangıç cerrahi yaklaşımı ve RAI tedavi kararı daha doğru belirlenecektir (121).

PTK'li hastaların prognozunu etkileyen faktörler arasında yaş (122), cinsiyet (30), tümör boyutu (123), lokal invazyon (35), bölgesel veya uzak bölge metastazları (124), histolojik varyant (39) yer almaktadır. Klinik çalışmalar PTK'nin ileri evrelerinde ve yüksek riskli olan hastalarda ölüm oranının arttığı gösterilmiştir (3, 27). Bu çalışmaya alınan hastaların %43'ü (13 hasta) ATA risk skorlamasına göre düşük riskli iken %57 (17 hasta) orta riskliydi. Yüksek riske sahip hasta yoktu.

Tiroid patolojisinde en büyük zorluklardan biri agresif davranış gösterenlerin doğru tahmin edilememesidir. Bu amaçla tümörün prognozunu belirlemede yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Prognostik bir belirteç olarak kullanılmak üzere kolayca ölçülen bir serum molekülünün tanımlanması ile hastanın gereğinden fazla tedavi alması azaltılabilir, aynı zamanda hastalığın metastatik olma potansiyeli erken tahmin edilebilir (125).

SDC-1 ve SDC-4, HSPG ailesinin makromolekülleridir ve esas olarak epitel ve mezenkimal hücrelerde eksprese edilirler. Hücre ile hücre ve hücre ile hücre dışı matriks arasındaki adezyon mekanizmalarına katılan, düzenleyen ve hücre

morfolojisinde, büyümesinde, sinyal iletiminde, hücre migrasyonunda rol oynayan transmembran proteinleridir (66, 67). SDC-1; PDGF, VEGF, HGF, bFGF ve TGF- β gibi çeşitli heparin bağlayıcı büyüme faktörleri için ko-reseptör görevi görür ve bunu tirozin kinaz aktivasyonunu izler. Böylece hücrelerin hayatta kalma ve proliferasyonun düzenlenmesinde rol alır (68-71). Bu ko-reseptör rolüne ek olarak, SDC'in kendisi HS zincirleri aracılığıyla kollajen, fibronektin, trombospondin tenascin gibi hücre dışı matrix elementları için reseptör görevi görür ve böylece hücrenin hücre dışı matrikse yapışması güçlenir (72-74).

Tiroid bezinde SDC-1 ekspresyonu tartışmalıdır. SDC-1, normal tiroistlerin hücre membranında ve sitoplazmasında immunboyama ile homojen olarak gösterilmiş, ancak normal tiroid dokusu stromasında saptanmamıştır. Normal tiroisitler ile karşılaştırıldığında iyi farklılaşmış PTK'da hücre membran SDC-1 ekspresyonunda anlamlı bir azalma görülmüştür. Ayrıca iyi diferansiye tümörlere kıyasla kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde SDC-1 ekspresyonunda ki azalışın daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni olarak SDC-1'in ESM'e reseptör aracılığıyla etki ederek tümör büyümesi ve invazyon kapasitesini sınırladığı, istilacı fenotip sergileyen hücrelerde ise SDC-1 ifadesinin azaldığı ve bunun foliküler epitel hücrelerinin dediferansiyasyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür (20). Ancak Bologno ve ark. PTK hücrelerinde hem epitelyal hem de stromal SDC-1 ekspresyonun arttığını göstermişlerdir. Ekstrakapsüler invazyonu olan PTK hücrelerinde invazyon olmayanlara göre daha belirgin yüksek epitel SDC-1 ekspresyonun saptanmasıyla tiroid karsinomun progresyonu ile ilişkili olduğu öne sürmüşlerdir. Ayrıca stromal SDC-1 ekspresyonunun papiller mikrokarsinomlara göre daha büyük boyutlu papiller karsinomlarda ve ekstrakapsüler invazyonu olan papiller kanserlerde daha yoğun stromal SDC-1 ekspresyonunu olmasıdır. SDC-1'in epitelyal ve stromal ekspresyonun PTK da ekstrakapsüler invazyon ile ilişkisi saptanmış ve stromal ekspresyonun, heparin bağlayıcı polipeptidik büyüme faktörlerini aktive ederek tümör ilerlemesini de uyarabileceği şeklinde yorumlanmıştır (19).

Serum SDC-1 düzeyinin tiroid nodülünün PTK riskini öngörmeye ki rolü bugüne kadar hiç değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada malign tiroid nodülleri olan kişilerde serum SDC-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte bu hastalar opere edildikten 3 ay sonra benign nodüllere sahip kişilerin seviyelerine

düştüğü saptandı. Ayrıca ROC-curve analizinde tiroid nodülü olan kişilerde PTK tanısında serum SDC-1 için 62.085 ng/mL cut-off değeri için %63.3 sensitiviteye ve %60 spesifisite sahip olduğu belirlendi.

Serum soluble SDC-1'in yüksek serum konsantrasyonu akciğer, mesane ve prostat kanserinde azalmış survi, artmış tümör yükü, invazyon ve metastaz riski ile ilişkilidir (19, 88, 93). Ayrıca kronik lenfositik lösemili hastalarda plazma soluble SDC-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bunun kısa sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95). Ancak PTK olgularında serum soluble SDC-1 düzeyi ile hastalık prognozu arasında ki ilişki daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada PTK'da serum SDC-1 düzeyi ile kapsül invazyonu arasında orta derecede pozitif korelasyon olduğu saptandı. Kapsül invazyonu olanlar PTK olgularında kapsül inazyonu olmayanlara göre SDC-1 düzeyleri yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsızdı. Bunun nedeni kapsül invazyonu yapan hasta sayısının az olması (8 hasta) olabilir. Benzer şekilde ATA orta riske sahip PTK hastalarında düşük riske sahip olanlarda göre SDC-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen statiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.103$). Yüksek riske sahip PTK olgularının olmaması bu istiksel analizin anlamsız çıkmasında etkili olabilir.

Szarvas ve ark. yüksek Gleason skoru olan prostat kanserli vakalarda daha zayıf membranöz SDC-1 boyama ve daha yüksek serum shed/soluble SDC-1 düzeyleri saptamışlardır. İleri evre prostat kanseri hastalarında shed/soluble SDC-1 ektodomainin MMP ile bölünmesi ile oluşan shed/soluble SDC-1'in serum seviyesi ile serum MMP arasında pozitif bir korelasyon gösterdiği bunun daha fazla SDC-1 ektodomainin bölünmesi dolayısıyla artmış serum SDC-1 seviyesi olduğu hipotezini desteklemiştir (83, 88, 126). Hücre yüzey SDC-1 ekspresyonun azalması sonucu epitel bütünlüğünü korunamadığı ve migrasyon yeteneği kazanarak tümör hücrelerinin invazyonuna ve metastatik yayılmaya yol açabileceği, artan stromal SDC-1 ekspresyonu ile bFGF gibi büyüme faktörlerine bağlanması yoluyla tümör anjiyogenezini sağladığı düşünülmektedir (83, 88, 89, 126, 127).

SDC-4, integrinlerle işbirliği yapar ve fokal adezyonlarda protein kinaz C'nin dağılımını ve aktivitesini düzenler (95). SDC-4, hücre adezyonu, hücre göçü ve hücre proliferasyonunda rol oynayan bir HSPG'dir. SDC-4, bu süreçlere, büyüme faktörleri

ve kemokinler gibi çözümlü ligandlar için klasik bir HS koreseptörü olarak hareket eder. SDC-4'ün ekspresyonundaki disregülasyon kontrolsüz hücre proliferasyonu, apoptoza direnç, invazyon, metastaz, tümör anjiyogenezi dahil olmak üzere tümör ilerlemesinin çoklu aşamalarında rol oynayarak çoğu kanserde tanısız ve prognostik bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (16).

Yetişkinlerde en sık görülen kemik tümörü olan osteosarkomda normal kemik dokusuna göre SDC4 ekspresyonunun arttığı ve bunun uzak metastaz oluşumu, daha büyük tümör boyutu ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). SDC4, malign glioma hücreleri yüzeyinde de yüksek oranda eksprese edilmektedir (110). Glioblastoma multiforme tanılı hastalarda SDC4 gen ekspresyon artışı hasta sağ kalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (111). Epitelyal SDC4, hem kolanjiokarsinom ve hepatoselüler karsinomlarda belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir (112). Nöroblastomda SDC4'ün stromal ekspresyonu azalmış, erken evre tümörlere kıyasla ileri evre nöroblastomlarda SDC4 ekspresyonunda ek anlamlı bir azalma saptanmıştır (113). Artmış SDC-4 ekspresyonu ile böbrek hücreli kanser oluşumunda ve metastaz gelişiminde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (114).

Çalışmalarda PTK'da SDC-4 gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (17, 128, 129). Chen ve ark. yaptığı çalışma SDC-4 gen ekspresyon düzeylerinin PTK hücrelerinde normal tiroid dokusuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca SDC-4 gen ekspresyonunun susturulması ile PTK hücrelerinde apoptozun aktive, migrasyon ve invazyonun inhibe olduğu saptanmıştır. SDC-4 gen ekspresyonunun susturulmasının Bcl-2, Vimentin ve N-cadherin'in mRNA ve protein seviyelerini azaltarak, Bax ve E-cadherin ekspresyon seviyelerini artırarak, Wnt/ β -katenin sinyal yolunda görev alan proteinlerin ekspresyonlarını azaltarak PTK hücre migrasyonunu ve apoptozunu desteklediği ileri sürülmüştür. (107). Reyes ve ark. yaptığı çalışmada PTK hücrelerinde SDC-4 overekspresyonu göstermiş ve SDC-4'ün fokal adezyonları düzenleyen bir tirozin kinaz olan fokal adezyon kinazın aktivasyonuna yol açan fibronektine bağlanarak tümör hücresinin ESM'e bağlanmasını ve tümör hücresinin büyümesini regüle ettiğini göstermişlerdir (17). Bu çalışmada malign ve benign tiroid nodülleri olan hastalarda serum SDC-4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Malign hastalar opere edildikten 3 ay sonra SDC-4 düzeylerinde anlamlı düşme

saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda STC-4'ün tiroid nodülü olanlarda yükseldiği ancak benign malign ayırımı yapmada yararlı olmadığı kanatine varıldı.

RAİ tedavisine dirençli PTK hastaları için tirozin kinaz inhibitörleri dışında onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur (26). Özellikle bu hasta grubunda hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için SDC-1 potansiyel yeni bir hedef olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın güçlü yanı serum SDC-1'in PTK tanısında %63 sensitivite, %60 spesifiteye sahip olması nedeniyle histopatolojik bulgulara ek tanısal bir marker olabilme potansiyelini düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları da vardır. Bu çalışmada STD-1 ve SDC-4 genlerin PTK dokusundaki ekspresyon seviyeleri ve dokudaki protein düzeyleri ölçülemedi.

Sonuç olarak PTK'ya ait tiroid nodülü olan kişilerde serum SDC-1 düzeyi artmaktadır. Tiroid nodülü olan kişilerde İİAB biyopsisine ek olarak serum SDC-1 düzeylerinin bakılması PTK tanısını öngörmeye yardımcı bir biyobelirteç olabilir. PTK'da serum SDC-1 düzeyi ile tiroid kapsül invazyonu arasında pozitif korelasyon göstermektedir. Hastalık prognozu ve serum SDC-1 arasındaki olası bu ilişkinin daha geniş popülasyonda kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Serum SDC-4 düzeyi ise hem malign hem de benign tiroid nodülü olan kişilerde artmaktadır. Tiroid nodülü olanlarda serum SDC-4 düzeyinin PTK tanısını öngörmeye faydalı değildir.

KAYNAKLAR

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
2. Cronin KA, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2014;120 Suppl 23:3755-7.
3. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):617-8.
4. Canberk Ş, Firat P, Schmitt F. Pitfalls in the Cytological Assessment of Thyroid Nodules. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31 Suppl 1:18-33.
5. Rossi ED, Adeniran AJ, Faquin WC. Pitfalls in Thyroid Cytopathology. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(4):865-81.
6. Yi KI, Ahn S, Park DY, Lee JC, Lee BJ, Wang SG, et al. False-positive cytopathology results for papillary thyroid carcinoma: A trap for thyroid surgeons. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1153-60.
7. Lew JI, Snyder RA, Sanchez YM, Solorzano CC. Fine needle aspiration of the thyroid: correlation with final histopathology in a surgical series of 797 patients. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):188-94; discussion 94-5.
8. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-9.
9. Richmond BK, Judhan R, Chong B, Ubert A, AbuRahma Z, Mangano W, et al. False-negative results with the Bethesda System of reporting thyroid cytopathology: predictors of malignancy in thyroid nodules classified as benign by cytopathologic evaluation. *Am Surg*. 2014;80(8):811-6.
10. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(5):658-65.
11. Rossi ED, Pantanowitz L, Faquin WC. The Role of Molecular Testing for the Indeterminate Thyroid FNA. *Genes (Basel)*. 2019;10(10).
12. Soares MA, Teixeira FC, Fontes M, Arêas AL, Leal MG, Pavão MS, et al. Heparan Sulfate Proteoglycans May Promote or Inhibit Cancer Progression by Interacting with Integrins and Affecting Cell Migration. *Biomed Res Int*. 2015;2015:453801.
13. De Pasquale V, Pavone LM. Heparan Sulfate Proteoglycan Signaling in Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18).
14. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(7).

15. Guo S, Wu X, Lei T, Zhong R, Wang Y, Zhang L, et al. The Role and Therapeutic Value of Syndecan-1 in Cancer Metastasis and Drug Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:784983.
16. Onyeisi JOS, Lopes CC, Götte M. Syndecan-4 as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Cancer. *Biomolecules.* 2021;11(4).
17. Reyes I, Reyes N, Suriano R, Iacob C, Suslina N, Policastro A, et al. Gene expression profiling identifies potential molecular markers of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Biomark.* 2019;24(1):71-83.
18. Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Syndecan-1 expression in thyroid carcinoma: stromal expression followed by epithelial expression is significantly correlated with dedifferentiation. *Histopathology.* 2003;43(2):157-64.
19. Bologna-Molina R, González-González R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Damián-Matsumura P, Dominguez-Malagón H. Expression of syndecan-1 in papillary carcinoma of the thyroid with extracapsular invasion. *Arch Med Res.* 2010;41(1):33-7.
20. Mitselou A, Ioachim E, Peschos D, Charalabopoulos K, Michael M, Agnantis NJ, et al. E-cadherin adhesion molecule and syndecan-1 expression in various thyroid pathologies. *Exp Oncol.* 2007;29(1):54-60.
21. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2011;21(4):367-71.
22. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer Control.* 2006;13(2):106-10.
23. Türkiye Kanser İstatistikleri Kurumu 2017;29:2017.
24. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):27-63.
25. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
27. Shaha AR, Migliacci JC, Nixon IJ, Wang LY, Wong RJ, Morris LGT, et al. Stage migration with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system (8th edition) for differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 2019;165(1):6-11.
28. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Prognostic significance of young age in papillary thyroid carcinoma: analysis of 5,733 patients with 150 months' median follow-up. *Endocr J.* 2014;61(5):491-7.

29. Sun Y, Dai W, Liang Y, Xia N. Impact of Age on the Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Iran Med.* 2020;23(3):169-74.
30. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol.* 2010;6(11):1771-9.
31. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E878-87.
32. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
33. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age. *Thyroid.* 2018;28(8):991-6.
34. Kim H, Jung HJ, Lee SY, Kwon TK, Kim KH, Sung MW, et al. Prognostic factors of locally invasive well-differentiated thyroid carcinoma involving the trachea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1919-26.
35. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Soft tissue invasion of papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33(6):601-8.
36. Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Risk Patterns of Distant Metastases in Follicular, Papillary and Medullary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res.* 2022;54(1):7-11.
37. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):43-63.
38. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg.* 2012;36(6):1274-8.
39. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(7):1052-9.
40. Jung CK. Papillary thyroid carcinoma variants with tall columnar cells. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(1):123.
41. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(3):172-9.
42. Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(5):503-8.
43. Reilly J, Faridmoayer E, Lapkus M, Pastewski J, Sun F, Elassar H, et al. Vascular invasion predicts advanced tumor characteristics in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg.* 2022;223(3):487-91.
44. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(3):309-12.

45. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2005;241(4):640-6.
46. Jayasekara J, Jonker P, Lin JF, Engelsman AF, Wong MS, Kruijff S, et al. Early postoperative stimulated serum thyroglobulin quantifies risk of recurrence in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2020;167(1):40-5.
47. Tian T, Kou Y, Huang R, Liu B. prognosis of high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated tg <1 ng/ml. *Endocr Pract.* 2019;25(3):220-5.
48. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;50:121-5.
49. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3241-50.
50. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):216-22.
51. Huang Y, Qu S, Zhu G, Wang F, Liu R, Shen X, et al. BRAF V600E Mutation-Assisted Risk Stratification of Solitary Intrathyroidal Papillary Thyroid Cancer for Precision Treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):362-70.
52. Tao Y, Wang F, Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, et al. BRAF V600E Status Sharply Differentiates Lymph Node Metastasis-associated Mortality Risk in Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3228-38.
53. Liu RT, Chen YJ, Chou FF, Li CL, Wu WL, Tsai PC, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):461-6.
54. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell.* 2006;9(3):189-98.
55. Cao J, Zhang M, Zhang L, Lou J, Zhou F, Fang M. Non-coding RNA in thyroid cancer - Functions and mechanisms. *Cancer Lett.* 2021;496:117-26.
56. Cong YS, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(3):407-25, table of contents.
57. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):603-10.
58. Duffy MJ. Urokinase-type plasminogen activator: a potent marker of metastatic potential in human cancers. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(2):207-10.
59. Baldini E, Sorrenti S, Tuccilli C, Prinzi N, Coccaro C, Catania A, et al. Emerging molecular markers for the prognosis of differentiated thyroid cancer patients. *Int J Surg.* 2014;12 Suppl 1:S52-6.

60. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):441-67.
61. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1869-76.
62. Ulisse S, Baldini E, Lauro A, Pironi D, Tripodi D, Lori E, et al. Papillary Thyroid Cancer Prognosis: An Evolving Field. *Cancers (Basel).* 2021;13(21).
63. Grubu TTÇ. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020.
64. Bartolini B, Caravà E, Caon I, Parnigoni A, Moretto P, Passi A, et al. Heparan Sulfate in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1245:147-61.
65. Keller-Pinter A, Gyulai-Nagy S, Becsky D, Dux L, Rovo L. Syndecan-4 in Tumor Cell Motility. *Cancers (Basel).* 2021;13(13).
66. Tkachenko E, Rhodes JM, Simons M. Syndecans: new kids on the signaling block. *Circ Res.* 2005;96(5):488-500.
67. Purushothaman A, Uyama T, Kobayashi F, Yamada S, Sugahara K, Rapraeger AC, et al. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 by myeloma cells promotes endothelial invasion and angiogenesis. *Blood.* 2010;115(12):2449-57.
68. Cizmeci-Smith G, Langan E, Youkey J, Showalter LJ, Carey DJ. Syndecan-4 is a primary-response gene induced by basic fibroblast growth factor and arterial injury in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(1):172-80.
69. Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:729-77.
70. Dobra K, Nurminen M, Hjerpe A. Growth factors regulate the expression profile of their syndecan co-receptors and the differentiation of mesothelioma cells. *Anticancer Res.* 2003;23(3b):2435-44.
71. Salmivirta M, Heino J, Jalkanen M. Basic fibroblast growth factor-syndecan complex at cell surface or immobilized to matrix promotes cell growth. *J Biol Chem.* 1992;267(25):17606-10.
72. Koda JE, Rapraeger A, Bernfield M. Heparan sulfate proteoglycans from mouse mammary epithelial cells. Cell surface proteoglycan as a receptor for interstitial collagens. *J Biol Chem.* 1985;260(13):8157-62.
73. Salmivirta M, Elenius K, Vainio S, Hofer U, Chiquet-Ehrismann R, Thesleff I, et al. Syndecan from embryonic tooth mesenchyme binds tenascin. *J Biol Chem.* 1991;266(12):7733-9.
74. Saunders S, Bernfield M. Cell surface proteoglycan binds mouse mammary epithelial cells to fibronectin and behaves as a receptor for interstitial matrix. *J Cell Biol.* 1988;106(2):423-30.
75. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol.* 2012;31(1):3-16.

76. Mennerich D, Vogel A, Klamann I, Dahl E, Lichtner RB, Rosenthal A, et al. Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40(9):1373-82.
77. Yang Y, Macleod V, Miao HQ, Theus A, Zhan F, Shaughnessy JD, Jr., et al. Heparanase enhances syndecan-1 shedding: a novel mechanism for stimulation of tumor growth and metastasis. *J Biol Chem*. 2007;282(18):13326-33.
78. Thanakit V, Ruangvejvorachai P, Sampatanukul P. Expression of E-cadherin and syndecan-1 in axillary lymph node metastases of breast cancer with and without extracapsular extension. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(7):1087-92.
79. Stanley MJ, Stanley MW, Sanderson RD, Zera R. Syndecan-1 expression is induced in the stroma of infiltrating breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(3):377-83.
80. Anttonen A, Kajanti M, Heikkilä P, Jalkanen M, Joensuu H. Syndecan-1 expression has prognostic significance in head and neck carcinoma. *Br J Cancer*. 1999;79(3-4):558-64.
81. Lundin M, Nordling S, Lundin J, Isola J, Wiksten JP, Haglund C. Epithelial syndecan-1 expression is associated with stage and grade in colorectal cancer. *Oncology*. 2005;68(4-6):306-13.
82. Harada K, Masuda S, Hirano M, Nakanuma Y. Reduced expression of syndecan-1 correlates with histologic dedifferentiation, lymph node metastasis, and poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2003;34(9):857-63.
83. Poblete CE, Fulla J, Gallardo M, Muñoz V, Castellón EA, Gallegos I, et al. Increased SNAIL expression and low syndecan levels are associated with high Gleason grade in prostate cancer. *Int J Oncol*. 2014;44(3):647-54.
84. Wang S, Zhang X, Wang G, Cao B, Yang H, Jin L, et al. Syndecan-1 suppresses cell growth and migration via blocking JAK1/STAT3 and Ras/Raf/MEK/ERK pathways in human colorectal carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1160.
85. Woźniak M, Nahajowski M, Hnitecka S, Rutkowska M, Nowak M, Mitełsztet P, et al. Expression of syndecan-1 in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Histotechnol*. 2021;44(1):46-51.
86. Váncza L, Karászi K, Péterfia B, Turiák L, Dezső K, Sebestyén A, et al. SPOCK1 Promotes the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:819883.
87. Dhodapkar MV, Kelly T, Theus A, Athota AB, Barlogie B, Sanderson RD. Elevated levels of shed syndecan-1 correlate with tumour mass and decreased matrix metalloproteinase-9 activity in the serum of patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1997;99(2):368-71.
88. Szarvas T, Reis H, Vom Dorp F, Tschirdewahn S, Niedworok C, Nyirady P, et al. Soluble syndecan-1 (SDC1) serum level as an independent pre-operative predictor of cancer-specific survival in prostate cancer. *Prostate*. 2016;76(11):977-85.

89. Mukunyadzi P, Liu K, Hanna EY, Suen JY, Fan CY. Induced expression of syndecan-1 in the stroma of head and neck squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2003;16(8):796-801.
90. Chen X, Zhao H, Chen C, Li J, He J, Fu X, et al. The HPA/SDC1 axis promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by activating EMT via FGF2 upregulation. *Oncol Lett.* 2020;19(1):211-20.
91. Wiksten JP, Lundin J, Nordling S, Lundin M, Kokkola A, von Boguslawski K, et al. Epithelial and stromal syndecan-1 expression as predictor of outcome in patients with gastric cancer. *Int J Cancer.* 2001;95(1):1-6.
92. Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M, Mäkitaro R, Alfthan H, Kinnula V, et al. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer. *Cancer Res.* 2002;62(18):5210-7.
93. Sanaee MN, Malekzadeh M, Khezri A, Ghaderi A, Doroudchi M. Soluble CD138/Syndecan-1 Increases in the Sera of Patients with Moderately Differentiated Bladder Cancer. *Urol Int.* 2015;94(4):472-8.
94. Anttonen A, Leppä S, Ruotsalainen T, Alfthan H, Mattson K, Joensuu H. Pretreatment serum syndecan-1 levels and outcome in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2003;41(2):171-7.
95. Jilani I, Wei C, Bekele BN, Zhang ZJ, Keating M, Wierda W, et al. Soluble syndecan-1 (sCD138) as a prognostic factor independent of mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(1):97-105.
96. Szarvas T, Reis H, Kramer G, Shariat SF, Vom Dorp F, Tschirdewahn S, et al. Enhanced stromal syndecan-1 expression is an independent risk factor for poor survival in bladder cancer. *Hum Pathol.* 2014;45(4):674-82.
97. Olah C, Tschirdewahn S, Hoffmann MJ, Krafft U, Hadaschik B, Nyirady P, et al. Soluble Syndecan-1 Levels Are Associated with Survival in Platinum-Treated Bladder Cancer Patients. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(11).
98. Hilgers K, Ibrahim SA, Kiesel L, Greve B, Espinoza-Sánchez NA, Götte M. Differential Impact of Membrane-Bound and Soluble Forms of the Prognostic Marker Syndecan-1 on the Invasiveness, Migration, Apoptosis, and Proliferation of Cervical Cancer Cells. *Front Oncol.* 2022;12:803899.
99. Stewart MD, Ramani VC, Sanderson RD. Shed syndecan-1 translocates to the nucleus of cells delivering growth factors and inhibiting histone acetylation: a novel mechanism of tumor-host cross-talk. *J Biol Chem.* 2015;290(2):941-9.
100. Purushothaman A, Hurst DR, Pisano C, Mizumoto S, Sugahara K, Sanderson RD. Heparanase-mediated loss of nuclear syndecan-1 enhances histone acetyltransferase (HAT) activity to promote expression of genes that drive an aggressive tumor phenotype. *J Biol Chem.* 2011;286(35):30377-83.

101. Farfán N, Orellana-Serradell O, Herrera D, Chrzanowsky D, Cubillos P, Marín G, et al. SNAIL expression correlates with the translocation of syndecan-1 intracellular domain into the nucleus in prostate cancer cell lines. *Int J Mol Med.* 2020;45(4):1073-80.
102. Oh ES, Woods A, Lim ST, Theibert AW, Couchman JR. Syndecan-4 proteoglycan cytoplasmic domain and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate coordinately regulate protein kinase C activity. *J Biol Chem.* 1998;273(17):10624-9.
103. Cavaleiro RP, Lima MA, Jarrouge-Bouças TR, Viana GM, Lopes CC, Coulson-Thomas VJ, et al. Coupling of vinculin to F-actin demands Syndecan-4 proteoglycan. *Matrix Biol.* 2017;63:23-37.
104. Jang E, Albadawi H, Watkins MT, Edelman ER, Baker AB. Syndecan-4 proteoliposomes enhance fibroblast growth factor-2 (FGF-2)-induced proliferation, migration, and neovascularization of ischemic muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(5):1679-84.
105. Wang H, Jin H, Beauvais DM, Rapraeger AC. Cytoplasmic domain interactions of syndecan-1 and syndecan-4 with $\alpha 6\beta 4$ integrin mediate human epidermal growth factor receptor (HER1 and HER2)-dependent motility and survival. *J Biol Chem.* 2014;289(44):30318-32.
106. Brule S, Friand V, Sutton A, Baleux F, Gattegno L, Charnaux N. Glycosaminoglycans and syndecan-4 are involved in SDF-1/CXCL12-mediated invasion of human epitheloid carcinoma HeLa cells. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(12):1643-50.
107. Chen LL, Gao GX, Shen FX, Chen X, Gong XH, Wu WJ. SDC4 Gene Silencing Favors Human Papillary Thyroid Carcinoma Cell Apoptosis and Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition via Wnt/ β -Catenin Pathway. *Mol Cells.* 2018;41(9):853-67.
108. Lambert J, Makin K, Akbareian S, Johnson R, Alghamdi AAA, Robinson SD, et al. ADAMTS-1 and syndecan-4 intersect in the regulation of cell migration and angiogenesis. *J Cell Sci.* 2020;133(7).
109. Na KY, Bacchini P, Bertoni F, Kim YW, Park YK. Syndecan-4 and fibronectin in osteosarcoma. *Pathology.* 2012;44(4):325-30.
110. Watanabe A, Mabuchi T, Satoh E, Furuya K, Zhang L, Maeda S, et al. Expression of syndecans, a heparan sulfate proteoglycan, in malignant gliomas: participation of nuclear factor-kappaB in upregulation of syndecan-1 expression. *J Neurooncol.* 2006;77(1):25-32.
111. Takashima S, Oka Y, Fujiki F, Morimoto S, Nakajima H, Nakae Y, et al. Syndecan-4 as a biomarker to predict clinical outcome for glioblastoma multiforme treated with WT1 peptide vaccine. *Future Sci OA.* 2016;2(4):Fso96.
112. Roskams T, De Vos R, David G, Van Damme B, Desmet V. Heparan sulphate proteoglycan expression in human primary liver tumours. *J Pathol.* 1998;185(3):290-7.

113. Knelson EH, Gaviglio AL, Nee JC, Starr MD, Nixon AB, Marcus SG, et al. Stromal heparan sulfate differentiates neuroblasts to suppress neuroblastoma growth. *J Clin Invest*. 2014;124(7):3016-31.
114. Erdem M, Erdem S, Sanli O, Sak H, Kilicaslan I, Sahin F, et al. Up-regulation of TGM2 with ITGB1 and SDC4 is important in the development and metastasis of renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32(1):25.e13-20.
115. Szabo K, Varga D, Vegh AG, Liu N, Xiao X, Xu L, et al. Syndecan-4 affects myogenesis via Rac1-mediated actin remodeling and exhibits copy-number amplification and increased expression in human rhabdomyosarcoma tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(2):122.
116. O'Connell MP, Fiori JL, Kershner EK, Frank BP, Indig FE, Taub DD, et al. Heparan sulfate proteoglycan modulation of Wnt5A signal transduction in metastatic melanoma cells. *J Biol Chem*. 2009;284(42):28704-12.
117. Park H, Kim Y, Lim Y, Han I, Oh ES. Syndecan-2 mediates adhesion and proliferation of colon carcinoma cells. *J Biol Chem*. 2002;277(33):29730-6.
118. Labropoulou VT, Skandalis SS, Ravazoula P, Perimenis P, Karamanos NK, Kalofonos HP, et al. Expression of syndecan-4 and correlation with metastatic potential in testicular germ cell tumours. *Biomed Res Int*. 2013;2013:214864.
119. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(4):696-715.
120. Malheiros DC, Canberk S, Poller DN, Schmitt F. Thyroid FNAC: Causes of false-positive results. *Cytopathology*. 2018;29(5):407-17.
121. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2012;118(7):1764-73.
122. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract*. 2013;19(6):995-7.
123. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2269-73.
124. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505.
125. Khatami F, Larijani B, Nikfar S, Hasanzad M, Fendereski K, Tavangar SM. Personalized treatment options for thyroid cancer: current perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:235-45.
126. Ledezma R, Cifuentes F, Gallegos I, Fullá J, Ossandon E, Castellon EA, et al. Altered expression patterns of syndecan-1 and -2 predict biochemical recurrence in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2011;13(3):476-80.

127. Inki P, Joensuu H, Grénman R, Klemi P, Jalkanen M. Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer*. 1994;70(2):319-23.
128. Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey TJ, 3rd. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3214-23.
129. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci*. 2019;16(3):450-60.

