

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Diferansiye Papiller Tiroid Kanserlerinde Metastaz Riski, Nüks ve Sağkalımı
Belirlemede Transglutaminaz 2 Ekspresyonunun Rolü**

Dr. Yağmur OKAY

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL

2018

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**Diferansiye Papiller Tiroid Kanserlerinde Metastaz Riski, Nüks ve Sağkalımı
Belirlemede Transglutaminaz 2 Ekspresyonunun Rolü**

Dr. Yağmur OKAY

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç.Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM

İSTANBUL

2018

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2018-28047



ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim ve hatta öğrencilik yıllarım boyunca İstanbul Tıp Fakültesi'nin bir üyesi olmaktan her zaman onur duydum. İşimi severek, özveriyle, tutkuyla ve umutla yapabildiğim için kendimi şanslı hissediyorum. Uzmanlık eğitimim ve tezimi yaptığım süreçte desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yol gösteren, tez danışmanım, değerli ve sevgili hocam Doç.Dr.Ayşe Kubat Üzüm'e, laboratuvar aşamasında bize büyük destek sunan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gülçin Yegen ve Doç.Dr. Semen Önder'e, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı' ndaki bütün değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hiçbir zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen eşim ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızın, emeklerimizin bilime katkı sağlaması dileğiyle...

Dr. Yağmur Okay

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
I. GİRİŞ	3
II. GENEL BİLGİLER	5
A. Papiller Tiroid Karsinomu.....	7
1.Epidemiyoloji.....	7
2. Etiyoloji.....	8
3. Klinik Bulgular	8
4. Papiller Mikrokarsinom	9
B. Papiller Tiroid Kanseriinde Prognozu Etkileyen Faktörler.....	10
1. Hastayla İlişkili Faktörler:	11
2. Tümörle İlişkili Faktörler:.....	11
3. Tedaviyle İlişkili Faktörler:.....	15
C. Evreleme Sistemleri	17
D.Tedavi ve Takip	23
E. Transglutaminaz 2 (TG2)	32
III. AMAÇLAR	35
IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER	36

V. BULGULAR.....	40
VI. TARTIşMA.....	57
VII. SONUÇLAR.....	62
VIII. KAYNAKLAR.....	63
ÖZGEÇMİş	70



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. American Thyroid Association (ATA) radyoaktif iyot tedavisi endikasyonları....	25
Tablo 2. Boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre Transglutaminaz 2(TG2) skoru.....	38
Tablo 3. Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri.....	40
Tablo 4. Olguların histopatolojik özellikleri.....	41
Tablo 5. Tüm hasta grubunda, metastaz özelliklerine ilişkin bilgiler.....	42
Tablo 6. Tüm hasta grubunda, klinik evreleme ve tedaviye ilişkin bilgiler, n(%).....	44
Tablo 7. Primer tümör ve metastatik odakların TG2 boyanma özellikleri, n(%).....	46
Tablo 8. Metastaz varlığına göre ayrılan gruplarda, yaş ve cinsiyete ilişkin bilgiler, n(%)...	47
Tablo 9. Metastaz varlığına göre ayrılan gruplarda, klinik duruma ilişkin değerlendirme....	48
Tablo10. Primer tümör TG2 boyanma özelliklerinin metastaz varlığına göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 11. Metastaz varlığına göre ayrılan gruplarda, primer tümör TG2 boyanma skorlarına göre değerlendirmeler.....	50
Tablo 12. Primer tümörün TG2 skoruna göre risk sınıflamasındaki klinikopatolojik özellikler.....	53
Tablo 13. Sağkalım analizlerine ilişkin bilgiler.....	55
Tablo 14. Lenf nodu metastazı riski ile ilişkisi olabileceği tahmin edilen bağımsız değişkenlerin multivaryate lojistik regresyon analizi.....	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal tiroid dokusu, TG2 ile boyanma yok	38
Şekil 2. TG2 antikoru ile 1 (+) boyanma	38
Şekil 3. TG2 antikoru ile 2 (+) boyanma	38
Şekil 4. TG2 antikoru ile 3 (+) boyanma	38
Şekil 5. Vakaların metastaz durumuna göre dağılımları	43
Şekil 6. ATA riskine göre vakaların dağılımı	45
Şekil 7. Hastalığa ait son durum	45

KISALTMALAR

PTK	Papiller tiroid karsinomu
FTK	Foliküler tiroid karsinomu
MTK	Medüller tiroid karsinomu
DTK	Diferansiye tiroid karsinomu
MEN 2	Multipl endokrin neoplazi 2
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
BT	Bilgisayarlı tomografi
PET-CT	Pozitron emisyon tomografisi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
FV-PTK	Foliküler varyant papiller tiroid kanseri
ATA	Amerikan Tiroid Cemiyeti
RAI	Radyoaktif iyot
TVT	Total vücut taraması
RT	Radyoterapi
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
Tg	Tiroglobulin
Anti-Tg	Anti-tiroglobulin
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörü
TG2	Transglutaminaz 2
EMT	Epitelyal mezenkimal transisyon
MMP	Matriks metalloproteinaz
LND	Lenf nodu diseksiyonu

ÖZET

Diferansiye Papiller Tiroid Kanserlerinde Metastaz Riski, Nüks ve Sağkalımı Belirlemede Transglutaminaz 2 Ekspresyonunun Rolü

Amaçlar: Transglutaminaz 2, doku trasglutaminazı olarak da bilinir ve transglutaminaz enzim ailesinin bir üyesidir. Malign hücrelerde mobilizasyon, invazyon ve tümör hücrelerinin kemorezistansı ile ilişkili bulunmuştur. Transglutaminaz 2'yi kodlayan genlerin aberan regülasyonu pek çok farklı kanser tipinde farkedilmiştir. Farklı çalışmalar göstermiştir ki; primer tümöre kıyasla metastatik dokularda ve kemorezistan tümörlerde TG2 ekspresyonu daha fazladır. Çalışmamızda papiller tiroid karsinomunda TG2 ekspresyonunun; tümör biyolojisi, metastaz riski, nüks ve sağkalımı belirlemedeki rolünü incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Bilinen metastazı olmayan (n=30), sadece lenf nodu metastazı olan (n=30) ve uzak metastazı olan (n=16) papiller tiroid karsinom tanılı 76 hastada primer tümör ve varsa metastatik dokularda immunhistokimyasal yöntemlerle TG2 antikorunun ekspresyonu değerlendirildi. Patoloji piyeslerindeki tümör dışı tiroid dokusu kontrol olarak değerlendirildi ve tümör dışı dokuda hiç boyanma olmadığı görüldü.

Bulgular: Medyan hastalık süresi 107 (60-216) ay ve medyan yaşı 52 (24-81) olan 76 papiller tiroid karsinomu tanılı hastanın 55'i (% 72) kadındı. Hastaların 30'unda (% 39,5) metastaz yoktu, 30'unda (% 39,5) sadece lenf nodu metastazı ve 16'sında (% 21) ise uzak metastaz vardı. Takiplerde olguların 1'inde (% 1,3) mortalite gözlenirken, 9'unda (% 11,8) nüks, 4'ünde (% 5,3) progresyon, 12'sinde (% 15,8) stabil hastalık, 50'sinde (% 65,8) tam remisyona saptandı. Primer tümör TG2 boyanma skoru <3 olanlar düşük riskli, ≥ 3 olanlar yüksek riskli olarak değerlendirildi. Gruplar arasında; vasküler invazyonu (p=0,001), tiroid kapsül invazyonu (p=0,001), tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu (p=0,001), tiroid içi yayılımı (p=0,001), lenf nodu metastazı (p=0,001) olanların TG2 skorunun anlamlı olarak yüksek, tam remisyona sağlanan hastaların TG2 skorunun ise daha düşük olduğu saptandı (p=0,036). Lenf nodu metastaz riskinin, primer tümörün TG2 boyanma skorundaki her 1 puanlık artış ile 4,26 kat arttığı gösterildi. Uzak metastaz açısından ise anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuçlar: Papiller tiroid karsinomunda primer tümörde TG2 boyanma skorunun yüksekliği, lenf nodu metastazı ve nüksü öngörmede kullanılabilecek önemli bir belirteç olabilir. Tanı esnasında TG2 boyanma skoru yüksek vakaların daha agresif tedavi ve yakın takip ile hastalıksız sağkalım süreleri uzatılabilir. (Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2018-28047)

ABSTRACT

The Role of Transglutaminase 2 Expression in Determining Metastasis Risk, Recurrence, and Survival in Differentiated Papillary Thyroid Cancers

Objectives: Transglutaminase 2 (TG2), also known as tissue transglutaminase, is a member of transglutaminase enzyme family. Transglutaminase 2 is associated with mobilization, invasion and chemoresistance of tumor cells. Aberrant regulation of genes encoding TG2, has been recognized in many different types of cancers. Different studies have shown that TG2 expression is higher in metastatic tissues and chemoresistant tumors than the primary tumor. In our study, we aimed to investigate the role of TG2 expression in tumor biology, metastasis risk, recurrence and survival.

Patients and Methods: Our study included 76 PTC patients (n=76); thirty of them had no evidence of metastasis, 30 had only lymph node metastasis and 16 patients had distant metastasis. The expression of TG2 antibody was evaluated by immunohistochemical methods in the primary tumor and metastatic tissues. Ekstra-tumoral thyroid tissue was used as control.

Results: Seventy-six patients, 55 (72%) of whom were female, with a median disease duration of 107 (60-216) months and a median age of 52 (24-81) were included in the study. 30 of them (39,5%) had no metastasis, 30 of them (39,5%) had only lymph node metastasis and 16 patients (21,1 %) have distant metastasis. In the follow-up, mortality was observed in 1 (1,3 %), recurrence in 9 (11,8 %), progression in 4 (5,3 %), stable disease in 12 (15,8 %), and complete remission in 50 (65,8 %) patients. The cases were divided into two groups as low risk and high risk according to the primary tumor TG2 staining score. Among the groups; there was a significant difference between vascular invasion ($p=0,001$), thyroid capsule invasion ($p<0,001$), extrathyroidal soft tissue invasion ($p<0,001$), intrathyroidal invasion ($p<0,001$), lymph node metastasis ($p<0,001$) and complete remission($p=0,036$). It was shown that the risk of lymph node metastasis increased by 4,26 times with 1 point increase in the primary tumor's TG2 staining score. However, no significant difference was found in distant metastasis ($p>0,05$).

Conclusions: TG2 staining score can be an important predictor for lymph node metastasis and recurrence. High levels of TG2 staining score should be determined at the time of diagnosis. More aggressive treatments and close follow-up should be performed in patients with a high TG2 score. (This study was funded by Istanbul University with the project number TTU-2018-28047.

I. GİRİŞ

Tiroid folikül epitelinden köken alan papiller ve folliküler tiroid kanserleri, diferansiye tiroid kanserleri olarak sınıflandırılır. Diferansiye tiroid kanserleri endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin % 85' i papiller tiroid karsinomu, yaklaşık % 12' si folliküler tiroid karsinomu ve % 3'den az bir kısmı da az diferansiye tiroid karsinomudur (1). Tiroid kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında kadınlarda ortaya çıkan kanserler arasında 5. sıradadır (2). Çin'de ise 30 yaş altı kadınlarda en sık tanı konan kanserdir. Genel olarak papiller tiroid karsinomu ve folliküler tiroid karsinomunun prognozu benzerdir. Papiller tiroid karsinomu genellikle iyi prognozludur ve mortalite oranı çok düşüktür (3).

PTK insidansı, 1975 yılından 2012 yılına kadar 100.000 de 4,8'den 14,9'a yükselmiştir. Bazı yazarlar tiroid kanseri insidansındaki artışı boyun USG, İİAB vb. tanısal işlemlerin artmasıyla çok küçük tiroid nodüllerinin de saptanabilmesine bağlamaktadır (4). Yıllar içerisinde PTK insidansı artmasına rağmen, Amerika'da 2003-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada PTK'ya bağlı mortalite oranlarında bir artış saptanmamıştır, 5 yıllık sağkalım % 97,9 olarak saptanmıştır (5).

Papiller tiroid karsinomu, genel olarak iyi prognozlu olmasına rağmen, hastaya ve tümörün biyolojisine bağlı özelliklere göre değişik klinik seyirler gösterebilir. Büyük hasta serilerinde PTK mortalitesi % 1-6,5 arasında değişmektedir. Nüks ve mortalite ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik prognostik faktörler belirlenmiştir. En önemlileri; tanı sırasında yaş, cinsiyet, tümörün boyutu, lenf nodu metastazı, tümörün histolojik özellikleri, moleküler özellikler, yumuşak doku invazyonu veya uzak metastaz varlığıdır (6). Bazı vakalar tedaviden sonra yıllarca nüks etmeden izlenirken, bazı vakalarda nüks hatta fatal seyir gözlenebilir. Son zamanlarda, bazı çalışmalarda kötü prognozlu, fatal seyredebilen diferansiye tiroid karsinomlu vakalar da bildirilmektedir (7).

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tanıli vakaların % 35-65'inde bölgesel lenf nodu metastazı görülür. Uzak metastaz ise % 10 vakada görülür (8). Metastazlar genellikle tanıdan sonraki ilk yıllarda ortaya çıkar, ancak yıllar içinde de nüks ve/veya metastaz gelişebileceği için vakaların ömür boyu takibi gerekir. Nüks ve mortalitenin belirleyicisi olan bazı

histopatolojik özellikler ve moleküler belirteçlerin varlığı, kötü pronozlu olduğu öngörülen hastalarda agresif tedavilerin (geniş cerrahi rezeksiyon, RAI tedavisi/dozu, agresif TSH supresyonu, hedefe yönelik tedaviler vb.) yapılabilmesi için gereklidir.

Papiller tiroid karsinomunda, TNM evreleme sistemi mortalite riskini gösterir. Ancak tümörün histopatolojisi, moleküler belirteçler, uzak metastazların yerleşimi ve boyutu, cerrahinin yeterliliği vb. prognozu etkileyen ek faktörleri kullanmamaktadır (9). ATA 2015’de önerilen düşük-orta-yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflama ise nüks/persistan hastalık konusunda fikir verir. Bu sebeple güncel yaklaşım her iki sınıflamanın da yapılması şeklindedir. Tanı sırasında, hastalığın seyrini öngörebilmek için bu faktörlerin belirlenmesi gerekir. Tedavi ve takip sıklığı prognostik faktörlere göre farklılık gösterebilir.

Bu çalışmanın amacı, PTK tanılı hastaların prognozu, lenf nodu ve uzak metastaz gelişiminde, tümör dokusundaki Transglutaminaz 2 (TG2) ekspresyonun rolünü belirlemektir. Kliniğimizde takipli ve yine patoloji piyesleri İTF Patoloji AD’da incelenmiş olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

Tiroid folikül epitelinden köken alan kanserler papiller, folliküler ve az diferansiye karsinomlar olarak gruplandırılır. Papiller ve folliküler tiroid karsinomları, diferansiye tiroid kanserleridir. Diferansiye tiroid karsinomu, endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin % 85'i papiller tiroid karsinomu, yaklaşık % 12' si folliküler tiroid karsinomu ve % 3'den az bir kısmı da az diferansiye tiroid karsinomudur (1). Klinik başvuru genelde ele gelen ya da görüntülemelerde rastlantısal olarak saptanan tiroid nodülü şeklindedir. Tüm nodüllerin ortalama % 5' i maligndir. Nodülde hızlı büyüme, çevre dokuya yapışık olması, yeni ortaya çıkan ses kısıklığı, nodülle aynı taraflı lenfadenomegali varlığı nodülün malign olma ihtimalini artıran bulgulardır. Birinci derece akrabada tiroid kanseri ya da tiroid kanseri ilişkili sendromların (Familyal poliposis, Carney sendromu, MEN 2, Werner sendromu, Cowden sendromu vb.) varlığı da nodülün malign olma olasılığını artırır (10).

“Surveillance, Epidemiology, and END Results (SEER)” verilerine göre PTK insidansı 1975 yılından 2012 yılına kadar 100.000 de 4,8'den 14,9' a yükselmiştir. Bazı yazarlar tiroid kanseri insidansındaki artışı boyun USG, İİAB vb. tanısal işlemlerin artmasıyla çok küçük tiroid nodüllerinin de saptanabilmesine bağlamaktadır (4). Tiroid kanserlerinin % 74'ü kadınlarda görülür ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sıktır. Sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. En sık 30-70 yaş arasında ve kadınlarda görülmektedir. Erkeklerde görülme yaşı kadınlara göre 1-2 dekad daha geçtir (11). Dünyada palpabl nodül sıklığı kadınlarda % 5, erkeklerde % 1 iken, yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin yaygın kullanımıyla birlikte bu oran kadınlarda daha sık olmak üzere % 19-67' lere ulaşmaktadır. Tiroid nodüllerinin % 5-15'inde malignite saptanması nedeniyle klinik tanısı önemlidir. Tiroid kanseri, Amerika Birleşik Devletleri 'nde kansere bağlı ölümlerin kadınlarda % 0,17, erkeklerde ise % 0,26' sından sorumludur (12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2017 yılında belirlediği tiroid tümörleri sınıflaması şu şekildedir:

Foliküler adenom

Hyalinize trabeküler tümör

Diğer enkapsüle folliküler patern tiroid tümörleri

- Belirsiz malignite potansiyelli folliküler tümör
- Belirsiz malignite potansiyelli iyi diferansiye tümör
- Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non invaziv folliküler tiroid neoplazmi

Papiller tiroid karsinomu (PTK)

- Papiller karsinom
- Papiller karsinom, folliküler varyant
- Papiller karsinom enkapsüle varyant
- Papiller mikrokarsinom
- Papiller karsinom, kolumnar hücreli varyant
- Papiller karsinom, onkositik varyant

Foliküler tiroid karsinomu (FTK)

- Minimal invaziv folliküler karsinom
- Enkapsüle anjioinvaziv folliküler karsinom
- Yaygın invaziv folliküler karsinom

Hurthle hücreli tümörler

- Hurthle hücreli adenom
- Hurthle hücreli karsinom

Az diferansiye tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu

Yassı hücreli karsinom

Medüller tiroid karsinomu

Miks medüller ve folliküler tiroid karsinomu

Mukoepidermoid karsinom

Skleroze mukoepidermoid karsinom, eozinofili ile birlikte

Müsinöz karsinom

Ektopik timoma

Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi epitelyal tümör

İntratiroid timik karsinom

Paraganglioma ve mezenkimal stromal tümörler

Hematolenfoid tümörler

Germ hücreli tümörler

Sekonder tümörler

Tüm tiroid kanserlerinin % 98'i papiller, folliküler, anaplastik ve medüller tiroid karsinomundan oluşur (13). Papiller, folliküler ve anaplastik tiroid karsinomları follikül epitelinden köken alır. Medüller tiroid kanseri (MTK) ise parafolliküler hücrelerden kaynaklanır. Diferansiye tiroid kanserleri (PTK, FTK) , tüm tiroid kanserlerinin % 94'ünü oluşturur (14).

Tiroid bezinin kanlanması fazla olduğu için metastaz sıktır. Tiroid bezine en sık metastaz yapan tümörler malign melanom, meme, akciğer ve özofagus tümörleridir.

A.Papiller Tiroid Karsinomu

1.Epidemiyoloji

Papiller tiroid karsinomu, tiroid kanserleri içerisinde en sık görülenidir ve tüm tiroid kanserlerinin % 90'ını oluşturur. İrlanda'da tiroid karsinomu vakalarının % 65'ini, Amerika'da % 86'sını, Japonya ve Kore'de yapılan çalışmalarda ise % 93' ünü papiller tiroid karsinomlu vakalar oluşturmaktadır (15). En iyi prognozlu olandır ve mortalite oranı % 10'un altında, 5-10 yıllık sağkalım oranları % 90-95 civarındadır. Çok iyi prognozlu olmasına rağmen 40 yıllık takip sürecinde % 35' e varan nüks oranları görülmektedir (16). Kadınlarda

erkeklerle oranla 3 kat daha sıktır. Amerika’da ortalama tanı yaşı 50’ dir ve vakaların % 91’ i 20-74 yaşları arasında tanı almaktadır (17).

Yıllar içerisinde PTK insidansı artmasına rağmen, Amerika’da 2003-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada PTK’ya bağlı mortalite oranlarında bir artış saptanmamıştır, 5 yıllık sağkalım % 97,9 olarak saptanmıştır (17).

2. Etiyoloji

Papiller tiroid karsinomu, risk faktörleri arasında en belirgin olan, çocukluk çağında alınmış radyasyon öyküsüdür (18). Bu genellikle çocukluk çağı maligniteleri sebebiyle terapötik olarak verilen radyoterapiye bağlıdır. Onun haricinde, Nagasaki/Hiroshima’da olduğu gibi atom bombası ya da Chernobyl’de olduğu gibi nükleer kazalardan sonraki maruziyetler de riski artırmıştır. Birinci derece akrabada tiroid malignitesi olması ya da ailede tiroid malignitesi ile ilişkili sendromların varlığı da riski arttıran faktörlerdendir. Diğer risk faktörleri ise obezite, diyabet, sigara, alkol kullanımı, diyetle nitrat alımı ve aşırı iyot tüketimidir (19). Ancak bu faktörlerin etkisi net değildir.

3. Klinik Bulgular

Papiller tiroid karsinomu, genelde tiroidde ele gelen kitle veya boyunda ağrısız lenfadenomegali olarak bulgu verir. Tanı sırasında tiroid fonksiyon testleri pek çok vakada normal değerlerdedir. Tiroid sintigrafilerinde genelde soğuk nodül olarak bulgu verir ancak nadir olarak sıcak nodüllere de papiller tiroid karsinomu tanısı koyulabilir (20).

Tiroid ultrasonografisi ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografik olarak genelde hipo-izoekoik, düzensiz sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, uzunluğu eninden fazla, düzensiz vaskülarizasyon gösteren solid nodüller olarak saptanırlar (21). Ultrasonografi bulgularına göre şüpheli görülen nodüllere İİAB yapılması ile preoperatif tanı koyulur. BT, MRI, PET-CT ise ekstratiroidal yayılımı, nüks tümörleri, substernal kitleleri ve iyot tutmayan metastazları belirlemek için kullanılır.

Papiller tiroid karsinomu, her iki loba ve isthmusta yerleşebilir, ayrıca ektopik tiroid dokusunun bulunduğu her yerden (struma overi, tiroglossal duktus kisti vb) köken alabilir. Mikroskobik olarak incelendiğinde papiller yapılar içerdiği görülmektedir. Bu

papiller yapıları, vasküler-stromal iskelet ve etrafına dizilmiş olan karakteristik hücreler oluşturur. Tümörlerin yaklaşık % 50'sinde görülen kolloid dolu folliküller veya trabeküler yapılar, psammoma cisimleri (kalsiyum depoları), skuamöz metaplazi ve desmoplastik stroma diğer ayırt edici bulgulardandır. Ek olarak tipik nukleus özellikleri (büyük çaplı, düzensiz sınırlı, soluk boyanan, buzlu cam görünümünde nukleuslar, nükleer yarıklık varlığı, intranükleer inklüzyonlar, sitoplazmik invaginasyon) de papiller karsinom tanısının konmasında yardımcıdır (22). Papiller tiroid karsinomunun klasik tip haricinde, enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, "hobnail" varyant, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan varyant olmak üzere ondan fazla mikroskopik olarak sınıflandırılmış histopatolojik alt tipi mevcuttur. Klasik tipten sonra en sık görülen alt tipi folliküler varyanttır. Tek merkezli bir çalışmada papiller karsinomların %40' ının folliküler varyant olduğu saptanmıştır (22). Çok merkezli bir çalışmada ise papiller karsinomların %23' ünün non-invaziv folliküler varyant (NI-FVPTK) olduğu saptanmıştır. NI-FVPTK iyi prognozlu bir altıptir. Yüksek silindirik hücreli, prizmatik hücreli , "hobnail" varyant alt tipler ise kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır (23).

Prognozu belirleyen faktörler; tümörün histopatolojisi, tümör boyutu, lenf nodu metastazı, ekstrasitroidal yayılım, uzak metastaz varlığı, onkogenlerin varlığı, hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı gecikme, cerrahinin ve postoperatif tedavinin yeterliliği olarak sıralanabilir. Nüks için belirleyici faktörlerin tanı anında saptanması ile tedavi ve takip protokolleri şekillendirilebilir.

Evreleme için TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Nüks riskini belirlemede, ATA 2015 tarafından önerilen düşük, orta, yüksek riskli hastaları belirleyen sınıflama sistemi de kullanılmaktadır.

4. Papiller Mikrokarsinom

Tanı sırasında 1 cm ve altında boyutu olan tümörler mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Boyun USG' nin ve İİAB' lerin daha sık yapılmasıyla beraber tiroid kanserleri erken evlerde saptanmaktadır. Bu sebeple, tanı konan papiller mikrokarsinomların sıklığı da artmaktadır.

Mikrokarsinomlar genellikle palpe edilmez ve klinik olarak sessiz seyrederler. Bu tümörler farklı sebeplerle yapılan tiroidektomilerden sonra patolojik olarak ya da otopsi

serilerinde saptanmaktadır. Bu kanserler klasik papiller karsinomun özelliklerini gösterebileceği gibi kapsülsüz, tiroid parenkimini infiltre eden milimetrik nodüller olarak da ortaya çıkabilirler. Malign davranış gösterebileceğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (24). Papiller mikrokarsinomlar, tüm PTK'ların % 30'unu oluşturmakta ve daha az agresif davrandıkları kabul edilmektedir (25). Otopsi çalışmalarında papiller mikrokarsinom görülme oranı bölgesel olarak değişmekle birlikte % 0,1-35 arasında bildirilmektedir ve bu oranlar çoğu papiller mikrokarsinomun selim davranışlı olduğunu desteklemektedir (26).

Her ne kadar sağkalım oranları çok yüksek olsa da, papiller mikrokarsinomların metastaz potansiyelinin ve yüksek oranda multisentrik olma özelliğinin akılda tutulması gerekir. Multisentrik papiller karsinomda total veya totale yakın tiroidektomi uygulandığında tüm odaklar ortadan kaldırıldığı için nüks ihtimali % 5'iken, lobektomi uygulanan hastalarda % 20'dir (27). Mikrokarsinomlarda da multifokalite, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet gibi faktörler kötü prognoz göstergeleridir. Bu sebeple tanı sırasında agresif seyredebilecek mikrokarsinomların belirlenmesi ve takibinin buna uygun yapılması gerekmektedir (28).

B. Papiller Tiroid Kanseri Prognozu Etkileyen Faktörler

Papiller tiroid kanserli çoğu hasta farklı sebeplerden hayatını kaybetmektedir. 16 yıllık takibi olan bir vaka serisinde, tanı sırasında uzak metastazı olmayan hastalardaki kanserle ilişkili mortalite oranı % 6 saptanmıştır (29). Yapılan bir çalışmada papiller tiroid karsinomlu vakalarda 5 yıllık sağkalım % 96, 10 yıllık sağkalım % 93 ve 20 yıllık sağkalım % 90'ın üstünde saptanmıştır (30). Büyük hasta serilerinde PTK mortalitesi % 1-6,5 arasında değişmektedir. Nüks ve mortalite ile ilişkili olabilecek klinik ve patolojik prognostik faktörler belirlenmiştir. En önemlileri; tanı sırasında yaş, cinsiyet, tümörün boyutu, lenf nodu metastazı, tümörün histolojik özellikleri, moleküler özellikler, yumuşak doku invazyonu veya uzak metastaz varlığıdır (6). Hasta ile, tümörün yapısı ve biyolojisi ile ve tedavi ile ilişkili pek çok faktör PTK prognozunu etkilemektedir.

1. Hastayla İlişkili Faktörler:

a. Yaş: Tanı sırasında yaş, tedavi ve prognoz için önemli bir belirleyicidir. 40-45 yaşın üzerindeki hastalarda mortalite artmaktadır (3). “Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER) veritabanına göre 53,581 hastada yapılan bir çalışmaya göre tanı esnasındaki yaş arttıkça, 5 yıllık sağkalım azalmaktadır (31). 65 yaş altında tanı alan hastalarda sağkalım % 90 civarındadır.

40 yaşın üzerinde mortalite oranları her yıl artmakta, 60 yaşın üzerinde tanı konulan hastalarda bu artış çok daha belirgin olmaktadır. Çok genç ve yaşlı hastalar nüks açısından daha riskli gruptadırlar. 20 yaş altında ve 60 yaş üstünde nüks oranları % 40’a ulaşabilmektedir. Çocuklar ve 20 yaşından genç olanlarda tanı sırasında bölgesel ve uzak metastaz saptanma olasılığı daha yüksektir. Özellikle 10 yaş altı çocuklarda hastalık agresif seyirli ve mortalitesi yüksektir.

b. Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat sık görülür. Erkeklerde nüks ve mortalite oranları daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve ekstratiroidal yumuşak doku invazyonu erkeklerde daha sık görülmüştür (29).

Östrojenin tiroid kanseri üzerindeki etkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma yoktur. Genellikle epidemiyolojik ve istatistiksel çalışmalara dayandırılmaktadır. Ancak tiroid kanseri insidansının menopozdan sonra azaldığı belirtilmektedir (32). Postmenopozal dönemde, PTK nüks oranında artış olabileceği de öne sürülmektedir (33). Perimenopozal hastalarda aile öyküsü ve takipsiz tiroid nodülleri gibi risk faktörleri varsa hastaların tiroid kanseri açısından daha dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.

2. Tümörle İlişkili Faktörler:

a. Tümör boyutu: Tümör boyutu arttıkça malignite potansiyeli artmaktadır. Büyük tümörlerin bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapma riskleri daha fazladır. Tümör boyutu 4-5 cm’ nin üstünde olan vakalarda kanser ilişkili mortalite daha yüksek bulunmuştur (3). Yapılan bir çalışmada 20 yıl boyunca takip edilen bir vaka serisinde, tümör boyutları 2,0-

3,9 cm, 4-7 cm. ve > 7 cm. olan hasta gruplarının mortalite oranları sırasıyla % 6, % 16 ve % 50 olarak belirtilmiştir (34).

299 hastayla yapılan bir başka çalışmada ise 1,5 cm'nin altındaki tümörlerde 45 aylık izlemde mortalite saptanmamıştır, ancak % 14,4 vakada persistan/rekurren hastalık saptanmıştır. Persistan/rekurren hastalık ihtimali başvuru sırasında lenf nodu metastazı olanlarda, bilateral tümörlerde ve insidental olarak saptanmayan tümörlerde artmış olarak bulunmuştur. Ancak tümör çapı ile ilişkisi gösterilememiştir (35). Özellikle boyutu 4 cm' den büyük olan tümörler kötü prognoza işaret etmektedir. Multisentrisite, multipl primer tümör odaklarının ya da intratiroidal yayılımın bir göstergesi olduğu için lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (36).

b. Lenf nodu metastazı: Tanı esnasında bölgesel lenf nodu metastazı PTK' lı hastalarda FTK'lı hastalara göre daha sık görülmektedir. Ultrasonografinin yaygın kullanılmaya başlanmasıyla beraber küçük lenf nodları da saptanabildiği için tanı esnasında saptanan lenf nodu metastazı oranları artmıştır. Pek çok seride hastaların % 20-50' sinde standart patolojik tekniklerle saptanan lenf nodu metastazları bulunur. Tümör çok küçük ve tiroide sınırlıyken dahi lenf nodu metastazı yapma riski mevcuttur. Hassas tekniklerle incelendiğinde mikrometastazların (<2 mm) oranı yaklaşık % 90'dır (37). Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılan mikrokarsinomlu hastaların ise % 37-64' ünde mikroskobik lenf nodu metastazları saptanmıştır (38). Bir diğer çalışmada bölgesel lenf nodu metastazı varlığı sadece folliküler kanserli ve 45 yaş üzerindeki papiller kanserli hastalarda sağkalımı azaltan bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (39). Çocuklarda tanı esnasında lenf nodu metastazı yaklaşık % 50 civarındadır ve erişkinlere oranla daha sıktır.

Lenf nodu metastazlarının özelliği tümörün nüks olasılığı açısından fikir vermektedir. Özellikle klinik olarak saptanabilen metastazların varlığı, çok sayıda metastaz, büyük boyuttaki metastazlar ve lenf nodu kapsülünün dışına yayılım olması mikroskobik lenf nodu metastazları ile karşılaştırıldığında nüks riskini arttıran faktörlerdendir (39).

“National Cancer Database” ve “SEER” in yaptığı bir analizde, 45 yaşın altında lenf nodu metastazı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında özellikle 6' dan fazla lenf nodu metastazı olan hastalarda mortalite anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur (40).

Sonuç olarak çalışmalar özellikle çok sayıda, klinik olarak saptanabilen, büyük çapta lenf nodu metastazı varlığının kötü seyirle ilişkili olduğunu göstermektedir.

c. Ekstratiroidal yayılım ve yumuşak doku invazyonu: Tanı esnasında yumuşak doku invazyonu olması mortaliteyi artıran bir risk faktörüdür. Aynı zamanda trakea, özofagus, rekurren larengeal sinir veya spinal kord invazyonunun varlığı morbiditeyi de anlamlı ölçüde arttırır. Major yumuşak doku invazyonunu görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif ya da klinik olarak saptamak önemlidir, çünkü prognoz açısından anlamlıdır. Histopatolojik olarak saptanan minör ekstratiroidal yayılım ise mortalite açısından majör bir risk faktörü değildir. TNM evreleme sisteminde de minör yayılımın varlığı hastanın evre atlamasına yol açmaz.

Major tiroid dışı yayılımı olan hastalarda daha geniş bir cerrahi prosedür uygulanmalıdır. Eksternal radyoterapiden fayda görebilirler. Bu hastalarda, bölgesel nüks, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz riski artmıştır (41).

d. Uzak metastaz: Papiller tiroid karsinomunda mortalitenin esas sebebi uzak metastazların varlığıdır. İlk başvuruda % 5 vakada uzak metastaz mevcuttur. Uzak metastazların % 50'si sadece akciğerde, % 25'i kemikte, % 20'si hem akciğer hem kemikte, % 5'i diğer organlarda saptanmaktadır (42). Sadece küçük akciğer metastazları olan başka uzak metastazı olmayan hastaların 10 yıllık sağkalımı % 30-50 civarındadır. Yalnızca RAI incelemelerinde saptanan akciğer metastazları varlığında sağkalımın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (43). Uzak metastazı olan bir hastada, genç yaş, iyi diferansiye histoloji, sadece akciğer metastazı olması, küçük boyut ve I-131 tutulumunun olması daha iyi prognoza işaretler. Beyin metastazı olan nadir vakaların sağkalımı yaklaşık 1 yıldır (44).

e. Genetik özellikler: Papiller tiroid kanser oluşumunda rol alan genler son yıllarda birer prognostik veri olarak kullanılmaktadır ve genetik temel anlaşıldıkça hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Papiller tiroid kanserinde görülen BRAF ve RAS mutasyonları, RET ve NTRK1 (nörotropik reseptör tirozin kinaz 1) genlerinin yeniden düzenlenmesi sonucunda hücre bölünmesi ve farklılaşmasında rol alan MAP kinaz sinyal yolağı aktive olur.

BRAF, 'serin-treonin spesifik protein kinaz' ailesine üye bir RAF kinaz üyesidir. BRAF gen mutasyonları papiller tiroid karsinomunun yanı sıra kolon kanseri, akciğer kanseri, malign melanom ve lenfomalarla da ilişkili bulunmuştur. BRAF, MAP-kinaz sinyal yolağının regülasyonunda görev alan bir moleküldür. Papiller tiroid kanserinde BRAF mutasyonu saptanabilir ve BRAF V600E en sık görülen mutasyondur. Özellikle klasik tipte ve yüksek silendirik varyantta sık görülür (45). BRAF proteinini kodlayan, 7. kromozom üzerinde yer

alan BRAF geni 15. ekzon üzerinde meydana gelen V600E mutasyonu; kinaz aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir bölgede valinle glutamik asitin yer değiştirmesi ile gerçekleşir (46). V600E mutasyonuna sahip BRAF yapısal aktivasyon gösterir, herhangi bir sinyale ihtiyaç duymaksızın MAPK yolağını sürekli aktive eder ve tümör oluşumunu uyarır (47). BRAF V600E, sık görülen bir mutasyondur ve invazyonla ilişkili bulunmuştur. Folliküler ve medüller tiroid karsinomlarında ya da selim tiroid nodüllerinde BRAF mutasyonu bildirilmemiştir. Yapılan bir çalışmada PTK tanılı 500 hastanın 219'unda (% 44) BRAF mutasyonu saptanmıştır. BRAF mutasyonu taşıyan PTK' lar taşımayanlara göre daha kötü prognozludur. BRAF mutasyonu, invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, ileri evre tümör, persistan/rekürren hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. BRAF mutasyonunun preoperatif İİAB preperatlarında saptanabilmesi, cerrahinin boyutu, postoperatif RAI endikasyonu/dozu, takip sıklığı ve TSH supresyon derecesi konusunda yol gösterici olabilir. BRAF mutasyonuna selektif inhibitör ajanlar BRAF mutasyonu taşıyan tümör hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve PTK tedavisinde kullanılabilir.

RAS mutasyonu folliküler adenomlarda ve folliküler varyant papiller tiroid karsinomunda saptanabilir. RAS mutasyonuna hem benign hem de malign durumlarda rastlanıldığı için erken bir olay olduğu düşünülmektedir (48). RAS mutasyonu, RET onkogeninin yeniden düzenlenmesi, TERT mutasyonları daha nadir saptanır. RET/PTK protoonkogen aktivasyonu kanser oluşumunun erken evresinde tanımlanmıştır. BRAF mutasyonu kadar yüksek oranda olmasa da kötü prognoz ve agresif seyirle ilişkili oldukları gösterilmiştir. RET/PTK yeniden düzenlenmesi sıklıkla radyasyon ilişkili papiller tiroid karsinomlarında ve genç hastalarda görülür (49). TERT mutasyonu daha çok ileri evrelerde saptanır ve nüks, uzak metastaz, tümör ilişkili mortalite ile ilişkili bulunmuştur (50). İlerleyen dekadlarda BRAF mutasyonu oranı aynı kalırken, RAS mutasyon görülme oranı artar ve RET-PTK yeniden düzenlenmesi azalır (22). Anöploidi, tall cell varyant ve yüksek gradlı agresif tümörlerde daha sık görülür.

Papiller tiroid kanseri genellikle sporadiktir, %5 vakada ailevi özellik gösterebilirler. Konjenital hipotiroidisi olan hastalarda PTK daha sık görülmektedir. Bu durumun tiroglobin gen mutasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

f. Histoloji: PTK'nın enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silindirik hücreli, prizmatik (columnar) hücreli, "hobnail" varyant, insüler, solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan varyant olmak üzere ondan fazla mikroskopik olarak sınıflandırılmış histopatolojik

alt tipi mevcuttur. Silendirik hücreli, prizmatik hücreli, “hobnail“ varyant, solid ve insüler alt tipler kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır (23).

Klasik tip, mikroskobik olarak papiller çıkıntılar içermektedir. Bu yapıları bir ya da iki sıra halinde dizilmiş tümör hücreleri, fibrovasküler iskeleti çevreleyerek oluştururlar. Ek olarak tipik nukleus özellikleri (büyük çaplı, düzensiz sınırlı, soluk boyanan, buzlu cam görünümünde nukleuslar, nükleer yarık varlığı, intranükleer inklüzyonlar, sitoplazmik invaginasyon) de papiller karsinomun tanısının konmasında yardımcıdır. Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısında psammoma cisimcikleri saptanır. Sıklıkla multifokaldır. Multifokalite genellikle primer tümörün metastazı olarak düşünülse de multifokal papiller tiroid karsinom tanılı 10 kadında yapılan bir çalışmada hastaların yarısında multifokal tümörlerin farklı klonal orijinden kaynaklandığı gösterilmiştir (52).

Foliküler varyant, klasik tipten sonra en sık görülen histolojik varyanttır. Tek merkezli bir çalışmada papiller karsinomların % 40' ının folliküler varyant olduğu saptanmıştır (22). Çok merkezli bir çalışmada ise papiller karsinomların % 23'ünün non-invaziv folliküler varyant (NI-FVPTK) olduğu saptanmıştır. NI-FVPTK iyi prognozlu bir alt tiptir. Folliküler varyant, iki ayrı alt tipe ayrılır; non-invaziv enkapsüle varyant ve invaziv varyant (kapsüle ya da vasküler invazyon vardır). Son çalışmalar, NI-FVPTK' nın maligniteden ziyade neoplazi olarak sınıflandırılmasını önermektedir (22).

Hobnail varyant, BRAF V600E mutasyonu ile ilişkilidir, uzak metastaz ve mortalite riski yüksektir (53). Berrak hücreli varyantın ise böbrek, kolon vb diğer organlardaki malignitelerin tiroide metastazı olduğu düşünülmektedir. PTK 'nın kribriform-morular histopatolojik alt tipi de Familial Polipozis Koli (FAP) sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Agresif histopatolojik alt tipte olan PTK'lar aynı evredeki klasik/foliküler varyant PTK'ya göre daha agresif tedavi edilmelidir ve daha yakın takip edilmelidir.

3. Tedaviyle İlişkili Faktörler:

a. Tanıda ve tedavide gecikme: Tedavide ilk seçenek cerrahidir. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ve İİAB cerrahi prosedürün belirlenmesinde önemli rol oynar. İİAB yapılan ve

nodül PTK olduğu halde yanlış negatif sonuç verilen vakalarda, invazyon ve persistan hastalık oranı yüksektir (54).

b. Cerrahinin özellikleri: Tiroid cerrahisi, alanında deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Bu sayede; iyatrojenik hipoparatiroidi, rekurren larengeal sinir yaralanmaları vb. komplikasyonların oranı azalır. Postoperatif nüks/persistan hastalık riski azalır (55). 1 cm'den büyük tümörlerin hepsinde total/subtotal tiroidektomi önerilmektedir. Tümör boyutu ne olursa olsun boyuna radyoterapi öyküsü varsa tedavi yine total/totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Operasyon esnasında metastatik lenf nodlarının çıkarılmaması nüks veya persistan hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan tiroidektominin yeterli olması, tedavi sonrası Tg düzeyleri ve I-131 ile total vücut tarama (TVT) takipte büyük önem taşımaktadır (56).

c. Radyoaktif iyot tedavisi: Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda operasyondan sonra bakiye tiroid dokusunun ablasyonunu sağlar. Aynı zamanda subklinik mikrometastazlar için adjuvan bir tedavi seçeneğidir. Rezidü ya da metastatik hastalığı olanlarda ise daha yüksek dozlarda tedavi amaçlı kullanılabilir. Tiroidektomi sonrası RAI tedavisi yüksek riskli ve bazı seçilmiş orta riskli hastalarda önerilmektedir. Uzak metastazlı, makroskobik yumuşak doku invazyonu olan, tümörün tamamının rezeke edilemediği, rezidüel hastalığı olan vakalara da önerilmektedir. Ek olarak SEER veritabanına göre özellikle 45 yaş üstü, tümörü 2 cm'den büyük, tanı anında lenf nodu metastazı ya da uzak metastazı olan hastalarda RAI tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (44).

d. TSH supresyon tedavisi: Diferansiye tiroid kanseri tanımlı hastalarda folliküler hücrelerin büyümesi için uyarıcı roldeki TSH, dışardan verilen L-tiroksin ile kontrollü olarak baskılanmaktadır. TSH düzeylerinin baskılı olmasının nüks riskini azalttığı bilinmektedir. TSH supresyonu için verilecek L-tiroksin dozu, hastalığın nüks/metastaz riskine ve hastanın komorbiditelerine göre ayarlanmalıdır. Postmenopozal, yaşlı, osteoporozu olan, taşikardi-atrial fibrilasyonu olan hastalarda yüksek doz L-tiroksine bağlı komorbid durumlarda kötüleşme olabilir. Düşük riskli hasta grubunda; tiroidektomi sonrası serum Tg düzeyleri ölçülebilen düzeylerde ise TSH değeri 0,1-0,5 mU/L aralığında, Tg düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşükse TSH değeri 0,5-2 mU/L aralığında tutulmalıdır. Orta riskli hasta grubunda ise TSH 0,1-0,5 mU/L aralığında, yüksek riskli hastalarda ise 0,1 mU/L' nin altında tutulmalıdır (55).

C. Evreleme Sistemleri

Tiroid kanserlerini evrelemek için günümüze kadar pek çok farklı sistem kullanılmıştır. Genellikle hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, yumuşak doku invazyonu, lenf nodu/uzak metastaz varlığı gibi prognostik faktörler kullanılarak evreleme yapılmıştır. Diğer kanserlerde olduğu gibi PTK'da da evreleme yaparak hem hastalığın prognozunu belirlemek hem de uygulanması gereken tedavi ve takip prosedürüne karar vermek amaçlanmıştır. Geçmişte yaş, metastaz, yayılım, boyutun göz önüne alındığı AMES (age, metastasis, extent, size), yaş, grad, yayılım, boyutun göz önüne alındığı AGES (age, grade, extent, size) ve uzak metastaz, yaş, rezeksiyon yeterliliği, lokal invazyon, tümör boyutunun dikkate alındığı MACIS (distant metastasis, age, completeness of resection, local invasion, tumor size) gibi evreleme sistemleri kullanılmıştır (57).

Nüks ve mortalitenin belirleyicisi olan bazı histopatolojik özellikler ve moleküler belirteçlerin varlığı, kötü prognozlu olduğu öngörülen hastalarda agresif tedavilerin (geniş cerrahi rezeksiyon, RAI tedavisi/dozu, agresif TSH supresyonu, hedefe yönelik tedaviler vb.) yapılabilmesi için gereklidir. TNM evreleme sistemi mortalite riskini gösterir. Ancak tümörün histopatolojisi, moleküler belirteçler, uzak metastazların yerleşimi ve boyutu, cerrahinin yeterliliği vb. prognozu etkileyen ek faktörleri kullanmamaktadır (9). ATA 2015'de önerilen düşük-orta-yüksek riskli hasta şeklindeki sınıflama ise nüks/persistan hastalık konusunda fikir verir. Bu sebeple güncel yaklaşım her iki sınıflamanın da yapılması şeklindedir.

TNM Evrelemesi

T: primer tümör

T0: Primer tümör bulgusu yok

T1: 2 cm'den küçük tiroid içine sınırlı tümör

T1a: 1 cm'den küçük tümör, tiroid içine sınırlı

T1b: 1 cm'den büyük, 2 cm'den küçük tümör, tiroid içine sınırlı

T2: 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük tümör, tiroid içine sınırlı

T3: 4 cm'den büyük tiroid içine sınırlı tümör veya ekstratiroidal kaslara (sternohyoid, sternotiroid veya omohiyoid kaslar) invazyonu olan tümör

T3a: 4 cm'den büyük tiroid içine sınırlı tümör

T3b: Tümör boyutu ne olursa olsun ekstratiroidal kaslara invazyonu olan tümör (sternohyoid, sternotiroid veya omohiyoid kaslar)

T4a: Tiroid kapsülü dışına çıkmış subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus, rekurn larengeal sinir invazyonu olan tümör

T4b: Prevertebral fasya, mediastinal damarlar veya karotis artere invaze tümör

N: lenf nodu

N0: Lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı

N1a: Level VI lenf nodu metastazı (pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal, delfian lenf nodu) veya üst mediastinal lenf nodu metastazı

N1b: Diğer servikal lenf nodu metastazı (I, II, III, IV, V) veya retrofarengeal lenf nodu metastazı

M: uzak metastaz

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var

Evre**Papiller ve folliküler karsinom (Hurthle hücreli ve az diferansiye karsinom dahil)****< 45 yaş**

Evre 1	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre 2	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Papiller ve folliküler karsinom**≥45 yaş**

Evre 1	T1a, T1b	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T1, T2, T3	N1a	M0
	T3	N0	M0
Evre 4A	T1,2,3	N1b	M0
	T4a	N0,1a,1b	M0
Evre 4B	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre 4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

ATA Risk Sınıflaması

ATA risk sınıflamasının yapılabilmesi için patoloji raporu detaylı hazırlanmalı ve aşağıdaki maddelerin belirtilmiş olması gerekmektedir.

- Tümör çapı ve histopatolojik alt tip
- Kapsül invazyonu ve/veya vasküler invazyon olup/olmadığı
- Vasküler invazyon sayısı
- Ekstratiroidal invazyonun minimal/yaygın olduğu
- Cerrahi sınırdaki tümör varlığı
- İncelenen lenf nodu sayısı, kaç lenf nodunda metastaz saptandığı, lenf nodlarının büyüklüğü, en büyük metastazın çapı
- Tümörün lenf nodu kapsülünün dışına çıkıp çıkmadığı

2015 ATA kılavuzu DTK' leri klinik ve patolojik özelliklerine göre düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olmak üzere 3 ana gruba ayırmıştır (56).

Düşük riskli grup; intratiroidal DTK'ları ifade etmektedir. Ekstratiroidal invazyon, vasküler invazyon ya da metastaz saptanmaz.

Orta riskli grup; mikroskopik ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon, servikal lenf nodu metastazı, agresif tümöral histoloji ve tiroid yatağı içinde RAI tutan metastatik odağı bulunan hastaları kapsar.

Yüksek riskli grup; makroskopik ekstratiroidal yayılım, kısmi tümör rezeksiyonu, uzak metastaz ve postoperatif metastaz düşündürecek ciddi Tg yüksekliği olan hastaları kapsar.

2015 ATA kılavuzuna göre;

Düşük riskli (aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları)

- Lokal veya uzak metastaz yok
- Tüm mikroskopik tümör rezeke edilmiş
- Lokorejyonel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
- Agresif histopatolojik alt tipte olmaması
- Eğer RAI tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk TVT da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olmaması
- Vasküler invazyon yok
- Klinik N0/N1 (5'den az lenf nodunda mikrometastaz, en büyük tümör çapı <0,2 cm)
- İntratiroidal enkapsüle folliküler varyant PTK
- Kapsüler invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi diferansiye FTK
- İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom, BRAFV600E mutasyonlu olanlar dahil

Orta riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)

- Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyonunun olması
- RAI tedavisi sonrası ilk TVT' de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
- Agresif histopatolojik alt tipte olması
- Vasküler invazyonu olan PTK
- Klinik N1 veya >5 patolojik N1, tutulan tüm lenf nodlarının en büyük çapı <3 cm

- Çok odaklı papiller mikrokarsinom ancak ekstratiroidal uzanım var ve eğer biliniyorsa BRAF V600E mutasyonu varlığı

Yüksek riskli (aşağıda yazılı özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)

- Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu
- İnkomplet tümör rezeksiyonu
- Uzak metastaz (M1)
- Uzak metastaz düşündüren postoperatif ciddi serum Tg yüksekliği
- En büyük çapı 3 cm ve daha üzeri olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)
- Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 adet) folliküler tiroid kanseri

Yapılan çalışmalar total tiroidektomi ve RAI ile bakiye doku ablasyonu sonrası hastalıksız sağkalım oranlarını düşük risk grubunda % 78-91, orta risk grubunda % 52-64, yüksek risk grubunda ise % 31-32 olarak belirtmektedir. Bu çalışmalarda hastalıksız sağkalım olarak stimüle edilmiş Tg < 1 ng/ml olan ve radyolojik ya da klinik olarak hastalık bulgusu saptanmayan hastalar kabul edilmiştir (58, 59).

“Avrupa Ortak Görüşü“ ne göre DTK tanımlı hastalar başlangıçtaki bulgulara göre çok düşük riskli, düşük riskli ve yüksek riskli olarak ayrılmıştır. Çok düşük riskli hastalar; unifokal, tiroid dışına yayılımı olmayan ve boyutu < 1 cm olan, T1N0M0 hastalardır. Düşük riskli hastalar; tümörü 1 cm’den büyük T1b-T2 N0M0 ya da multifokal T1N0M0 olan hastalardır. Yüksek riskli hastalar ise; T3-T4 tümör çapı bulunan ya da çap ne olursa olsun lenf nodu (N1) ya da uzak metastazı (M1) olan hastalardır. Histopatolojik özelliklere bakıldığında da yüksek silendirik hücreli, kolumnar hücreli, hobnail varyant ve az diferansiye alt tipleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. “Enkapsüle folliküler varyant (FV-PTK)” 10 yıllık sağkalımı çok yüksek ve nüks riski çok az olan bir alt gruptur (60). 252 hastayla yapılan bir çalışmada sadece 2 hastada (% 1,3) nüks görülmüştür. Ancak bir çalışmada da FV-PTK bir hasta lenfovasküler invazyon ya da lenf nodu metastazı olmaksızın tanı sırasında kemik metastazı ile başvurmuştur. İntratiroidal FV-PTK, en iyi prognozlu ve düşük riskli grup olmasına rağmen nüks ya da metastaz görülebilmektedir (61).

Evreleme sistemlerinde moleküler testlerin sonuçlarına yer verilmemektedir. BRAF, TERT, TP53 gibi prognostik belirteçlerin kullanıldığı çalışmalar yapıldıkça bu moleküler testlerin de evreleme/risk belirleme sistemlerine girmesi beklenmektedir. Örneğin 400' den fazla DTK tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, TERT mutasyonunun varlığı tüm DTK'larda mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (62). Hastalığın seyrini belirlemede moleküler belirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Bir diğer risk faktörü ise PET-CT'de yüksek tutulum olmasıdır. PET-CT'de tutulum gösteren tümörlerin daha kötü seyrettiği belirtilmektedir (63).

Risk belirlemede sadece erken post-operatif döneme bağlı kalınmamalıdır. Başvuru esnasında kötü histolojik alt tipi ya da ekstratiroidal yayılımı olan tümörler cerrahi ve RAI tedavisi sonrasında remisyonda kalabilmektedir. Ancak başvuru esnasında küçük ve iyi histolojik alt tipi olan bir tümör lenf nodu metatazi vb. nükslerle de ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple PTK hastalarının takibinde, boyun görüntülemesi, serumda Tg düzeyleri, başlangıç tedavisine verilen yanıt da hastalığın prognozunu öngörmeye yardımcıdır.

D.Tedavi ve Takip

Papiller tiroid kanserlerinde ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı, tiroid dokusunu totale yakın çıkarmak, boyunda metastatik lenf nodu bırakmamak ve eğer yumuşak doku invazyonu düşünülüyorsa cerrahi sınırlarda tümör dokusu bırakmayacak şekilde geniş bir rezeksiyon yapmaktır. Komplet rezeksiyon, ilişkili servikal lenf nodu diseksiyonu dahil, en önemli prognostik faktörlerden biridir. Kısmi rezeksiyon, nüks riskini belirgin ölçüde arttırır (64). Tedaviden sonra nüks en sık ilk 10 yıl içinde görülür. Nüks oranları % 15-35 arasındadır. Postoperatif nüks tümör yatağında, servikal lenf nodlarında, daha nadir olarak da uzak metastaz olarak ortaya çıkabilir. Preoperatif yapılan klinik ve radyolojik incelemeler cerrahi prosedürün belirlenmesi için gereklidir. Tiroid cerrahisi, rekurren larengeal sinir yaralanması ve iyatrojenik hipoparatiroidi gibi komplikasyonları en aza indirmek için deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Bir çalışmada, yılda en az 25 tiroidektomi yapan cerrahların operasyonlarında daha az komplikasyon yaşandığı gösterilmiştir (65).

-Tümör çapı <1 cm, ekstratiroidal yayılım ya da patolojik lenf nodu yoksa ; lobektomi yeterli bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak karşı lobda anormal klinik/radyolojik bulgular, ailede yoğun tiroid kanseri öyküsü, baş-boyun bölgesine RT almış olmak vb. risk faktörlerinin bulunmaması gerekmektedir.

-Tümör çapı 1-4 cm arasında, ekstratiroidal yayılım ya da patolojik lenf nodu yoksa; total tiroidektomi veya lobektomi uygulanabilir. Ancak karşı lobda anormal bulgular, kuşkulu lenfadenomegali, tiroidit görünümü, nodül mevcutsa ya da adjuvan tedavi olarak RAI verilmesi planlanıyorsa total tiroidektomi tercih edilmelidir. Özellikle ülkemizde takip zorluğu, total tiroidektomi sonrası takibin daha kolay ve güvenilir olacağı düşünülürse total tiroidektomi bu grupta daha sık tercih edilmektedir.

-Tümör çapı >4 cm, ekstratiroidal yayılım ya da metastaz varsa; mutlaka total tiroidektomi yapılmalıdır. Mümkün olduğu kadar fazla tümöral dokunun uzaklaştırılması amaçlanmaktadır.

-Tümör boyutu ne olursa olsun, çocuklukta baş-boyun bölgesine RT öyküsü varsa mutlaka total tiroidektomi yapılmalıdır.

-Eğer santral ya da lateral lenf nodu tutulumuna dair klinik bulgular varsa mutlaka operasyona ilgili kompartmana yönelik lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir. Ek olarak T3-T4 ve/veya ekstratiroidal yayılımı olan tümörlerde, klinik olarak saptanan lenf nodu yoksa dahi profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Ancak T1-T2, invazyon yapmayan ve klinik olarak lenf nodu metastazı saptanmayan hastalara santral lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (66).

-Malignite kuşkusu olmadan lobektomi uygulanmış kişilerde, patolojide düşük riskli alt tip, tek odaklı karsinom, tümör çapı < 1 cm, intratiroidal, metastaz bulgusu yoksa ve baş-boyuna RT öyküsü yoksa lobektomi yeterlidir. Aksi bulguların varlığında tamamlayıcı tiroidektomi önerilmelidir (67).

RAI tedavisi, operasyon sonrası kalan dokuyu yok etmek için “ablasyon” amaçlı, artmış nüks riski ya da olası mikrometastazları olan hastalarda “adjuvan “ tedavi olarak ya da persistan/metastatik hastalığı olanlarda “tedavi” amaçlı kullanılabilir. Tiroid follikül epitel membranında bulunan “sodyum-iyot transporter” ile iyot follikül hücresine alınır. Tiroid kanser hücrelerinin membranında bu taşıyıcı molekülün ekspresyonu artmıştır. Böylelikle

verilen iyotu daha yüksek oranda hücre içine alabilirler. RAI tedavisinin etkin olabilmesi için TSH uyarısı yapılması ve iyot maruziyetinin olmaması gerekir. Verilen radyoaktif iyot sitotoksik etki gösterir. RAI tedavisi, düşük riskli hastalara rutinde önerilmez. Orta risk grubundaki hastaların tedavisine eklenmesi önerilir. Yüksek risk grubundaki hastalara ise total tiroidektomi sonrası rutin olarak RAI tedavisi yapılmalıdır.

American Thyroid Association (ATA), radyoaktif iyot tedavisi endikasyonları şöyledir:

Tablo 1. American Thyroid Association (ATA) radyoaktif iyot tedavisi endikasyonları

Düşük risk grubu; T1b N0, Nx M0, Mx	Tümör boyutu ≤ 1 cm (unifokal/multifokal)	RAI önerilmez.
Düşük risk grubu; T1b,T2 N0, Nx M0, Mx	Tümör boyutu 1-4 cm	Rutinde önerilmez. Vasküler invazyon, agresif histoloji varsa yapılabilir.
Düşük-orta risk grubu; T3 N0, Nx M0, Mx	Tümör boyutu > 4 cm	Seçilmiş hastalarda önerilir.
Düşük-orta risk grubu; T3 N0, Nx M0, Mx	Boyutu ne olursa olsun, ekstratiroidal minimal invazyon varsa	Seçilmiş hastalarda önerilir.
Düşük-orta risk grubu; T1-3 N1a M0, Mx	Santral bölgede lenf nodu metastazı var.	Seçilmiş hastalarda önerilir. 2-3 cm' den büyük, klinik olarak saptanabilen metastaz, ektranodal invazyon varsa yapılmalıdır.
Düşük-orta risk grubu; T1-3 N1a M0, Mx	Lateral boyun, mediastinal lenf nodlarında metastaz var.	Seçilmiş hastalarda önerilir. Büyük, klinik olarak saptanabilen metastaz, ekstratiroidal invazyon, yüksek nüks/persistan hastalık riski var ise yapılmalıdır.
Yüksek risk grubu; T4 Herhangi bir N Herhangi bir M	Boyut ne olursa olsun, makroskopik ekstratiroidal invazyon var.	RAI verilmelidir.
Yüksek risk grubu; M1 Herhangi bir N Herhangi bir M	Uzak metastaz var.	RAI verilmelidir.

Tanı/tedavi amaçlı RAI verileceğinde hastanın TSH >30 mU/L olması gerekir. Bu durum tiroidektomi sonrası oluşan endojen hipotiroidi ile ya da endojen hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) kullanılarak yapılabilir. RAI tedavisinden 1-2 hafta önce hasta düşük iyot içeren diyet uygulamasına geçmelidir. Doğurgan yaştaki kadınlarda mutlaka gebelik olasılığı dışlanmalıdır. RAI tedavisinin cerrahiden sonra 4-6. haftada yapılması uygundur. Endojen hipotiroidi oluşturmak amaçlı LT4'ün 3-4 hafta kesilmesi ya da postoperatif 2 hafta 2x25 ya da 3x25 mikrogram/gün LT3 kullanılması ve takiben 2 hafta süre ile kesilmesi uygun olabilir. Rekombinant TSH ile RAI tedavisi için iki gün ard arda 0,9 mg rhTSH uygulanır, son enjeksiyondan 24 saat sonra yani ilk enjeksiyondan 72 saat sonra hastaya RAI verilmesi önerilir. Endojen hipotiroidinin riskli olduğu hasta grubunda (ileri kalp yetmezliği, ciddi koroner arter hastalığı, psikoz vb.) rhTSH yöntemi kullanılmalıdır.

Cerrahi sonrasında 1-5 mCi ile yapılan tarama sonrasında RAI'nin sersemletici "stunning" etkisi sebebiyle bakiye doku ablasyonu düşük olabilmektedir. Bu sebeple tarama amaçlı RAI kullanımı tartışmalıdır. Genelde postoperatif 1. ayda boyun USG ve gerekli ise teknesyumlu tiroid sintigrafisi ile rezidü dokunun araştırılması önerilir. Düşük, düşük-orta riskli hastalarda bakiye doku ablasyonu için RAI yapılıyorsa 30 mCi yeterli bir dozdur. Subklinik, olası mikrometastazların adjuvan tedavisi için verilebilecek doz 75-150 mCi'dir. Rezidüel tümör / metastaz varlığında önerilen doz 100-200 mCi 'dir. Lenf nodu metastazları varlığında 100 mCi, organ metastazı varsa 200 mCi 'lik dozlar tercih edilmelidir (67). Tedavi dozunda RAI verildikten 5-8 gün sonra tüm vücut tarama (TVT) yapılır. Böylelikle klinik ve rutin radyolojik yöntemlerle saptanamayan lenf nodu ve uzak metastazlar belirlenebilir. Postoperatif dönemde yapılan RAI ile TVT' da bakiye tiroid dokusunun varlığı ya da metastazların varlığı saptanabilir. Metastazları değerlendirmede PET-CT 'de kullanılabilir.

RAI sonrasında radyasyon tiroiditi, bulantı, kusma, sialadenit vb. erken dönem komplikasyonlar gelişebilir. Bu sebeple destek tedavi olarak hidrasyon, anti-emetikler, laksatiflerle konstipasyonun önlenmesi önerilir. Mesane, kolon, gonadlar, tükrük bezleri vb. organların radyoaktiviteden mümkün oldukça az etkilenmesi amaçlanmaktadır. Gebelik ve emzirme döneminde RAI tedavisi verilemez. RAI sebebiyle erkeklerde oligospermi, kadınlarda ise ovaryan fonksiyonlarda yavaşlama görülebilir. Ancak infertilite, kümülatif olarak yüksek dozlardan sonra görülebilen nadir bir komplikasyondur. Kadınların RAI tedavisinden sonraki altı ay gebe kalmaması önerilir. Erkeklerin ise 3-4 ay süreyle çocuk

sahibi olmamaları önerilir. Özellikle yüksek doz (>350 mCi) tedavi alan erkeklerde 1 yıl süreyle fertilite tam olarak düzelmeyebilir (68).

Cerrahi ve yapılacaksa RAI tedavisi sonrasında hastaların L-T4 dozu hedef TSH düzeylerine göre ayarlanmalıdır. Başlangıç tedavisi tamamlandıktan sonra ilk yıl için TSH hedefleri:

-Total tiroidektomi yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi < 0,2 ng/ml olan veya lobektomi uygulanmış düşük riskli hastalarda hedef TSH 0,5-2 mU/ml olmalıdır.

-Ablasyon tedavisi almasına rağmen hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg ölçülebilir olan düşük riskli hastalar ve tüm orta riskli hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/ml arasında tutulmalıdır.

-Yüksek riskli hastalarda ise TSH < 0,1 mU/ml olmalıdır. Ancak sT3 ve sT4' de normal sınırlarda olmalıdır.

TSH ölçümleri 2-3 ayda bir yapılmalıdır. Hedef doza ulaşıldıktan sonra 6-12 ayda bir takip edilebilir. Takiplerde remisyonda olduğu saptanan hastaların TSH hedefleri daha yüksek değerlere çekilebilir. Hastaların operasyon sonrasındaki tedavi prosedürü, postoperatif bulgulara bağlı olarak şekillendirilir. Postoperatif Tg yüksekliği, persistan hastalık ya da rezidü tiroid dokusu varlığı açısından bilgi verir. Prognostik bir göstergedir. Postoperatif 3-4. haftalarda ölçüm yapılması önerilir.

Preoperatif ve postoperatif Tg ölçümü prognozu ve tedaviyi belirlemede önemlidir. Tg düzeyinin belirleyicileri; tiroid dokusunun varlığı (normal/tümoral), tiroidit, İİAB vb. tiroide travma oluşturan sebepler ve TSH reseptör stimülasyonunun varlığıdır. Serum Tg düzeyleri, diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda cerrahi ve/veya ablasyon sonrası, TSH baskılanmışken (L-T4 ile) veya TSH uyarısı (endojen hipotiroidi veya rhTSH) altındayken ölçülebilir. TSH uyarısı ile bazal serum Tg düzeylerinde 10 kata yakın artma beklenir. Bu sebeple bazal Tg düzeyleri > 0,2 ng/ml olan hastalarda TSH uyarısı sonrası stimule Tg düzeyinin >1-2 ng/ml çıkması beklenir. Persistan/nüks hastalığı belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilir. Küratif bir tedavide operasyondan 1-3 ay sonra serum Tg düzeylerinin ölçülemeyecek düzeye düşmesi beklenir. Takip sırasında da 6-12 ayda bir Tg ve anti-Tg düzeyleri ölçülmelidir. Pek çok çalışmada, postoperatif Tg yüksekliği, persistan/nüks hastalık

için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmektedir (69). Operasyon öncesinde serumda Tg düzeyleri hem tümöral hem de normal tiroid dokusundan kaynaklanabileceği için bir tümör belirteci olarak kullanılamaz. Total tiroidektomi ve/veya RAI tedavisinden sonra hasta kür olduysa postoperatif stimüle edilmiş Tg düzeyleri çok düşük beklenir ($<1-2$ ng/ml). Postoperatif stimüle Tg düzeylerinin $1-2$ ng/ml'den az olması remisyon için kuvvetli bir göstergedir (70). ATA kılavuzuna göre düşük ve orta riskli, ablasyon amaçlı RAI almamış hastalarda postoperatif stimüle Tg düzeyinin <1 ng/ml olması çok iyi prognozla ilişkili bulunmuştur ve bu hastaların nüks oranı % 1'in altındadır (71). Persistan hastalığı olan hastaların % 10-50' si yüksek postoperatif Tg düzeyleri ile prezente olur. Stimüle Tg düzeylerinin >2 ng/ml olması hastalığın persiste ettiğini gösterir ve ayrıntılı bir inceleme gerektirir (72). Metastatik kanserlerde serum Tg düzeyleri tümör yükü, metastaz bölgeleri ve tümörün histopatolojisi ile de ilişkili bulunmuştur. 417 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada TSH supresyken ölçülen bazal Tg düzeyleri metastazların bölgesi ve tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur. Kemik ve/veya akciğer metastazlarında servikal lenf nodu metastazlarına göre daha yüksektir. Stimüle edilmiş Tg konsantrasyonları ise histopatolojik alt tip ile ilişkili bulunmuştur (73). TSH stimülasyonu sonrasında ölçülen Tg düzeyleri persistan hastalığı saptanamada daha duyarlıdır. Beş yıllık takipli bir çalışmada, rhTSH sonrası ölçülen Tg düzeyi $<0,5$ ng/ml olan grupta nüks % 1,6 iken, Tg düzeyi $0,6-2,0$ ng/ml arasında olan grupta % 5,5, Tg düzeyi > 2 ng/ml olan grupta ise % 80 oranında nüks saptanmıştır. Tg düzeylerinin giderek artması, progresif hastalığın varlığını düşündürür. Böyle durumlarda Toraks BT, Boyun USG, TVT ve PET-CT ile nüks/persistan hastalığı araştırmak gerekir. Tiroglobulin artışının hızı, mortalite, bölgesel ve uzak metastazlarla ilişkili bulunmuştur. Bazal Tg düzeylerinin ikiye katlanma süresi (<1 yıl, $1-3$ yıl, > 3 yıl) ya da bazal Tg 'nin yükselme hızı ($>0,3$ ng/ml/yıl) lokal ya da uzak metastaz için artmış risk olarak tanımlanır (74).

Postoperatif dönemde cerrahiye bağlı immun cevap ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici anti-Tg yükseklikleri görülebilir. Zamanla kaybolması beklenir. Takipte yeni gelişen anti-Tg pozitifliği nüks ile ilişkilendirilir. Başlangıçta anti-Tg pozitif olan bir hastada tiroidektomi ve ablasyon tedavileri sonrasında yıllar içinde anti-Tg' nin negatifleşmesi beklenir. Sebat eden anti-Tg yüksekliği sebat eden/nüks hastalık olarak yorumlanabilir. Anti-Tg pozitif olan bir hastada Tg düzeyleri hastalığın takibinde güvenli bir yöntem olmayacaktır. Bu sebeple USG, TVT, BT, MRG, PET-CT vb. ek görüntüleme yöntemleri ile hasta takip edilmelidir. Eğer Tg artışına rağmen Boyun USG, TVT vb. ileri

görüntüleme yöntemlerinde odak bulunamıyorsa ampirik olarak 100 mCi RAI tedavi dozunda verilip, tedavi dozu sonrası yapılan TVT 'da tutulum olup olmadığına bakılabilir.

2015 ATA kılavuzu postoperatif uzun dönemde hastaların tedavi cevabını **mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz** ve **indetermine** olarak sınıflandırmıştır. Erken postoperatif dönemde yapılan düşük-orta-yüksek riskli şeklinde nüks riski değerlendirmesi yıllar içinde ve tedaviye verilen yanıtı göre değişebileceğinden ortalama postoperatif 2. yılda hastalar tekrar değerlendirilmelidir.

-Total tiroidektomi yapılmış ve RAI verilmiş DTK'li hastalarda tedavi cevabı değerlendirilmesi;

Mükemmel cevap: Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması durumudur. Negatif görüntüleme ve suprese Tg $<0,1-0,2$ ng/ml veya rhTSH-stimüle Tg <1 ng/ml olması

Biyokimyasal yetersiz cevap: Lokalize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olmasıdır.

Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥ 1 ng/ml veya stimüle Tg ≥ 10 ng/ml veya yükselen anti-Tg antikoru

Yapısal yetersiz cevap: Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması

Indetermine cevap: Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olmasıdır.

Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikoru düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler.

Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular (< 1 cm avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları)

TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum

Bazal Tg ölçülebilir ama < 1 ng/ml

Stimüle Tg ölçülebilir ama < 10 ng/ml veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikoru

-Total tiroidektomi uygulanmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış DTK'lı hastalarda tedavi cevabı değerlendirilmesi

Total tiroidektomi uygulanmış, RAI ablasyon yapılmamış

Mükemmel cevap: Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg <0,2 ng/ml veya stimüle Tg <2 ng/ml

Biyokimyasal yetersiz cevap: Negatif görüntüleme ve bazal Tg >5 ng/ml veya stimüle Tg>10 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri

Yapısal yetersiz cevap: Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı

İndetermine cevap: Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/ml veya stimüle Tg 2-10 ng/ml veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor.

Lobektomi uygulanmış

Mükemmel cevap: Stabil, bazal Tg <30 ng/ml ve anti-Tg negatif ve negatif görüntüleme

Biyokimyasal yetersiz cevap: Negatif görüntüleme ve bazal Tg >30 ng/ml veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan anti-Tg antikor düzeyleri

Yapısal yetersiz cevap: Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı

İndetermine cevap: Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalma

ATA 2015 Kılavuz önerilerine göre uzun dönem takipte;

Düşük riskli grupta, takipte remisyonda olduğu kanıtlanmışsa nüks oranının $< \%1$ olduğu bilindiğinden TSH 0,5-2 mU/ml aralığında tutulmaya devam edilmelidir.

Orta riskli grupta, başlangıçta TSH supresyonu yapılmalıdır. Ancak takiplerde tekrar değerlendirildiğinde mükemmel cevap alınan hastalarda TSH hedefi 0,5-2 mU/ml'ye yükseltilebilir.

Yüksek riskli grupta, postoperatif 1. yılda yapılan değerlendirmede mükemmel cevap kabul edilen hastalarda (TSH > 30 mU/ml iken stimule Tg $< 0,1-0,2$ ng/ml olan hastalar) TSH en az beş yıl süreyle 0,1-0,5 mU/ml arasında hafif süprese tutulmalıdır.

Orta ve yüksek riskli grupta tüm biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz veya indetermine cevabı olan hastaların Tg, anti-Tg düzeyleri yıllar boyunca 6-12 ayda bir takip edilmelidir. Yapısal yetersiz cevap varlığında TSH devamlı $< 0,1$ mU/ml tutulmalıdır. Biyokimyasal yetersiz cevabı olan hasta grubu Tg düzeyleri, Tg artış hızı, TSH supresyonun yan etkileri düşünülerek TSH 0,1-0,5 mU/ml arasında izlenmelidir. Buna rağmen, hızla yükselen ve aşırı yüksek Tg değerleri olan hastalar düşük risk grubunda bile olsalar TSH değerleri $< 0,1$ mU/ml düzeyinde, baskılı tutulmalıdır. İndetermine cevabı olan düşük risk grubunda TSH hedefi 0,5-2 mU/ml iken orta-yüksek risk grubunda 0,1-0,5 mU/ml aralığında olmalıdır.

Subklinik tirotoksikoz tablosunda takip edilen hastalarda kardiyak aritmiler, iskemik kalp hastalığının kötüleşmesi, osteopeni-osteoporoz vb. komplikasyonlar görülebilir. Olası komplikasyonlar açısından hastalar takip edilmelidir. Eğer supresyonun miktarı azaltılamıyorsa da beta bloker, bifosfonat, kalsiyum, d vitamini desteği vb. ek tedaviler uygulanmalıdır.

Tekrarlayan/metastatik hastalığı olanlarda; yüksek riskli hastalarda, Tg > 10 ng/ml ise, anti-Tg titresi giderek artıyorsa, akciğer parenkimini ve mediasteni değerlendirmek için Toraks BT önerilir. Boyuna yönelik USG' nin yanısıra ayrıntılı olarak Boyun MRI/BT istenebilir. Boyun ve toraks görüntülemelerinde metastatik bir odak saptanamazsa o zaman PET-CT, Batın MRI/BT, kemik sintigrafisi, Beyin MRI gibi ileri görüntüleme yöntemleri de yapılmalıdır. Boyun bölgesindeki nükslerde; cerrahi ve RAI uygulanabilir. Ancak RAI

tutulumu düşükse, cerrahi uygulanamayacak lokalizasyonda ise, hasta ileri yaşta ise eksternal RT de uygulanabilir.

Akciğer metastazı varlığında, tümörün RAI tutulumu olduğu sürece tedavide yüksek doz (200 mCi) RAI tedavisi önerilir. Başlangıçta ilk 2 yıl 6 ayda bir, sonra ise yılda bir uygulanabilir. Tg, anti-Tg ve görüntülemelerdeki metastazların boyutları ile hastaların takibi yapılır. RAI direnci metastatik DTK'lerin %15'inde görülebilir. Bu durumda Tg sentezi de azaldığı için Tg düzeyleri düşer. Ama eş zamanlı RAI tutulumu da azalır ve tedavi ile metastaz boyutlarında gerileme olmaz. Bu durum direnç geliştiğini düşündürür. 600 mCi RAI' yı aşan dozlarda hastaların lösemilere ve diğer sekonder malignitelere yatkınlığı artar.

Kemik metastazlarının varlığında soliter ise cerrahi, aksi halde RAI tedavisi ve palyasyon amaçlı eksternal RT uygulanabilir. Ek olarak bifosfanat, denosumab vb. stabilize edecek tedaviler de uygulanabilir. Beyin metastazları nadirdir. Cerrahi, RAI, eksternal RT, bası bulguları varlığında ise glukokortikoid tedavisi uygulanabilir.

Son yıllarda tiroid karsinomu etyolojisindeki moleküler süreçlere yönelik yeni tedavi modaliteleri belirlenmiştir. En sık kullanımda olan ilaçlar tirozin kinaz inhibitörleridir (TKİ). Tirozin kinaz inhibitörü verilen çoğu hastada tümörün büyümesi bir süre duraklamıştır. Ancak daha sonra tekrar büyüme görülen vakalarda TKİ' ne direnç düşünülmelidir ve farklı mekanizma ile etki eden bir TKİ'ne geçilmelidir. Bu tabloya “kaçış fenomeni” denir.

Tirozin kinaz inhibitörüne yanıt vermeyen ya da kötü diferansiye tiroid kanserlerinde ise sisplatin+doksorubusin kemoterapi rejimleri kullanılır. Ancak cevap kötüdür. Metastatik hastalığı olanlarda TSH düzeyi hemen her zaman $< 0,1$ mU/ml tutulmalıdır.

E. Transglutaminaz 2 (TG2)

Düz kas ve fibroblast başta olmak üzere vücutta pek çok dokuda bulunur. Transglutaminaz 2, aynı zamanda doku transglutaminazı olarak da adlandırılır. Pek çok epitelial hücre bazal düzeyde TG2 eksprese eder. Bu molekül, ekstraselüler matrikse tutunmada ve hücre içi pek çok olayda görev alır. Hücre içinde sitoplazma, nükleus membranı ve mitokondride de bulunur (75). Transglutaminaz 2, 8 farklı alt tipten oluşan transglutaminaz enzim ailesinin bir üyesidir, hidroliz ve esterifikasyon aktiviteleri sayesinde çok sayıda

posttranslasyonel modifikasyonda rol oynar. 20q11-12 kromozomda kodlanan TG2 geni, 13 ekzon ve 12 introndan oluşur. 687 aminoasitten oluşan, 78 kDa ağırlığındaki TG2 molekülünü kodlar. TG2 molekülü bir N-terminal, katalitik çekirdek bölge ve 2 tane C-terminal bölge olmak üzere 4 farklı domainden oluşan kompleks bir proteindir.

Transglutaminaz 2'nin intraselüler ve ekstraselüler çok sayıda görevi vardır. Proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarında rol oynadığı gibi GTP ve ATP 'ye bağlanabilme ve hidrolize edebilme özelliği de vardır. Protein kinaz olarak da rol oynayabilir (76). Ek olarak, malign hücrelerde mobilizasyon, invazyon ve tümör hücrelerinin kemorezistansı ile de ilişkilidir (77). TG2'yi kodlayan genlerin aberan regülasyonu pek çok farklı kanser tipinde farkedilmiştir. Primer tümöre kıyasla metastatik dokularda ve kemorezistan tümörlerde TG2 ekspresyonu daha fazladır (78). Sonuç olarak, TG2 ekspresyonunun kanser progresyonunu pek çok mekanizma ile kolaylaştırdığı saptanmıştır. TG2, hipoksik hücrelerin ömrünü uzatır. Hipoksi, TG2 ekspresyonunu artırır. TG2 ekspresyonu HIF-1 (hypoxia inducible factor) ilişkili yollarla intraselüler TG2'yi aktive eder ve apoptoza direnci artırır. Bu sebeple hipoksik hücreler apoptoza direnç uygulayabilmek için daha fazla TG2 eksprese ederler.

Kanser progresyonu ile doku hasarı ve inflamatuvar süreçler arasında benzerlik vardır. Pek çok inflamatuvar olayda salgılanan sitokinlerin (TGF-beta, TGF-alfa, IL-6) etkisiyle TG2 ekspresyonu artar (79). Kanser hücreleri immün sistem hücreleri tarafından çevrelendiğinde açığa çıkan mediyatörler kanser hücrelerinde de TG2 ekspresyonunu artırır ve tümörün ekstraselüler matrikse adezyonu, invazyonu ve metastaz yeteneği artar (80). Epitelyal mezenkimal transisyon (EMT), epitelyal hücrelerin fibroblast benzeri hücrelere dönüşümü anlamına gelmektedir ve invazyon, metastaz yeteneğinde rol alan en önemli biyolojik süreçtir (81). Bu dönüşüm ile hücre iskeletinde modifikasyonlar olur, ekstraselüler matrikse tutunma, invazyon ve böylece metastaz yetenekleri artar. Epitelyal mezenkimal transisyon'da rol alan mekanizmaların keşfi ile metastazların önüne geçen antikanser tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilir. Pankreas adenokarsinomu, over, meme, akciğer kanserleri, malign melanom ve glioblastome multiforme gibi pek çok kanser hücresinde TG2 ekspresyonu artmıştır. 30,000' den fazla genin analiz edildiği bir çalışmada pankreas karsinomlarında en fazla eksprese edilen genin TG2 olduğu gösterilmiştir (82).

Transglutaminaz 2' nin, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde matriks metalloproteinaz 9 (MMP9)' u aktive ederek migrasyon ve invazyon potansiyelinde artışa yol

açtığı saptanmıştır (84). Renal hücreli karsinomda ise metastatik olanlarda olmayanlara kıyasla TG2 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (85).

Meme kanseri, malign melanom ve over kanserinde TG2 ekspresyonu fazla olan tümörlerin kemoterapotiklere daha dirençli olduğu gösterilmiştir (86,87). Kolorektal kanserlerde, TG2 ekspresyonunun artışı ile hücre büyümesi, invazyon ve ilaç direnci arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (83). İn vitro deneylerde ve hayvan modellerinde TG2 ekspresyonu inhibe edilmiş kanser hücrelerinin kemoterapiye daha duyarlı olduğu, metastaz ve invazyon kabiliyetlerinin de daha düşük olduğu gösterilmiştir (88). Over kanserlerinde TG2 ekspresyonunun artışıyla fibronektine bağlanması kolaylaşmış, tümör hücrelerinin migrasyonu ve invazyon kabiliyeti artmıştır. Fare modellerinde TG2 düzeyi inhibe edildiğinde over kanserinin peritoneal yüzeylere ve mezentera metastaz potansiyelinin azaldığı görülmüştür (89).

TG2 ekspresyonu siklik AMP ilişkili yolları aktive ederken, bir tümör supresör gen olan PTEN' i inaktive eder. Bu yolların invazyon, metastaz ve EMT' de rol oynadığı bilinmektedir. Onkojenik sinyal yollarının aktivasyonu ile tümör hücrelerinde migrasyon, invazyon ve metastaz yeteneği artarken, apoptozis azalır. SiRNA aracılığıyla TG2 sentezinin azaltıldığı pankreatik kanser hücrelerinde invazyon ve metastaz yeteneğinin de azaldığı gösterilmiştir. Bu mekanizmalar göz önüne alındığında ileride TG2 ekspresyonunu inhibe edecek tedavi mekanizmaları ile EMT, invazyon, metastaz ve ilaç direncinin önüne geçilebileceği düşünülebilir. Böylelikle hastalıksız sağkalım süreleri uzatılabilir.

III. AMAÇLAR

Transglutaminaz 2, malign hücrelerde mobilizasyon, invazyon ve tümör hücrelerinin kemorezistansı ile ilişkili bulunmuştur. Trnasglutaminaz 2'yi kodlayan genlerin aberan regülasyonu pek çok farklı kanser tipinde farkedilmiştir. Farklı çalışmalar göstermiştir ki, primer tümöre kıyasla metastatik dokularda ve kemorezistan tümörlerde TG2 ekspresyonu daha fazladır. Bu çalışmada papiller tiroid karsinomunda TG2 ekspresyonunun; tümör biyolojisi, metastaz riski, nüks ve sağkalımı belirlemedeki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.



IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Endokrinoloji Bilim Dalı'nda papiller tiroid karsinomu tanısıyla en az 5 yıldır izlenmekte olup, tiroidektomi operasyon materyali İTF Patoloji AD'da değerlendirilmiş olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Papiller mikrokarsinomlu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil edilen vakalar 3 gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Uzak veya yakın metastaz bulgusu olmayan papiller tiroid karsinomlu 30 hasta

Grup 2: Lenf nodu metastazı olup, uzak metastazı olmayan papiller tiroid karsinomlu 30 hasta

Grup 3: Uzak organ (akciğer, kemik, beyin) metastazı olan papiller tiroid karsinomlu 16 hasta

Tüm hastalara ait demografik veriler, hastalıkları ile ilgili bilgiler, uygulanan tedaviler retrospektif olarak poliklinik dosya kayıtlarından elde edildi.

Hastaya ait yaş, cinsiyet, tanı şekli, tanı yılı, takip süresi, öncesinde guatr tedavisi alıp almadığı, tanı sırasındaki yaşı, takip süresi, son takip tarihi, tanı sırasındaki anti-TPO ve anti-Tg değerleri, son kontroldeki TSH, Tg ve anti-Tg değerleri, lenf nodu diseksiyonu yapıp yapılmadığı, lenf nodu metastaz varlığı, uzak metastaz varlığı, tanı sırasındaki TNM, tanı sırasındaki ATA risk grubu, primer tedavi modalitesi, tirozin kinaz inhibitörü alıp almadığı, RAI alıp almadığı, ilk RAI sırasındaki TSH, Tg ve anti-Tg, toplam RAI dozu ve remisyon durumu retrospektif olarak elde edildi.

En büyük tümör çapı, varsa diğer tümör çapları, histolojik alt tip, mikroskobik varyant, tümörde nekroz, kalsifikasyon, vasküler invazyon, kapsül varlığı, tiroid kapsül invazyonu, tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu, bilateralite, multisentrisite, tiroid içi yayılım, tümör dışı tiroid dokusunun histolojik özellikleri dosya kayıtlarımızdan ve İstanbul Üniversitesi, İTF Patoloji AD rapor kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Belirlenen hastaların İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji AD'da kayıtlı materyallerine ait Hematoksilen Eosin boyalı kesitleri endokrin sistem patolojisi konusunda deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildi. Metastazı olmayan vakaların

tiroid papiller karsinom tanısı alan materyalleri ile metastatik vakaların primer ve/veya metastazına ait formalin fikse parafine gömülü dokularından immunhistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden birer örnek seçildi. Birden fazla tümör odağı içeren vakalarda bu odakları temsil eden örnekler de çalışmaya dahil edildi.

İmmünohistokimyasal inceleme sonuçlarının güvenilirliğini sağlayabilmek için, literatür ve antikor üretici firmanın kılavuzu esas alınarak meme invaziv duktal adenokarsinom tanısı almış vakaya ait formalin fikse parafine gömülü tümör dokusu kontrol bloğu olarak tayin edildi. Bu kontrol bloğu kullanılarak antikorun çalışıp çalışmadığı ve en iyi hangi koşullarda çalıştığı tespit edildi.

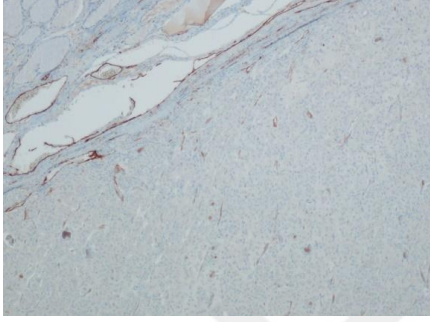
Seçilen tümör örneklerine ait parafin bloklardan, immunhistokimyasal inceleme için birer adet 3µm kalınlığında kesit hazır temin edilen pozitif şarjlı lamlara alındı. Hazırlanan bu preparatlar, 56°C etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin yapışması sağlandı. Bir sonraki gün lamalar, Ventana Medical System-Benchmark XT/IHS Staining® modülüne yerleştirildi ve sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

- 15 dakikalık deparafinizasyon işlemi
- Antikor için uygun sürede EDTA ile pH:8 ortamında antijen geri kazanım yöntemi
- 32 dakika boyunca 37°C’de 1/200 dilüsyon oranında primer antikor (Transglutaminaz II Ab-1CUB 7402 klonu) inkübasyonu
- 2 kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B işlemi
- 4 dakika boyunca asetat buffer içinde bakır-sülfat çözeltisi uygulaması
- HE ile zıt boyama yöntemi

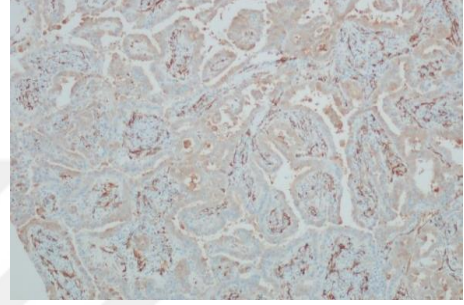
Yukarıda tanımlanan işlemler tamamlandıktan sonra, modülden çıkarılan lamalar deterjanlı su ile çalkalanıp saf alkolde 3 kez 3 dakika boyunca bekletildi. Ardından yine 3 kez 3 dakika boyunca bu kez ksilende bekletildikten sonra DPX-‘Mountant for microscopy’® ile kapatma yapıldı.

Mikroskopik değerlendirme, histopatolojik ve klinik bulgular açısından kör olan deneyimli bir patolog tarafından semikantitatif bir skorlama yöntemiyle gerçekleştirildi. Mevcut literatür ve üretici firma kılavuzu doğrultusunda, TG2 için sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi (85).

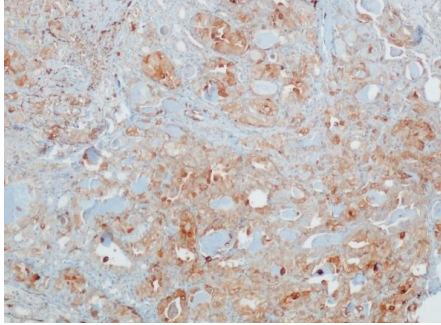
Mikroskop altında sırasıyla 4, 10, 20'lik büyütmede ve gerek duyulduğunda 40'lık büyütmede detaylı gözlem yapıldıktan sonra, preparatlara antikorla boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı bakımından sırasıyla 0-3 ve 0-4 arasında iki farklı skor verildi (Tablo 2). Daha sonra bu iki skor toplanarak, dokunun antikorla immunhistokimyasal boyanma ilişkisi 0-7 arasında verilen bir toplam skor üzerinden değerlendirildi. Normal/malignite dışı tiroid dokusunda TG 2 antikoru ile hiç boyanma olmadığı gösterildi.



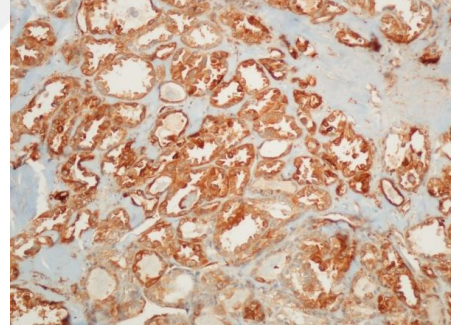
Şekil 1.Normal tiroid dokusu, TG2 ile boyanma yok



Şekil 2.TG2 antikoru ile 1 (+) boyanma



Şekil 3. TG2 antikoru ile 2 (+) boyanma



Şekil 4. TG2 antikoru ile 3 (+) boyanma

Boyanma şiddeti	Skor	Boyanma yaygınlığı	Skor
Boyanma yok	0	< %10	0
Zayıf	1	% 10-30	1
Orta	2	% 30-50	2
Güçlü	3	% 50-70	3
		>% 70	4

Tablo 2. Boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre Transglutaminaz 2(TG2) skoru

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD, doğruluk) ve ROC analizi kullanıldı. Düşük ve yüksek risk grupları arasında remisyon yüzdeleri bakımından farklılık olup olmadığını test etmek amacıyla log-rank testi kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre lenf nodu metastazı riski ile ilişkisi olabileceği tahmin edilen bağımsız değişkenlerin (cinsiyet, yaş, tümör çapı, tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu, primer tümör TG2 boyanma skoru) etkilerini incelemek için enter yöntemiyle lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışma 1.01.2018-01.12.2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde toplam 76 vakanın verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Olguların yaşları 24 ile 81 yaş arasında değişmekte olup ortalama $52 \pm 14,9$ yıl idi. Olguların 55'i (% 72,4) kadın, 21'i (% 27,6) erkekti.

Tablo 3. Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri

Tanı şekli	Insidental	27 (35,5)
	Non-insidental	49 (64,5)
Tanı yaşı (yıl)	Min-Mak	18-73
	Ort $\pm$ ss	42,2 $\pm$ 15,5
Son vizitteki yaş (yıl)	Ort $\pm$ ss	52 $\pm$ 14,9
Takip süresi (ay)	Min-Mak	60-216
	Ort $\pm$ ss	107,8 $\pm$ 35,1
Cinsiyet n (%)	Kadın	77 (72,6)
	Erkek	29 (27,4)

Olguların Olguların 49' unda (% 64,5) preoperatif dönemde tiroid kanseri olduğu bilinmekte iken 27' sinde (% 35,5) papiller karsinom insidental olarak saptanmıştı. Yirmi altı hastada (% 34,2) operasyon öncesinde tiroid hastalığı için bir tedavi alma öyküsü vardı. Olguların tanı yaşları 42,2 $\pm$ 15,5 (18-73 yıl) idi. Takip süreleri ortalama 107,8 $\pm$ 35,1 ay idi (60-216 ay).en büyük tümör çapları 1,1 ile 10 santimetre arasında değişmekte olup ortalama 2,6 $\pm$ 1,7 cm idi. 36' sında (% 47,4) tek, 40' nda (% 52,6) multipl tümör odağı saptandı. Primer tümörün histopatolojik incelemesinde; 36'sının (% 47,4) folliküler varyant, 26'sinin (% 34,2) klasik tip, 4'ünün (% 5,3) diffüz sklerozan varyant, 3'ünün (% 3,9) enkapüle

folliküler varyant, 3'ünün (% 3,9) onkositik varyant, 3'ünün (% 3,9) silendirik varyant, 1'inin (%1,3) solid varyant olduğu saptandı. Olguların patoloji materyalleri incelendiğinde 1'inde (% 1,3) nekroz, 31'inde (% 40,8) kalsifikasyon, 33'ünde (% 43,4) vasküler invazyon, 32'sinde (% 42,1) tümör kapsül varlığı, 45'inde (% 59,2) tiroid kapsül invazyonu, 32'sinde (% 42,1) tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu, 37'sinde (% 48,7) bilateralite, 40'ında (% 52,6) multisentrisite, 38'inde (% 50) ise tiroid için yayılım olduğu saptandı. Olguların tümör dışı tiroid dokusu, 30'unda (% 39,5) kolloidal tiroid dokusu, 26'sında (% 34,2) normal tiroid, 14'ünde (% 18,4) nodüler hiperplazi, 4'ünde (% 5,3) diffüz hiperplazi, 1'inde (% 1,3) sklerotik tiroid, 1 'inde (% 1,3) adenomatöz hiperplazi olarak saptandı (Tablo 4).

Tanı sırasında tiroid otoantikörlerine bakıldığında, 60 hastada (% 78,9) anti-TPO negatif, 16 hastada (% 21,1) pozitif olarak bulundu. Anti-Tg ise 65 hastada (% 85,5) negatif, 11 hastada pozitif (% 14,5) idi.

Tablo 4. Olguların histopatolojik özellikleri

		n (%)
Mikroskopik varyant	Folliküler varyant	36 (47,4)
	Klasik tip	26 (34,2)
	Diffüz sklerozan	4 (5,3)
	Enkapsüle folliküler	3 (3,9)
	Onkositik varyant	3 (3,9)
	Silendirik varyant	3 (3,9)
	Solid varyant	1 (1,3)
Nekroz	Yok	75 (98,7)
	Var	1 (1,3)
Kalsifikasyon	Yok	45 (59,2)
	Var	31 (40,8)
Vasküler invazyon	Yok	43 (56,6)
	Var	33 (43,4)
Tümör kapsül varlığı	Yok	44 (57,9)
	Var	32 (42,1)

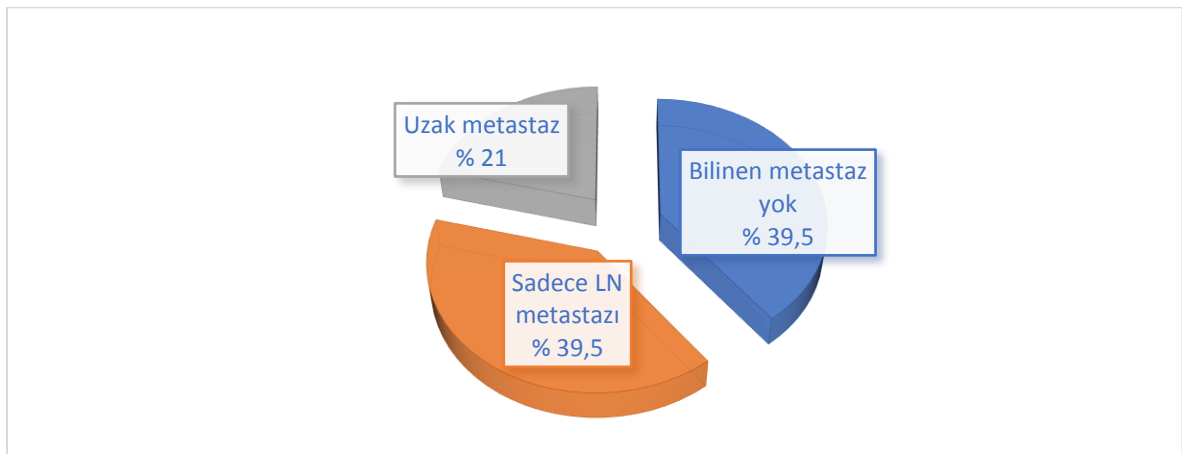
Tiroid kapsül invazyonu	Yok	31 (40,8)
	Var	45 (59,2)
Tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu	Yok	44 (57,9)
	Var	32 (42,1)
Bilateralite	Yok	39 (51,3)
	Var	37 (48,7)
Multisentrisite	Yok	36 (47,4)
	Var	40 (52,6)
Tiroid içi yayılım	Yok	38 (50)
	Var	38 (50)
Tümör dışı tiroid dokusu	Koloidal tiroid dokusu	30 (39,5)
	Normal tiroid	26 (34,2)
	Nodüler hiperplazi	14 (18,4)
	Diffüz hiperplazi	4 (5,3)
	Adenomatöz hiperplazi	1 (1,3)
	Sklerotik tiroid	1 (1,3)

Tablo 5. Tüm hasta grubunda metastaz özelliklerine ilişkin bilgiler

		n (%)
Lenf nodu diseksiyonu lateralite	Bilateral	28 (36,8)
	Santral	8 (10,5)
	Sağ	8 (10,5)
	Sol	3 (3,9)
Lenf nodu diseksiyonu	Hayır	29 (38,2)
	Evet	47 (61,8)
Lenf nodu metastazı	Yok	34 (44,7)
	Var	42 (55,3)

Uzak metastaz	Yok	60 (78,9)
	Var	16 (21,1)
Uzak metastaz	Akciğer	7 (9,2)
lokalizasyonu	Kemik	4 (5,3)
	Kemik, akciğer	5 (6,6)
Metastaz durumu	Yok	30 (39,5)
	LN metastazı	30 (39,5)
	Uzak metastaz	16 (21,1)

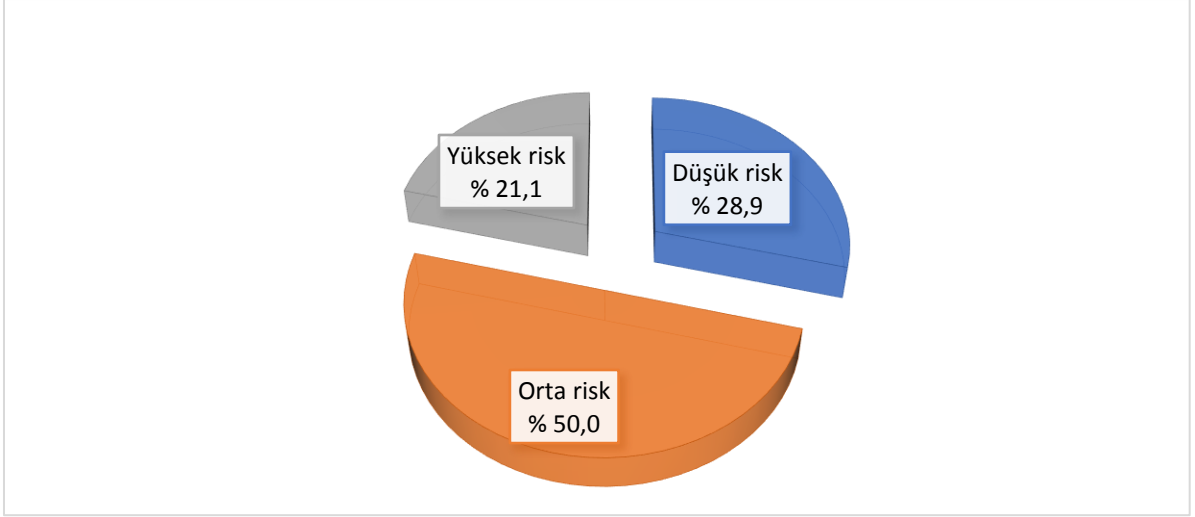
Olguların 28'inde (% 36,8) bilateral, 8'inde (% 10,5) sağ, 8'inde (% 10,5) santral, 3'ünde (% 3,9) sol olmak üzere toplam 47 vakaya (% 61,8) lenf nodu disseksiyonu (LND) uygulanmıştı. Uzak metastaz tespit edilen 16 hastanın 12' sinde LND yapılmış ve eşlik eden lenf nodu metastazı saptanmıştı. Tüm olguların 42' sinde (% 55,3) lenf nodu metastazı var iken, sadece lenf nodu metastazı saptanan hasta sayısı 30 (%39,5) idi. Olguların 7'sinde (% 9,2) akciğerde, 4'ünde (% 5,3) kemikte, 5'inde (% 6,6) ise hem akciğer hem de kemikte olmak üzere toplam 16 hastada (% 21,1) uzak metastaz olduğu saptandı.



Şekil 5. Vakaların metastaz durumuna göre dağılımları

Tablo 6. Tüm hasta grubunda klinik evreleme ve tedaviye ilişkin bilgiler, n (%)

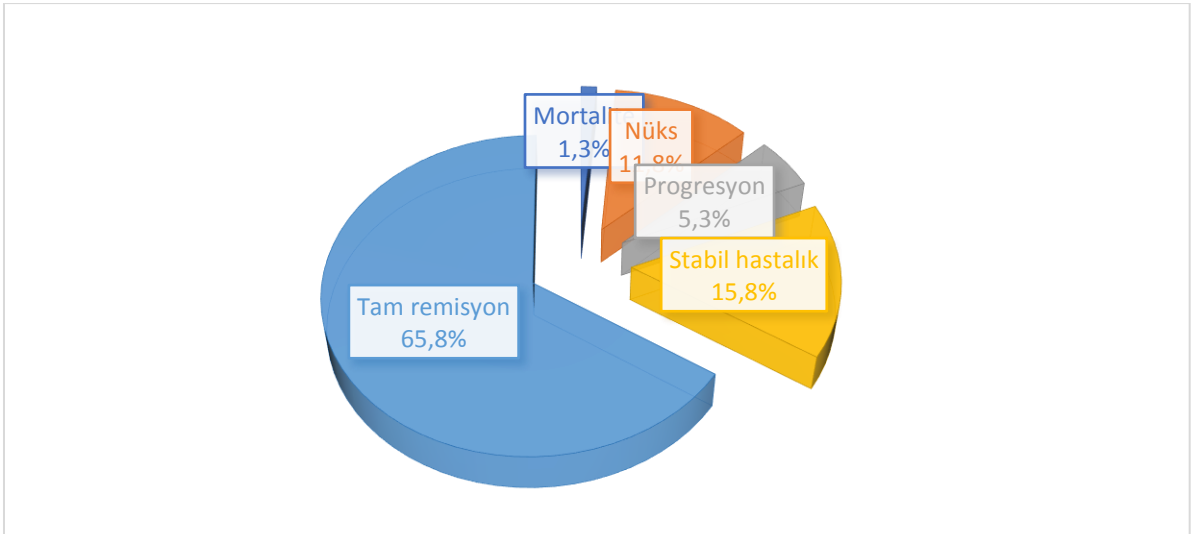
Tanı sırasında TNM evre	Evre 1	52 (68,4)
	Evre 2	16 (21,1)
	Evre 3	1 (1,3)
	Evre 4C	7 (9,2)
ATA risk sınıflaması	Düşük risk	22 (28,9)
	Orta risk	38 (50)
	Yüksek risk	16 (21,1)
RAI tedavisi alan	Yok	0 (0)
	Var	76 (100)
İlk RAI sırasında TSH	Min-Mak	20-200
	Ort±ss	94,9±43,2
İlk RAI sırasında anti-Tg	Negatif	68 (89,5)
	Pozitif	8 (10,5)
Toplam RAI dozu	Min-Mak	100-1100
	Ort±ss	285,5±225,8
Remisyon durumu	Tam remisyon	50 (65,8)
	Stabil hastalık	12 (15,8)
	Nüks	9 (11,8)
	Progresyon	4 (5,3)
	Mortalite	1 (1,3)



Şekil 6. ATA riskine göre vakaların dağılımı

Olguların 22'sinin (% 28,9) ATA risk sınıflamasına göre düşük riskli, 38'inin (% 50) orta riskli, 16'sının (% 21,1) yüksek riskli olduğu saptandı. İlk RAI sırasındaki TSH konsantrasyonun ortalama 94.9 ± 4.3 mIU/L (20-200 mIU/mL) olduğu saptandı. Olgulara uygulanan kümülatif RAI dozu 285.5 ± 225.8 mCi (100-100 mCi) idi. Olguların 8'ine (% 10,5) radyoaktif iyot tedavisine refrakter hastalık, metastatik hastalık nedeni ile tirozin kinaz inhibitörü verilmişti.

Elli vakada (% 65,8) tam remisyon sağlanır iken, 12'sinde (% 15,8) stabil hastalık, 9'unda (% 11,8) nüks, 4'ünde (% 5,3) progresyon, 1'inde (% 1,3) mortalite bildirilmişti.



Şekil 7. Hastalığa ait son durum

Tablo 7. Primer tümör ve metastatik odakların TG2 boyanma özellikleri, n (%)

Primer tümör TG2 boyanma şiddeti	0	24 (31,6)
	1	8 (10,5)
	2	26 (34,2)
	3	18 (23,7)
Primer tümör TG2 boyanma yüzdesi	Min-Mak	0-100
	Ort±ss	28,2±29,9
Primer tümör TG2 boyanma skoru	0	24 (31,6)
	1	1 (1,3)
	2	8 (10,5)
	3	11 (14,5)
	4	14 (18,4)
	5	5 (6,6)
	6	9 (11,8)
	7	4 (5,3)
Metastaz TG2 boyanma şiddeti (n=34)	0	2 (5,9)
	1	4 (11,8)
	2	11 (32,4)
	3	17 (50,0)
Metastaz TG2 boyanma yüzdesi*(n=34)	Min-Mak	0-100
	Ort±ss	42,6±29,2

*TG2 boyanma yüzdeleri 0: <%10 olanlar, 1: %10-30, 2: %31-50, 3: %51-70, 4: ≥%71

TG2 boyanma skoru hesaplanırken, Patoloji ABD’da tüm preparatlar 4x, 10x, 20x ve 40x büyütme ile incelendi ve TG2 boyanmasına göre yüzde ve şiddet belirlendi. TG2 boyanma yüzdelere, 4x büyütme ile, 0 ile 4 (<% 10 olanlar 0; % 10-30 arası olanlar 1; %

31-50 arası olanlar 2, % 51-70 arası olanlar 3, $\geq$ %71 olanlar 4) arası bir değer verildi. TG2 boyanma şiddetlerine ise 0 ile 3 (hiç reaktivite olmayanlar 0, 20x-40 ile görülebilir olanlar 1-zayıf, 10x ile görülebilir olanlar 2-orta, 4x ile görülebilir olanlar 3-güçlü) arası bir değer verildi. Tüm preparatlar için, bu iki ayrı değişkenin toplamı olarak, 0 ile 7 arası bir skor verildi ve TG2 boyanma skoru elde edildi.

Primer tümörlerin TG2 boyanma şiddeti ortalama $1,5 \pm 1,2$ (0-3) iken, boyanma yüzdesi ortalama % $28,2 \pm 29,9$ (0-100) saptandı. Boyanma şiddeti ve yüzdesinden elde edilen primer tümör TG2 boyanma skoru 0 ile 7 arasında değişmekte olup ortalaması $2,8 \pm 2,3$, metastazların ortalaması ise $2,3 \pm 0,9$ idi. Metastazlarda TG2 boyanma yüzdesi ortalama % $42,6 \pm 29,2$ idi.

Tablo 8. Metastaz varlığına göre ayrılan gruplarda, yaş ve cinsiyete ilişkin bilgiler, n (%)

		Metastaz (n=30)	yok LN (n=30)	metastaz Uzak metastaz (n=16)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	25 (83,3)	19 (63,3)	11 (68,8)	^a >0,05
	Erkek	5 (16,7)	11 (36,7)	5 (31,3)	
Tanı yaşı (yıl)	Ort $\pm$ ss	45,3 $\pm$ 14,6	38,2 $\pm$ 13,2	43,7 $\pm$ 19,7	^b >0,05
Takip süresi (ay)	Ort $\pm$ ss	95,1 $\pm$ 26,4	113,7 $\pm$ 34,4	120,7 $\pm$ 44,2	^b <0,05
En büyük tm çapı (cm)	Medyan(Q1,Q3)	2 (1,2, 2,5)	2.05 (1,4, 3)	3.1 (1,9, 3,9)	^c <0,05
Mikroskopik varyant	Diffüz sklerozan	0 (0)	3 (10)	1 (6,3)	^d <0,01
	Enkapsüle folliküler varyant	3 (10)	0 (0)	0 (0)	
	Folliküler varyant	20 (66,7)	9 (30)	7 (43,8)	
	Klasik tip	6 (20)	15 (50)	5 (31,3)	
	Onkositik varyant	0 (0)	1 (3,3)	2 (12,5)	
	Solid varyant	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	
	Silendirik varyant	1 (3,3)	2 (6,7)	0 (0)	

^aPearson ki-kare test, ^bTek yönlü varyans analizi, ^cKruskal Wallis test, ^dFisher-Freeman-Halton exact test
Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

Gruplar arasında tanı yaşı ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$).

Uzak metastazı olan vakaların takip süreleri, metastaz olmayanlara göre daha uzun ($120,7\pm44,2$ ve $95,1\pm26,4$ ay; $p<0,05$) ve en büyük tümör çapı da daha büyük (medyan değer 2,0 cm vs 3.1; $p<0,05$) bulundu. Lenf nodu metastazı olan hasta grubunda bu iki bulgu için anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında mikroskopik varyant dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Bonferroni düzeltmesi kullanılarak gerçekleştirilen ikili değerlendirmeler sonucunda, folliküler varyant PTK, metastaz olmayan grupta lenf nodu metastazı olan gruba göre daha fazla idi ($p<0,05$). Diğer ikili değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 9. Metastaz varlığına göre klinik bulguların karşılaştırması, n (%)

		Metastaz yok (n=30)	Sadece LN metastazı (n=30)	Uzak metastaz (n=16)	P
Tanı sırasında TNM	Evre 1	29 (96,7)	23 (76,7)	0 (0)	^d <0,001
	Evre 2	1 (3,3)	6 (20)	9 (56,3)	
	Evre 3	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	
	Evre 4C	0 (0)	0 (0)	7 (43,8)	
ATA risk	Düşük risk	22 (73,3)	0 (0)	0 (0)	^a <0,001
	Orta risk	8 (26,7)	30 (100)	0 (0)	
	Yüksek risk	0 (0)	0 (0)	16 (100)	

Remisyon durumu	Mortalite	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	^d <0,001
	Nüks	0 (0)	9 (30)	0 (0)	
	Progresyon	0 (0)	0 (0)	4 (25)	
	Stabil hastalık	0 (0)	2 (6,7)	10 (62,5)	
	Remisyon	30 (100)	19 (63,3)	1 (6,3)	

^aPearson ki-kare test, ^bTek yönlü varyans analizi, ^cKruskal Wallis test, ^dFisher-Freeman-Halton exact test
Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

Gruplar arasında tanı sırasındaki anti-TPO ve anti-Tg pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$, $p>0,05$).

Gruplar arasında ATA risk değerlendirmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Metastaz olmayan grupta düşük riskli olanların oranı, hem lenf nodu metastazı olan hem de uzak metastaz olan gruptaki orandan daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Lenf nodu metastazı olan grupta orta risk oranı daha yüksek iken, uzak metastaz olan grupta yüksek risk oranının daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$).

Gruplar arasında ilk RAI sırasında anti-Tg bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,025$). Yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda, lenf nodu metastazı olan grupta anti-Tg pozitif olanların yüzdesinin hem metastaz olmayan hem de uzak metastaz gözlenen gruptan yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p:0,023$, $p:0,036$).

Gruplar arasında ilk RAI sırasındaki Tg değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$). Dunn-Bonferroni test kullanılarak gerçekleştirilen ikili değerlendirmeler sonucunda uzak metastaz olan olguların değerlerinin hem metastaz olmayan hem de lenf nodu metastazı olan olguların değerlerinden daha yüksek olduğu saptandı. (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$).

Gruplar arasında remisyon durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda metastaz olmayan olgularda tam remisyon yüzdesinin hem lenf nodu metastazlı olgular hem de uzak metastazlı olgulardan daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Lenf nodu metastazlı olgularda tam remisyon yüzdesinin, uzak metastaz grubundan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 10. Primer tümör TG2 boyanma özelliklerinin metastaz varlığına göre karşılaştırılması

		Metastaz yok (n=30)	Lenf nodu metastazı (n=30)	Uzak metastaz (n=16)	p değeri
Şiddet	Medyan (Q1, Q3)	0 (0, 1)	2 (2, 3)	2 (1, 2.5)	^c <0.001
Yüzde	Medyan (Q1, Q3)	0 (0, 10)	45 (20, 70)	20 (5, 35)	^c <0.001

^cKruskal Wallis test, ^dFisher-Freeman-Halton exact test Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

Gruplar arasında primer tümör TG2 boyanma şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dunn-Bonferroni test sonuçlarına göre, metastaz olmayan grubun boyanma şiddetinin hem lenf nodu metastazı grubu hem de uzak metastaz grubundan daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,05$). Lenf nodu metastazı grubu ile uzak metastaz grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında primer tümör TG2 boyanma yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Dunn-Bonferroni test sonuçlarına göre, metastaz olmayan grubun boyanma yüzdesinin lenf nodu metastazı grubundan daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Metastaz varlığına göre ayrılan gruplarda, primer tümör TG2 boyanma skorlarına göre değerlendirmeler

		Primer tümör TG2 boyanma skoru	
		R	P
Tanı yaşı (yıl)		-0,071	^e 0,541
En büyük tümör çapı (cm)		-0,011	^e 0,924
Toplam RAI dozu		0,389	^e 0,001**
Son kontrolde Tg		0,243	^e 0,035*
		Medyan (Q1, Q3)	P
Nekroz	Yok	3 (0, 4)	^f >0,05
	Var	4 (4, 4)	

Vasküler invazyon	Yok	0 (0, 3)	f <0,001	
	Var	4 (3, 6)		
Tiroid kapsül invazyonu	Yok	0 (0, 3)	f <0,001	
	Var	4 (3, 6)		
Tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu	Yok	0 (0, 3.5)	f <0,001	
	Var	4 (3, 6)		
Bilateralite	Yok	3 (0, 4)	f >0,05	
	Var	3 (0, 5)		
Multisentrisite	Yok	2,5 (0, 5)	f >0,05	
	Var	3 (0, 4)		
Tiroid içi yayılım	Yok	0 (0, 4)	f 0,001	
	Var	4 (3, 5)		
Lenf nodu metastazı	Yok	0 (0, 2)	f <0,001	
	Var	4 (3, 5)		
Uzak metastaz	Yok	3 (0, 5)	f >0,05	
	Var	3 (2, 4)		
TNM evresi	1	3 (0, 4)	c >0,05	
	2	3 (2, 5)		
	3	0 (0, 0)		
	4	3 (2, 4)		
ATA risk sınıflaması	Hafif	0 (0, 0)	c <0,001	
	Orta	4 (3, 6)		
	Yüksek	3 (2, 4)		
Tirozin kinaz inhibitörü alma	Hayır	3 (0, 4,5)	f >0,05	
	Evet	3.5 (2, 4)		
Mikroskopik varyant	Diffüz varyant	sklerozan	5 (3,5, 6)	c <0,001
	Enkapsüle varyant	folliküler	0 (0, 2)	

Foliküler varyant	0 (0, 3)
Klasik tip	4 (4, 6)
Onkositik varyant	1 (0, 2)
Solid varyant	3 (3, 3)
Silendirik varyant	4 (3, 5)

^aKruskal Wallis test, ^bSpearman korelasyon analizi, ^cMann-Whitney U test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

Transglutaminaz 2 boyanma skorları ile kümülatif RAI dozu ($r:0,389$, $p=0,001$), son vizitteki Tg değeri ($r:0,243$, $p:0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Boyanma skorları ile tanı anındaki yaş ve en büyük tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Transglutaminaz 2 boyanma skorları, vasküler invazyon olanlarda ($p<0,001$), tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu olanlarda ($p<0,001$) ve tiroid içi yayılım gösteren tümörlerde ($p=0,001$), invazyon olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Lenf nodu metastazı olan olguların boyanma skorlarının lenf nodu metastazı olmayanların skorlarından daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Bilateral yerleşimli tümörler, multisentrik olanlar ve uzak metastaz gösteren tümörlerde TG2 boyanma skorları bu bulguların eşlik etmediği vakalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). TNM evrelerine göre sınıflandığında TG2 boyanma skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

ATA risk sınıflaması göz önüne alınarak TG2 skorlaması karşılaştırıldığında; düşük riskli vakalarda orta ve yüksek riskli vakalara göre skorun daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,01$). Orta ve yüksek riskli vakaların skorları ise farklı değildi.

Takibi sırasında tirozin kinaz inhibitörü uygulanan hastaların primer tümörlerinde TG2 boyanma skoru, TKİ uygulanmayanlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$).

Mikroskopik varyanta göre boyanma skorları karşılaştırıldığında klasik tip PTK' nun boyanma skorunun, folliküler varyant PTK' dan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Diğer varyantlar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Primer tümörün TG2 skoruna göre risk sınıflamasındaki klinikopatolojik özellikler

		Düşük risk (n=33)	Yüksek risk (n=43)	p
		Medyan(Q1, Q3)	Medyan (Q1, Q3)	
Tanı yaşı (yıl)		48 (32, 55)	38 (26, 56)	^c >0,05
En büyük tümör çapı (cm)		2,4 (1,4 , 3,5)	2,2 (1,4 , 3)	^c >0,05
Toplam RAI dozu		150 (100, 300)	300 (150, 450)	^c <0.01
		n (%)	n (%)	p
Nekroz	Yok	33 (100)	42 (97,7)	^g >0,05
	Var	0 (0)	1 (2,3)	
Vasküler invazyon	Yok	26 (78,8)	17 (39,5)	^a <0.001
	Var	7 (21,2)	26 (60,5)	
Tiroid kapsül invazyonu	Yok	23 (69,7)	8 (18,6)	^a <0.001
	Var	10 (30,3)	35 (81,4)	
Tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu	Yok	29 (87,9)	15 (34,9)	^a <0.001
	Var	4 (12,1)	28 (65,1)	
Bilateralite	Yok	19 (57,6)	20 (46,5)	^a >0,05
	Var	14 (42,4)	23 (53,5)	
Multisentrisite	Yok	18 (54,5)	18 (41,9)	^a >0,05
	Var	15 (45,5)	25 (58,1)	
Tiroid içi yayılım	Yok	24 (72,7)	14 (32,6)	^a =0.001
	Var	9 (27,3)	29 (67,4)	
Lenf nodu metastazı	Yok	26 (78,8)	8 (18,6)	^a <0.001
	Var	7 (21,2)	35 (81,4)	
Uzak metastaz	Yok	26 (78,8)	34 (79,1)	^a >0,05
	Var	7 (21,2)	9 (20,9)	
TNM evresi	1	23 (69,7)	29 (67,4)	^a >0,05
	2	6 (18,2)	10 (23,3)	
	3	1 (3)	0 (0)	
	4	3 (9,1)	4 (9,3)	

ATA risk		Düşük	21 (63,6)	1 (2,3)	^a <0,001
		Orta	5 (15,2)	33 (76,7)	
		Yüksek	7 (21,2)	9 (20,9)	
Tirozin kinaz inhibitörü alma		Hayır	30 (90,9)	38 (88,4)	^a >0,05
		Evet	3 (9,1)	5 (11,6)	
Mikroskopik varyant	Diffüz varyant	sklerozan	0 (0)	4 (9,3)	^f <0,001
		Enkapsüle varyant	3 (9,1)	0 (0)	
	Foliküler varyant		24 (72,7)	12 (27,9)	
	Klasik tip		3 (9,1)	23 (53,5)	
	Onkositik varyant		3 (9,1)	0 (0)	
	Solid varyant		0 (0)	1 (2,3)	
	Silendirik varyant		0 (0)	3 (7)	
Remisyon	Tam remisyon		26 (78,8)	24 (55,8)	^a >0,05
	Diğer		7 (21,2)	19 (44,2)	

^aPearson ki-kare test, ^fFisher-Freeman-Halton exact test, ^gFisher's exact test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

TG2 boyanma skoruna göre düşük ve yüksek riskli iki ayrı hasta grubu oluşturabilmek için primer tümör boyanma skoru kestirim değeri belirlenmesi amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda ROC altında kalan alanın 0,796 olduğu saptandı [AuROC (% 95 GA): 0,796 (0,679, 0,913), $p < 0,001$]. Hem duyarlılık düzeyi hem de özgüllük düzeyi yüksek olan >2 değeri kestirim değeri olarak belirlendi. Bu değer duyarlılık düzeyi 78,3, özgüllük düzeyi 79,3, pozitif kestirim değeri 85,7, negatif kestirim değeri 69,7, doğruluk düzeyi 0,787, Youden indeks değeri ise 0,576 olarak bulundu. Tüm olgularda primer tümör boyanma skorunun medyan değeri de 3 idi. Bu iki sonuçtan yola çıkarak boyanma skoru ≥ 3 olan olgular yüksek riskli, <3 olan olgular ise düşük riskli olarak tanımlandı.

Transglutaminaz 2 boyanma skoruna göre belirlenen risk grupları arasında tanı yaşı, en büyük tümör çapı, bilateralite, multisentrisite bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yüksek risk grubundaki vakalar, düşük risk grubundakiler ile karşılaştırıldığında toplam RAI dozu ($p<0,01$), son kontroldeki Tg değeri ($p<0,05$) anlamlı olarak daha yüksekti.

Yüksek risk grubunda vasküler invazyon ($p<0,01$), tiroid kapsül invazyonu ($p<0,001$), tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu, tiroid içi yayılım düşük risk grubuna göre daha fazla hastada mevcuttu.

Yüksek risk grubunda lenf nodu metastazının daha fazla olduğu ($p<0,001$) saptanırken uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TNM evrelemesine göre belirlenen evreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

ATA 2015 kılavuzuna göre düşük risk grubunda olan 22 hastanın 21' i (% 95,5) TG2 skoruna göre de düşük risk grubunda (skor <3) idi. ATA' ya göre orta risk grubundaki 38 hastanın 33' ü (% 86,8) TG2 skoruna göre yüksek risk (skor ≥ 3) grubundaydı. ATA' ya göre yüksek risk grubundaki 16 hastanın 9' u (% 56,3) TG2 skoruna göre yüksek risk grubundaydı (Tablo 12).

TG2 skorunun ATA risk sınıflaması ile uyumlu olup olmadığını değerlendirirsek; TG2 skoruna göre yüksek risk grubunda olan toplam 43 hastanın 9' u (% 20,9) ATA' ya göre yüksek risk grubunda, 33' ü orta risk grubunda (% 76,7) ve sadece 1' i (% 2,3) düşük risk grubunda idi.

ATA risk düzeyine göre boyanma skorları kıyaslandığında düşük riskli olan olguların skorlarının orta ve yüksek riskli olan olguların skorlarından daha düşük olduğu saptandı. Buna karşılık orta ve yüksek riskli olgular arasında ise boyanma skorları bakımından farklılık saptanmadı.

Düşük risk grubu ile yüksek risk grubu arasında sağkalım yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Sağkalım analizlerine ilişkin bilgiler

	Olay sayısı	Sağkalım			Ortalama sağkalım süresi (%95 güven aralığı)	p
		n		%		
Genel	26	4	2	6,2	139,5 (119,5 , 159,5)	0,807
Düşük Risk	7	3	4	7,1	112,8 (100,5, 125,0)	
Yüksek risk	19	1	8	42,1	140,4 (117,5, 163,4)	

Hastalarda progresyon, nüks, mortalite durumları olay olarak kabul edilmiş olup, stabil hastalık durumu olay gelişmemesi durumu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 14. Lenf nodu metastazı riski ile ilişkisi olabileceği tahmin edilen bağımsız değişkenlerin multivaryate lojistik regresyon analizi

	OR	(%95 GA)	p değeri
Primer tümör TG2 boyanma skoru	4,26	(2,07 - 8,75)	0,000
Yaş	0,940	(0,90 - 0,98)	0,016
Cinsiyet (Erkek – Kadın)	6,47	(1,18 - 35,5)	0,032
En büyük tümör çapı	1,75	(0,97 - 3,16)	0,061
Tiroid kapsül dışı yumuşak doku invazyonu (Var -Yok)	0,98	(0,19 - 4,83)	0,975

Lenf nodu metastazı riski ile ilişkisi olabileceği tahmin edilen bağımsız değişkenlerin multivaryate lojistik regresyon analizinden elde edilen sonuçlara göre, lenf nodu metastaz riski primer tümörün TG2 boyanma skorundaki her 1 puanlık artış ile 4,26 kat, erkek cinsiyet olma ile 6,47 kat, tümör çapındaki her 1 cm artış ile 1,75 kat artmaktadır. Her yaş için ise lenf nodu metastaz riski % 0,6 azalmıştır.

VI. TARTIŞMA

Diferansiye tiroid kanserli hastaların %20-50' sinde servikal lenf nodu metastazı saptanmaktadır. Ancak özellikle de mikrometastazlı olan vakalarda preoperatif dönemde, cerrahi sırasında, hatta cerrahi sonrasında bile lenf nodu metastazının varlığını, sayısını ve lokalizasyonunu belirlemek zor olabilir. Tiroid ablasyonu amacı ile verilen I-131 tedavisi ile mikrometastazlar yok olabilir ama nüksler çoğu zaman servikal lenf nodlarında ortaya çıkmaktadır (67). Günümüzde kullandığımız risk gruplaması klinik, patolojik ve radyolojik özellikler göz önüne alınarak yapılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan risk sınıflandırma şemaları primer tümörün moleküler özelliklerini ve prognostik etkilerini göz önüne almamaktadırlar.

Tümör biyolojisi ile ilgili yapılan çalışmaların temel hedef noktası karsinogeneze rol alan yeni biyobelirteçlerin bulunması ve bu biyobelirteçlerin takip ve antikanser tedavilerde kullanılabilirliğini araştırmaktır. Apoptoz, adezyon, migrasyon, ekstraselüler matriksin stabilizasyonu/destabilizasyonu ve anjiyogeneze, karsinogenenin temel basamaklarıdır. Transglutaminaz 2, karsinogeneze basamaklarında aktivatör veya inhibitör olarak görev alabilir. Hücre adezyonu, antiapoptotik etki ve metastaz ile ilişkili bulunur iken, invazyon ve anjiyogeneze üzerine inhibe edici olduğu gösterilmiştir (85).

Transglutaminaz 2'yi kodlayan genlerin aberan regülasyonu pek çok farklı kanser tipinde farkedilmiştir. Pek çok çalışmada primer tümöre kıyasla metastatik dokularda ve kemorezistan tümörlerde TG2 ekspresyonu daha fazla bulunmuştur (78). Transglutaminaz 2 ekspresyonunun kanser progresyonunu pek çok mekanizma ile kolaylaştırdığı saptanmıştır. Transglutaminaz 2, hipoksik hücrelerin ömrünü uzatır iken; hipoksi de TG2 ekspresyonunu artırır. Ayrıca HIF-1 (hypoxia inducible factor) ilişkili yollarla intraselüler TG2' yi aktive eder ve apoptoza direnci artırır. Bu sebeple hipoksik hücreler apoptoza direnç uygulayabilmek için daha fazla TG2 eksprese ederler.

Kanser progresyonu ile doku hasarı ve inflamatuvar süreçler arasında benzerlik vardır. Pek çok inflamatuvar olayda salgılanan sitokinlerin (TGF-beta, TGF-alfa, IL-6) etkisiyle de TG2 ekspresyonu artar (79). Kanser hücreleri immun sistem hücreleri tarafından

çevrelendiğinde açığa çıkan mediyatörler, kanser hücrelerinde de TG2 ekspresyonunu artırır ve tümörün ekstraselüler matrikse adezyonu, invazyonu ve metastaz yeteneği artar (80).

Transglutaminaz 2' nin ekstraselüler kısmı ekstraselüler matriksin stabilizasyonunda önemli rol alan fibronektine bağlanır. TG2-fibronektin kompleksi hücre yüzeyindeki ana adezyon reseptörleri olan integrinler ile etkileşir (özellikle de integrin $\beta 1$ (ITG $\beta 1$) ve $\beta 3$ (ITG $\beta 3$) ve integrin aracılıklı hücre adezyonu stimule olur (75). Integrinlerin papiller kanser odağında normal tiroid dokusuna göre anlamlı düzeyde daha fazla eksprese edildiği ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (90). Kitajiri S. ve ark. papiller tiroid karsinomlu 65 hastanın tiroidektomi materyalinde immunhistokimyasal metod ile integrin ekspresyonunu değerlendirmişler, tüm karsinomlarda ekspresyon saptarken, tirositlerin sadece birkaçında ekspresyon saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada lenf nodu metastaz boyutu >3 cm olanlarda integrin ekspresyonunun <3 cm olanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulunması, integrin ekspresyonunun tiroid kanserinde lenf nodu metastazının gelişmesinde önemli bir rol alıyor olabileceğini düşündürmüştür (91). İntegrin beta 2 (ITGB2)' de saptanan tek nukleotid polipeptid (SNP) polimorfizmleri (rs2070946) de papiller tiroid kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (92).

Erkeklerde nüks ve mortalite oranları daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve ekstratiroidal yumuşak doku invazyonu erkeklerde daha sık görülmüştür (29). Nüks için belirleyici faktörlerin tanı anında saptanması ile tedavi ve takip protokolleri şekillendirilebilir.

Her ne kadar sağkalım oranları çok yüksek olsa da, papiller mikrokarsinomların metastaz potansiyelinin ve yüksek oranda multisentrik olma özelliğinin akılda tutulması gerekir. Multisentrik papiller karsinomda total veya totale yakın tiroidektomi uygulandığında tüm odaklar ortadan kaldırıldığı için nüks ihtimali % 5' iken, lobektomi uygulanan hastalarda % 20'dir (27). Mikrokarsinomlarda da multifokalite, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet gibi faktörler kötü prognoz göstergeleridir. Bu sebeple tanı sırasında agresif seyredebilecek mikrokarsinomların belirlenmesi ve takibinin buna uygun yapılması gerekmektedir (28). Çalışmamıza mikrokarsinomlu vakalar dahil edilmemişti. Bu nedenle mikrokarsinomlu vakalarda da primer tümör ve varsa metastatik dokularda TG 2 boyanma skorunun değerlendirilmesi ve tümör histopatolojisi, metastaz yeteneği, multifokalite gibi prognostik faktörler ile ilişkisinin incelenmesi önemli klinik yararlar sağlayabilir.

Çalışmamızda, tam remisyona girmeyen 26 hastanın 19' u (% 73,0) TG2 skorlamasına göre yüksek risk grubunda idi. Uzak metastazlı 16 hastanın 10' una (%62,5) toplam takip süresi boyunca >600 mCi RAI tedavisi uygulanmıştı. Bu hastaların % 80' inde primer tümörlerin TG2 boyanma skoru ≥ 3 idi. Çalışma grubumuzdaki lenf nodu metastazlı 42 hastanın 35' inde (% 83,3) TG2 skoru ≥ 3 idi.

TG2 skorunun ATA risk sınıflaması ile uyumlu olup olmadığını değerlendirdiğimizde; TG2 skoruna göre yüksek risk grubunda olan toplam 43 hastanın 9' u (% 20,9) ATA' ya göre yüksek risk grubunda, 33' ü orta risk grubunda (% 76,7) ve sadece 1' i (% 2,3) düşük risk grubunda idi.

ATA 2015 kılavuzuna göre düşük risk grubunda olan 22 hastanın 21' i (%95.5) TG2 skoruna göre de düşük risk grubunda (skor <3) idi. ATA' ya göre yüksek risk grubundaki 16 hastanın 9' u (% 56.3) TG2 skoruna göre de yüksek risk grubundaydı. ATA' ya göre orta risk grubundaki 38 hastanın 33' ü (% 86.8) TG2 skoruna göre yüksek risk (skor ≥ 3) grubundaydı.

ATA risk düzeyine göre boyanma skorları kıyaslandığında düşük riskli olan olguların skorlarının orta ve yüksek riskli olan olguların skorlarından daha düşük olduğu saptandı. Buna karşılık orta ve yüksek riskli olgular arasında boyanma skorları bakımından farklılık saptanmadı. ATA risk sınıflamasında düşük risk ve yüksek risk grubundaki hastalar için izlenecek yol iyi tanımlanmış durumdadır. Orta risk grubundaki hastalarda ise eşlik eden peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu veya vasküler invazyon varsa, I-131 tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulumu varsa, agresif tümör histolojisi (silendirik hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi), klinik olarak büyük lenf nodu veya en büyük çapı <3 cm olan >5 patolojik lenf nodu varsa, primer tümör çapı 1-4 cm ve eşlik eden V600E BRAF mutasyonu varsa, multifokal papiller mikrokarsinomda ise tiroid dışına yayılım ve V600E BRAF mutasyonu varsa RAI önerilmektedir. Orta risk grubundaki hastalarda tedavi endikasyonlarının netleşmesi ve takip sürelerinin planlanmasında yol gösterici yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. ATA risk sınıflamasına göre düşük riskli olan hastalarda primer tümörde TG2 skorunun da düşük saptanması düşük riski destekleyen ek bir gösterge olabilir. Orta riskli hastalarda ise TG2 skorunun yüksek saptanması durumunda hastayı yüksek risk grubunda kabul etmek için bir destekleyici bulgu olabilir. Primer tümör TG2 boyanma skoru yüksek olan vakaların rezidüel hastalık ve rekürens açısından yakın takip edilmesi önerilebilir.

Tümörün histopatolojik alt tiplerine göre bakıldığında en sık klasik tip ve folliküler varyant papiller karsinom saptanmıştı. Folliküler varyant PTK' lu 36 vakanın 24' ü düşük risk grubunda, klasik tip PTK' lu 26 vakanın 3' ü düşük (% 11.6), 23' ü (% 88,4) yüksek risk grubunda idi. Kötü prognoz göstermesi beklenen solid varyant, silendirik ve diffüz sklerozan varyant alt histolojik tipe sahip hasta sayımız az idi, ancak tüm bu kötü histolojik alt tiplerde yüksek TG2 skoru saptandı. Enkapsüle folliküler varyant olarak tanımlanan 3 vakada ise TG2 skoru düşük idi.

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olduğu düşünülebilir ise de; en önemli hasta dahil etme kriteri diferansiye papiller tiroid kanseri nedeni ile >5 yıldır takip ediliyor olması idi. Takip süreleri metastazı olmayan vakalarda $95,1 \pm 26,4$ ay, lenf nodu metastazı olan vakalarda $113,7 \pm 34,4$ ay, uzak metastazlı vakalarda ise $120,7 \pm 44,2$ ay idi. Takip süresi daha kısa olan hastalar da dahil edilerek vaka sayısının artırıldığı bir çalışma planlanabilir.

Olguların % 61.8'inde (n=47) lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve bu vakaların 42' sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olan vakaların primer tümörlerinde TG2 boyanma şiddeti ve yüzdesinin lenf nodu metastazı olmayan veya sadece uzak metastazı olan vakalara göre yüksek olduğu, şiddet ve yüzde verileri ile elde edilen TG2 boyanma skorunun da anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuca göre primer tümörde TG2 boyanma skoru ≥ 3 saptanan hastaların, lenf nodu metastazı açısından daha ayrıntılı tetkik edilmesi önerilebilir.

Tiroid kapsül invazyonu, kapsül dışı yumuşak doku invazyonu, vasküler invazyon, tiroid içi yayılım, lenf nodu metastazı olan vakalarda TG2 skoru yüksek saptandı. Ancak uzak metastazı olan ve olmayan hastalar arasında TG2 skoru açısından fark saptanmadı. Çalışmamız, TG2 boyanma skoru ≥ 3 saptanan hastalarda, lenf nodu metastazı açısından daha ayrıntılı tetkik yapılmasını öngördürebilir.

Papiller tiroid kanserinde Transglutaminaz 2'nin patogeneze, progresyon, klinik parametreler ve tedavi seçenekleri üzerine olan etkileri farklı çalışmalarda da incelenebilir. TG2 ekspresyonu, siklik AMP ilişkili yolları aktive ederken, bir tümör supresör gen olan PTEN' i inaktive eder. Bu yolların invazyon, metastaz ve EMT 'de rol oynadığı bilinmektedir. Onkojenik sinyal yollarının aktivasyonu ile tümör hücrelerinde migrasyon, invazyon ve metastaz yeteneği artarken, apoptoz azalır. SiRNA aracılığıyla TG2 sentezinin azaltıldığı pankreatik kanser hücrelerinde invazyon ve metastaz yeteneğinin de azaldığı

gösterilmiştir. Bu mekanizmalar göz önüne alındığında ileride TG2 ekspresyonunu inhibe edecek tedavi mekanizmaları ile EMT, invazyon, metastaz ve ilaç direncinin önüne geçilebileceği düşünülebilir. Böylelikle hastaların, hastalıksız sağkalım süreleri uzatılabilir.

Tiroid ince iğne biyopsilerinde sitopatologların net ayrım yapamadığı ve önemi belirsiz atipi olarak yorumlanan vakalarda, folliküler neoplazide TG2 boyanmasının yol gösterip gösteremeyeceği önemli bir başka çalışma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle insidental olarak tiroid karsinomu saptanan ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olan vakalarda primer tümörde TG2 skorunun yüksek bulunması tamamlayıcı tiroidektomi ve lenf nodu metastazı açısından yakın takip yapılması için yol gösterici olabilir.



VII. SONUÇLAR

Bilgilerimize göre çalışmamız, primer papiller tiroid karsinom dokusu ve metastaz materyalinde TG2 boyamasının yapıldığı ilk çalışmadır. Özellikle TG2 boyanma skoru yüksek olan hastalarda artmış lenf nodu metastaz riskini göstermesi bakımından önemli sonuçlar elde edilmiştir. Tiroid dokusunda tümör dışı alanda TG2 boyanmasının saptanmaması, tümör dokusunda ise pozitif bulunması, lenf nodu metastazlı vakalarda daha yüksek şiddette pozitiflik göstermesi, TG2' nin papiller tiroid karsinomunda patogenez ve progresyonda önemli bir rol aldığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada TG2 boyanma skoru ve klasik tip olması, tiroid kapsül invazyonu varlığı, kapsül dışı yumuşak doku invazyonu varlığı, vasküler invazyon varlığı, tiroid içi yayılım, lenf nodu metastazı varlığı, ATA risk sınıflaması gibi klinikopatolojik özellikler arasında anlamlı bulguların saptanması, TG2' nin papiller tiroid karsinomunda infiltrasyon ve metastaz patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamıza 5 yıldan uzun süreli takip edilen, patoloji materyalleri İTF Patoloji AD'da incelenmiş olan ve tiroidektomi yapılmış (primer tümörün incelenmesi gerektiği için) vakalar dahil edildiği için, uzak metastazı olan vaka sayımız 30'a tamamlanamadı. Ayrıca vaka sayımızın az olması, TG2 boyanma skoru yüksekliğinin, PTK' da agresif klinikopatolojik özellik için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmesini kısıtlamaktadır. Çalışmamızın klinik pratikte yol gösterici olabilmesi için, daha büyük ve farklı populasyonlarda yapılacak PTK ve TG2 ilişkisini değerlendiren çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type 1992-2006. *Thyroid* 2011;21(2):125-134.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7-30.
3. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2): 414-424.
4. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid cancer epidemic screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1765.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statics Review, 1975-2012; updated 2015.
6. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008; 14:764.
7. XU B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic features of fatal non-anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Thyroid* 2016; 26(11):1588-1597.
8. Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angelotti G, Pasano F, Salvatore M, et al. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 2014; 29:161-174.
9. Orlov S, Orlov D, Shayttag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2009; 31:782-788.
10. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5307.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
12. Schneider AB, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors, *Werner and Ingbar's the Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2000.P.878-86.
13. Gimm O. Thyroid Cancer, mini-review. *Cancer Lett* 2001;163(2):143-156.
14. Sherman S.I. Thyroid Carcinoma (Seminar) *Lancet* 2003; 361:510-11.
15. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe C, Kohler B, Pineros M, et al. Cancer incidence in five continents.2013; Vol X. Lyon: IARC.
16. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998; 338:297-306.

17. (Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statics Review, 1975-2012; updated 2015.
18. Schneider AB, Sarne DH. Long term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1:82.
19. Davis L, Morris LG, Haymart M, Chen AY, Goldenberg D, Morris j, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American Collage of Endocrinology Disease state clinical review: the increasing incidence of thryoid cancer. *Endocr Pract.*2015;21(6):686-96.
20. Kim TS, Asato R, Akamizu TA rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol Suppl.*2007;557:55.
21. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The sonographic features of papillary thyroid carcinomas: pictorial assay. *Ultrasound Q*, 2005;21:39-45.
22. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:276.
23. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop LA, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016;124(3):181.
24. Lastra RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: a cytopathologist's perspective. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122:484–503.
25. Pelizzo MR, Boschini IM, Toniato A, Piotta A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 1144-1148.
26. Roti E, Degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and metaanalysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159: 659–673.
27. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, Petric R. Extent of thyroidectomy and lymphadenectomy in 254 patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:920–928.
28. Perace EN, Braverman LE. Papillary tyhroid microcarcinoma Outcomes and Implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8): 3710-3712.
29. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.*AM L Med* 1994; 97:418.
30. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US. *Cancer* 1998; 83:2638.
31. Biscoff LA, Curry J, Ahmed I, Pribitkin E, Miller JL. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differantiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract* 2013;19(6):995.

32. Sakoda LC, Horn-Ross PL. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay Area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:51-7.
33. Candanedo-Gonzalez FA, Gamboa-Dominguez A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses* 2007; 69:209-13.
34. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050.
35. Gellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1,5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3713.
36. Paccini F, DeGroot LJ: Thyroid Neoplasia. In: DeGroot LJ., Jameson JL., editors, 2001.p.1541-1566
37. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in Pn0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131:249-256.
38. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid* 2012; 22:1144.
39. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144:1070–1077.
40. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2370-2375.
41. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JB, et al. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5723-5729.
42. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables *Clin Oncol* 2010; 22:395-404.
43. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34: 1626.

44. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 2892-2899.
45. Aderian AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. Am J Surg Pathol. 2006;30:216.
46. Rahman MA, Salajegheh A, Smith RA, Lam A. BRAF Mutation: A Key Player in Molecular Biology of Cancer. Experimental and Molecular Pathology 2013; 95:336-342.
47. Liu D, Liu Z, Condouris S, Xing M. BRAF V600E Maintains Proliferation, Transformation, and Tumorigenicity of BRAF-Mutant Papillary Thyroid Cancer Cells. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2264-2271.
48. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22: 955-69.
49. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D. The RET/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1170.
50. Bullock M, Ren Y, O'Neill C. Tert promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. Clin Endocrinol 2016; 86:283-90.
51. Kjellman P, Lagercrantz S, Höög A. Gain of 1q and loss of 9q21.3-q32 are associated with a less favorable prognosis in papillary thyroid carcinoma. Genes Chromosomes Cancer. 2001;32:43-9.
52. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. N Engl J Med 2005; 352:2406.
53. Motosugi U, Murata S, Nagata K, Yasuda M, Shimizu M. Thyroid papillary carcinoma with micropapillary and hobnail growth pattern: a histological variant with intermediate malignancy. Thyroid 2009;19(5):535-7.
54. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. Thyroid 2004; 14:207-215.
55. 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.
56. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19:1167-1214.
57. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97: 418-428.

58. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010; 20:1341–1349.
59. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:441–446.
60. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107:1255–1264.
61. Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, LiVolsi VA. Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinicopathologic study. *Endocr Pract* 2010; 16:952–959.
62. Melo M, Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E754-E765.
63. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas *Ann Surg Oncol* 2007;14: 3210-3215.
64. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124:958-64.
65. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. Is There a Minimum Number of Thyroidectomies a Surgeon Should Perform to Optimize Patient Outcomes?. *Ann Surg* 2016; 265:402-7.
66. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Deneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. p.165-168.
67. Bryan RH, Erik KA, Keith CB ,Gerard MD, Susan JM, Yuri EN, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Guideline, *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
68. Samka AM, Lea J, Alshehri B, Straus S, Tsang RW, Brierley JD et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol* 2008; 68:610-7.
69. Giovanella L, Ceriani L, Suriano S, Ghelfo A, Maffioli M. Thyroglobulin measurement before rhTSHaided 131I ablation in detecting metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin*

- Endocrinol (Oxf) 2008; 69:659–663.) (Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. Clin Nucl Med 2013; 38:18–24.
70. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1440–1445.
 71. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer—is there a need for radioactive iodine therapy? Surgery 2012; 152:1096–1105.
 72. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer : a metanalysis involving 3947 patients J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:2754.
 73. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, et al. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:6010.
 74. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5047.
 75. Akimov SS, Krylov D, Fleischman LF, Belkin AM. Tissue transglutaminase is an integrinbinding adhesion coreceptor for fibronectin. J Cell Biol. 2000; 148:825-838.
 76. Mishra S, Murphy LJ. Tissue transglutaminase has intrinsic kinase activity: identification of transglutaminase 2 as an insulin-like growth factor-binding protein-3 kinase. J Biol Chem 2004; 279:23863–8.
 77. Begg GE, Carrington L, Stokes PH, Matthews JM, Wouters MA, Husain A, et al. Mechanism of allosteric regulation of transglutaminase 2 by GTP. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103:19683–19688.
 78. Mangala LS, Fok JY, Zorrilla-Calancha IR, Verma A, Mehta K. Tissue transglutaminase expression promotes cell attachment, invasion and survival in breast cancer cells. Oncogene 2007; 26:2459–70.
 79. Quan G, Choi JY, Lee DS, Lee SC. TGF-beta1 upregulates transglutaminase 2 and fibronectin in dermal fibroblasts: a possible mechanism for the stabilization of tissue inflammation. Arch Dermatol Res 2005; 297:84-90.
 80. Grivennikov S, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010; 140:883–99.

81. Shao M, Cao L, Shen C, Satpathy M, Chelladurai B, Bigsby RM, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and ovarian tumor progression induced by tissue transglutaminase. *Cancer Res.* 2009; 69:9192–9201.
82. Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Maitra A, Adsay NV, Shen-Ong GL, Berg K, et al. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Res* 2003; 63:8614–22.)
83. Miyoshi N, Ishii H, Mimori K, Tanaka F, Hitora T, Tei M, et al. TGM2 is a novel marker for prognosis and therapeutic target in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:967-972.
84. Choi CM, Jang SJ, Park SY, Choi YB, Jeong JH, Kim DS, et al. HR Korean Thoracic Oncology Research Group (KTORG) Kim SY, Hong KM. Transglutaminase 2 as an independent prognostic marker for survival of patients with non-adenocarcinoma subtype of non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2011; 10:119.
85. Erdem S, Yegen G, Telci D, Yildiz I, Tefik T, Issever H, et al. The increased transglutaminase 2 expression levels during initial tumorigenesis predict increased risk of metastasis and decreased disease-free and cancer-specific survivals in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015; 33:1553–60.
86. Mehta K, Fok J, Miller FR, Koul D, Sahin A. Prognostic significance of tissue transglutaminase in drug resistant and metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8068–76.
87. Fok JY, Ekmekcioglu S, Mehta K. Implications of tissue transglutaminase expression in malignant melanoma. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:1493–503.
88. Verma A, Mehta K. Tissue transglutaminase-mediated chemoresistance in cancer cells. *Drug Resist Updat* 2007; 10:144–51.
89. Satpathy M, Cao L, Pincheira R, Emerson R, Bigsby R, Nakshatri H, et al. Enhanced peritoneal ovarian tumor dissemination by tissue transglutaminase. *Cancer Res* 2007; 67:7194–202.
90. Ensinger C, Obrist P, Bacher-Stier C, Mikuz G, Moncayo R, Riccabona G. Beta 1-integrin expression in papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res.* 1998 Jan-Feb;18(1A):33-40.
91. Kitajiri S, Hosaka N, Hiraumi H, Tomoko Hirose T, Ikehara S. Increased expression of integrin β -4 in papillary thyroid carcinoma with gross lymph node metastasis. *Pathology International* 2002; 52: 438–441
92. Eun YG, Kim SK, Chung J, Kwon KH. Association study of integrins beta 1 and beta 2 gene polymorphism and papillary thyroid cancer. *The American Journal of Surgery*, Vol 205, No 6, 631-635

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Yağmur OKAY

yagmurgoksoy@gmail.com | Çapa - Fatih, İstanbul

EĞİTİM

2014 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları

2007 – 2013 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Tıp Doktorluğu (Dönem birinciliği ile mezuniyet)

2003 – 2007 Adem Tolunay Anadolu Lisesi, İngilizce (Antalya)

(Dönem ikinciliği ile mezuniyet)

1996 – 2003 Özel Antalya Lisesi İlköğretim Okulu (Antalya)

İŞ DENEYİMİ

2014 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2017 – 2018 Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi

Diferansiye Papiller Tiroid Kanserlerinde Metastaz Riski, Nüks ve Sağkalımı Belirlemede Transglutaminaz 2 Ekspresyonunun Rolü

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Kubat Üzüm

Destek: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Koordinasyon Birimi (Proje numarası: TTU-2018-28047)

YAYINLAR

Mirioglu S, Caliskan Y, Goksoy Y, Gulcicek S, Ozluk Y, Sarihan I, Seyahi N, Kilicaslan I, Turkmen A, Sever MS. Recurrent and de novo glomerulonephritis following renal transplantation: Higher rates of rejection and lower graft survival. Int Urol Nephrol 2017; 49(12): 2265-72. doi: 10.1007/s11255-017-1719-3. Epub 2017 Oct 16

ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN POSTER BİLDİRİLERİ

Caliskan Y, Gulcicek S, Goksoy Y, Mirioglu S, Sarihan I, Demir E, Seyahi N, Altiparmak MR, Sever MS. “Recurrent glomerular diseases and allograft rejection”, 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna/Austria, May 21-24, 2016. Nephrol Dial Transplant 2016; 31 (suppl 1): i570-1 (Poster).

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum tarihi/yeri

19.01.1990 /Antalya