

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı



**Tiroid Papiller Mikrokarsinomlarında Metastaz
Potansiyelini Öngörmede CD73, CD147 ve Osteopontin
İmmünohistokimyasal İncelemelerinin Yeri**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Irmak URLA GÜNDÜZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülçin YEGEN

İSTANBUL

2019

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

**Tiroid Papiller Mikrokarsinomlarında Metastaz
Potansiyelini Öngörmede CD73, CD147 ve Osteopontin
İmmünohistokimyasal İncelemelerinin Yeri**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Irmak URLA GÜNDÜZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülçin YEGEN

İSTANBUL
2019

**Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinasyon
birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 33985)**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tüm deneyimlerini benimle paylaşan, üzerimde emeği olan, emekli olmuş hocalarım ve doçent ablalarım dahil olmak üzere, tüm hocalarıma ve uzmanıma,

Tez sürecimde yol gösterici tavrı ile tüm desteğini her zaman yanımda hissedebildiğim, dar zamanlarında bile yardımlarını esirgemeyen, mesleki olarak ve insan olarak örnek duruşa sahip tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Gülçin Yegen'e,

Tez sürecinde ve asistanlık eğitimim boyunca, desteğini esirgemeyen, tüm samimiyetiyle her zaman yardım etmeye hazır Sn. Prof. Dr. Yasemin Özlük'e,

Gerek tez sürecinde, gerekse asistanlığım boyunca, her türlü sorunda fikirleri ile destek olan ve yardıma koşan Sn. Uz. Dr. Hüseyin Karatay, Sn. Uz. Dr. Doğuş Görgün ve Sn. Dr. Ecem Sünnetçioğlu'na,

Teknik çalışmalardaki yardımlarından ötürü Sn. Mehmet Ali Doğan, Sn. Jülide Hocaoglu ve Sn. Derya Şahin'e,

Arşiv çalışmalarındaki katkılarından ötürü Sn. Balabey Kalaçay'a,

Asistanlık sürecinin en keyifli kısmını oluşturan, her zaman desteklemeye hazır, tüm tecrübesini aktarmaktan çekinmeyen bütün asistan arkadaşlarıma,

Eğitim ve mesleki yaşantım boyunca maddi ve manevi her türlü desteği hiç çekinmeden veren, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım annem ve canım babama,

Varlığı ile bana güç veren, her zaman yanımda olan, fikirlerine ve görüşlerine her zaman güvendiğim canım eşim Mehmet Gündüz'e teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
RESİM LİSTESİ	x
BÖLÜM I	1
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	3
BÖLÜM II.....	5
I. GİRİŞ	5
II. GENEL BİLGİLER.....	6
TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU	6
A. Epidemiyoloji	6
B. Risk Faktörleri ve Genetik Yatkınlık.....	6
C.Lokalizasyon, Klinik Özellikler ve Görüntüleme Bulguları	7
D. Makroskopik Özellikler.....	8
E. Tiroid Tümörleri Sınıflaması, Papiller Karsinom Varyantları ve NIFT-P	9
E.1. Klasik Tip	11
E.2. Papiller Mikrokarsinom	17
E.3. Enkapsüle Varyant.....	17
E.4. Foliküler Varyant.....	18
E.5. Diffüz Sklerozan Varyant... ..	19
E.6.Tall Cell Varyant	20
E.7. Kolumnar Hücreli Varyant	21
E.8.Kribriorm-Morüler Varyant.....	22

E.9. Hobnail Varyant.....	22
E.10. Fibromatosis/Fasiitis Benzeri Stroma İçeren Papiller Tiroid Karsinomu.....	23
E.11. Solid/Trabeküler Varyant	24
E.12 Onkositik Varyant.....	24
E.13. İğsi Hücreli Varyant.....	25
E.14. Berrak Hücreli Varyant.....	25
E.15. Warthin Benzeri Varyant	26
E.16. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Taşıyan İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmı (NIFT-P)	27
F. Genetik Profil	28
G. Prognostik Faktörler ve Lenf Nodu Metastazının Prognoz Üzerindeki Önemi	29
H. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler ile İlgili Bilgiler.....	32
H.1. CD73	32
H.2. CD147	33
H.3. Osteopontin	33
BÖLÜM III	36
GEREÇ VE YÖNTEM	36
I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması	36
II. Olguların Histomorfolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi	36
III. Doku Microarray Yöntemi İçin Blokların Hazırlanması	38
IV. İmmünohistokimyasal Yöntem	38
IV.A. CD73 ile immünohistokimyasal boyama	39
IV.B. CD147 ile immünohistokimyasal boyama	39
IV.C. Osteopontin ile immünohistokimyasal boyama	39
V. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	40
V.A. CD73.....	40
V.B. CD147.....	40

V.C. Osteopontin.....	41
VI. İstatiksel Değerlendirme	41
BÖLÜM IV	42
BULGULAR	42
I. Demografik Özellikler	42
II. Histomorfolojik Özellikler	45
III. İmmünohistokimyasal İnceleme Bulguları	49
III.A. CD73	49
III.B. CD147.....	53
III.C. Osteopontin.....	57
BÖLÜM V.....	61
TARTIŞMA	61
BÖLÜM VI.....	69
SONUÇLAR	69
BÖLÜM VII.....	70
KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ	82

KISALTMALAR

PTK: Papiller Tiroid Karsinomu

PTMK: Papiller Tiroid Mikrokarsinomu

OPN: Osteopontin

İHK: İmmünohistokimya

LNmet: Lenf nodu metastazı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

AJCC: American Joint of Cancer Committee on Cancer

ATA: American Thyroid Association

H&E: Hematoksilen Eozin

Kİ: Kapsül invazyonu

MAPK: Mitogen activated protein kinase

PI3K: Phosphoinositide 3 Kinase

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2017 DSÖ Tiroid Tümörleri Sınıflaması	9
Tablo 2: 2017 DSÖ Papiller Tiroid Karsinomu varyantları	11
Tablo 3: Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler ve değerlendirme kriterleri ...	37
Tablo 4: Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgile	40
Tablo 5: Demografik özellikler	44
Tablo 6: Demografik özelliklere ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler	45
Tablo 7: Histopatolojik özellikler.....	48
Tablo 8: Histopatolojik parametrelere ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	48
Tablo 9: CD73 immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	52
Tablo 10: CD73 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri	53
Tablo 11: CD147 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri	56
Tablo 12: OPN immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	59
Tablo 13: OPN immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri	60

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Vakaların histolojik alt tiplere göre dağılımı.....	46
---	----



RESİM LİSTESİ

Resim 1: Klasik tipte PTK A. HE x100, B. HE x200.....	13
Resim 2: Psammomatöz kalsifikasyonlar, HE x100	13
Resim 3: Nükleer irileşme. Tümör nükleuslarında, çevredeki normal tiroid epiteline göre belirgin büyüme görülüyor (Beyaz ok: Çevredeki normal tiroid, siyah ok: PTK alanı), HE x200	14
Resim 4: Tümör hücrelerinde kalabalıklaşma ve üst üste binme, membran düzensizlikleri ve nükleer yarıklanmalar(siyah ok), nükleuslarda buzlu cam görünümü HE x400.....	15
Resim 5: Nükleer psödoinklüzyonlar (siyah ok), HE x400.....	16
Resim 6: Enkapsüle varyant PTK (siyah ok: Kalın, fibröz kapsül), HE x100	18
Resim 7: Foliküler varyant PTK, HE x200	19
Resim 8: Diffüz sklerozan varyant PTK, skuamöz metaplazi alanları ve psammom izleniyor, HE x100.....	20
Resim 9: Tall cell varyant PTK, HE x400.....	21
Resim 10: Kolumnar hücreli varyant PTK, HE x400.....	22
Resim 11: Hobnail varyant PTK, A.HE x200, B. HE x400	23
Resim 12: Solid/trabeküler varyant PTK, HE x400	24
Resim 13: Onkositik varyant PTK A. HE x200, B. HE x400	25
Resim 14: Berrak hücreli varyant PTK A. HE x200, B. HE x400	26
Resim 15: Warthin benzeri varyant PTK A. HE x100, B. HE x200	26
Resim 16: NIFT-P A. HE x20, B. HE x100	28
Resim 17: Sınır özellikleri A. Ekspansif sınır HE x40 B. İnfiltratif sınır HE x40.....	37
Resim 18: Kapsül invazyonu HE x20.....	37
Resim 19: Doku microarray yöntemi	38
Resim 20: CD73 boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 apikal boyanma, X400 B. Skor 2 apikal boyanma, X400 C. Skor 3 apikal boyanma, X400 D. Skor 3 membranöz boyanma, X400.....	49
Resim 21: CD147 boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 sitoplazmik boyanma, X400 B. Skor 2 sitoplazmik boyanma, X400 C. Skor 3 sitoplazmik boyanma, X400 D. Skor 1 membranöz boyanma, X400	54
Resim 22: OPN boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 sitoplazmik boyanma, X400 B. Skor 2 sitoplazmik boyanma, X400 C. Skor 3 sitoplazmik boyanma, X400 D. Kronik lenfositik tiroidit komşuluğundaki onkositik metaplazi olanında tiroid epiteline boyanma, X400	57

BÖLÜM I

I. ÖZET

Amaç: Papiller tiroid mikrokarsinomları, iyi prgnoza sahip olmalarına rağmen, değişken oranlarda lenf nodu metastazı yapabilmektedir. Lenf nodu metastazı, rekürrensi öngörmeye en iyi göstergelerden biridir. CD73, CD147 ve Osteopontin (OPN) antikorlarının, malign tümörlerde, lenf nodu metastazı, ileri evre, düşük sağkalım süreleri gibi kötü prognostik durumlarda artmış ekspresyon sergiledikleri bilinmektedir. Çalışmamızda, tiroid papiller mikrokarsinomlarında immünohistokimyasal olarak, CD73, CD147 ve OPN ekspresyon durumunun lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmaktadır. Ayrıca yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör sınır özellikleri, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon gibi bazı histomorfolojik ve demografik bulguların metastaz ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Gereç ve yöntem: 2006-2019 yılları arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, 18 yaşından büyük, unisentrik, 5 mm'den büyük 248 adet papiller mikrokarsinom vakasına ait preparatlardan uygun tümör alanları seçildi ve parafin bloklardan doku microarray (DMA) yöntemi kullanılarak yeni parafin bloklar oluşturuldu. DMA bloklarından alınan kesitlerde C73, CD147 ve OPN antikorları ile immünohistokimyasal incelemeler gerçekleştirildi ve daha sonra bu antikorlara ait ekspresyonlar boyanma yaygınlığı ve şiddetine göre skorlandı. Ayrıca CD73 ve OPN için, boyanma yaygınlığı ve şiddetine ait skorların çarpımı ile elde edilen H-skoru belirlendi. Genel Cerrahi, Endokrinoloji ve Nükleer Tıp kliniklerinden 248 hasta için son dönem takip bilgileri elde edildi ve lenf nodu ve/veya uzak metastazı olan ve olmayan vakalar belirlendi. Ayrıca patoloji arşiv sistemindeki patoloji raporlarından, 248 vakaya ait histomorfolojik bulgular kaydedildi.

Bulgular: Çalışma grubundaki 248 vakadan 20'sinde (%8,1) lenf nodu metastazı, 2'sinde (%0,08) uzak metastaz (mediastinal lenf nodu) mevcuttu. Lenf nodu metastazı bulunan vakaların 18'i klasik tip, 1'i Warthin benzeri varyant, 1'i diffüz sklerozan varyanttı. Uzak metastaz olan 2 olgu klasik tipti. Lenf nodu metastazı, klasik tipte, erkeklerde, 50 yaşından küçüklerde, tümör çapı 7 mm'den büyük olanlarda, lenfatik invazyon bulunanlarda ve infiltratif sınırlı tümörlerde anlamlı şekilde daha fazla görülmekteydi. Kapsüllü tümörlerde invazyon varlığı ve perinöral invazyon bulunması, lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmadı. NİFT-P kriterlerini karşılayan tümörlerin hiç birinde lenf nodu metastazı yoktu. İmmünohistokimyasal değerlendirmelerde, CD73 ile apikal ve nadiren membranöz boyanma gözlemlendi. Tümör

hücrelerinde %80'den yaygın boyanma gösterenlerde, skor 3 şiddetinde boyananlarda veya H-skoru 190'dan fazla olanlarda, lenf nodu metastazının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü tespit edildi. Ayrıca skor 3 şiddetinde boyanan bazı vakalarda, tiroide daha önce literatürde değinilmemiş olan membranöz boyanma paterni gözlemlendi. Membranöz boyanma izlenen vakalarda lenf nodu metastazı oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. CD147 immünohistokimyasal incelemesi ile sitoplazmik ve membranöz boyanma izlendi. Lenf nodu metastazı ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı tespit edildi. OPN immünohistokimyasal incelemesi ile sitoplazmik boyanma gözlemlendi. Tümör hücrelerinde %50'den yaygın boyanma gösterenlerde, skor 2 ve 3 şiddetinde boyananlarda veya H-skoru 100'den fazla olanlarda, lenf nodu metastazının anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Klasik tip tanı, 50 yaşından genç ve erkek hastalarda, tümör çapı 7 mm'den fazla olanlarda, lenfatik invazyon bulunan ve infiltratif sınırlı vakalarda lenf nodu metastazı oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi. CD73 ve OPN immünohistokimyasal incelemelerinin, yaygın ve şiddetli ekspresyon izlendiği durumlarda, daha yüksek olasılıkla lenf nodu metastazı olabileceği tespit edildi. CD73'te apikal boyanmaya eşlik eden membranöz boyanmanın, artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterildi. CD147'nin lenf nodu metastazını öngörmede yeri olmadığı gözlemlendi.

II. ABSTRACT

Aim: Papillary thyroid microcarcinomas, which generally has favourable disease outcome, can metastasise to lymph nodes occasionally. Lymph node metastasis is one of the best indicators for disease recurrence. Increased expression of CD73, CD147 and Osteopontin (OPN) antibodies have been shown to be related with the adverse prognostic factors in malignant tumors, such as lymph node metastasis, advanced tumor stage and decreased survival. Our purpose is to define the association between the immunohistochemical expression of CD73, CD147 and OPN antibodies and presence of lymph node and/or distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. Further we examine the relevance of lymph node metastasis with age, sex, tumor diameter, tumor border features, lymphatic, vascular and perineural invasion.

Materials and methods: Two hundred forty eight papillary thyroid microcarcinoma cases, which were older than 18 years old, had unicentric and larger than 5 mm tumors and diagnosed between 2006-2019 at Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pathology, were selected. The proper fields of each tumor were signed on the slides and new paraffin blocks were created from the original blocks through using tissue microarray (TMA) process. Immunohistochemistry assays for CD73, CD147 and OPN antibodies performed on new slides, which were prepared from TMA blocks. Further we evaluated and scored immunohistochemical expressions according to the extensity and intensity of expressions and defined H-score which was calculated by multiplying the extensity and intensity scores. Prognosis data for each case was achieved from General Surgery, Endocrinology and Nuclear Medicine departments, thereby the cases with or without lymph node and/or distant metastasis were defined. Additionally, histomorphological parameters of the cases were noted from the pathology reports.

Results: There were 20 (8,1%) lymph node metastasis and 2 (0,08%) distant metastasis (mediastinal lymph node) among 248 cases. Eighteen of cases, which had lymph node metastasis, were classical type, 1 case was Warthin-like variant and 1 case was diffuse sclerosing variant. Two cases with distant metastasis were classical type. Lymph node metastasis were significantly more frequent in classical type, males, older than 50 years, tumors that is larger than 7 mm, tumors with lymphatic invasion and infiltrative borders. Capsule invasion or perineural invasion were not relevant with lymph node metastasis. Tumors that fulfilled the criteria of NIFT-P, hadn't got any lymph node metastasis. In

immunohistochemistry evaluation, CD73 showed apical and rarely membraneous expression. The expression in $\geq 80\%$ of tumor cells or intensity score 3 or H-score ≥ 190 , were found relevant with lymph node metastasis. Some of the cases with intensity score 3 revealed membraneous staining pattern, which was not mentioned before, for thyroid tumors. Furthermore, lymph node metastasis is significantly more frequent in cases with membraneous staining. CD147 showed cytoplasmic and membraneous staining. Intensity and/or extensity score of CD147 expression was not correlated with metastasis. OPN showed cytoplasmic staining. The expression in $\geq 50\%$ of tumor cells or intensity score 2 and 3 or H-score ≥ 100 were found relevant with lymph node metastasis.

Conclusion: Lymph node metastasis was significantly more frequent in patients older than 50 years, males, tumors that are larger than 7 mm or tumors that have lymphatic invasion and infiltrative borders. When the expression of CD73 and OPN immunohistochemistry were extensive and severe, lymph node metastasis was observed significantly more frequently. Besides, membraneous expression of CD73 was significantly relevant with lymph node metastasis. Expression of CD147 was not correlated with metastasis. It has showed that CD147 expression hasn't got any significance with lymph node metastasis.

BÖLÜM II

I. GİRİŞ

Tiroid kanserleri en sık endokrin organ maligniteleri olup, tüm dünyada yeni tanı kanser vakalarının %1,7'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda insidansı erkeklerden 3 kat kadar daha fazladır. İnsidans, dünya genelinde değişmekle beraber, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksektir¹. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini papiller karsinomlar oluşturmaktadırlar².

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında tiroid papiller karsinomun pek çok alt tipi tanımlanmıştır. Bunların çoğunluğu morfolojik farklılıklar nedeniyle birbirlerinden ayrılmaktadır. Bu varyantlardan biri olan papiller mikrokarsinom ise 1 cm veya daha küçük boyutlu papiller karsinomları içine almakta olup, bunun dışında tüm özellikleri diğer papiller karsinom varyantları ile benzerlik gösterebilir³.

Papiller mikrokarsinomların prognozu genel olarak iyi olmakla beraber, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve lokorejyonel rekürrens yapabildiği bildirilmiştir^{4,5}. Lenf nodu metastazı sıklığına ilişkin, literatürde farklı oranlar bildirilmekte olup, %20-69,5 arasında değişmektedir⁶⁻¹¹. Lenf nodu metastazı varlığı, rekürrens ve uzak metastaz için bir gösterge niteliğindedir⁵.

Literatürde yapılmış çok sayıda çalışmada, CD73, CD147 ve Osteopontin (OPN) antikorlarının, farklı pek çok malign tümörde, lenf nodu metastazı da dahil olmak üzere çeşitli olumsuz prognostik parametrelerle ilişkili olduğu bildirilmektedir¹²⁻²².

Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak CD73, CD147 ve OPN antikorlarının ekspresyon durumunun, PTMK'larda lenf nodu ve/veya uzak metastaz ile ilişkisinin belirlenmesi ve bir korelasyon vasa bunun ortaya konması amaçlanmaktadır. Ek olarak yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör sınır özellikleri, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon gibi bazı histomorfolojik ve demografik verilerle metastaz durumu arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

TIROID PAPİLLER KARSİNOMU

A.Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri en sık endokrin organ maligniteleri olup, tüm dünyada yeni tanı kanser vakalarının %1,7'sini oluşturmaktadır¹. Ortalama yıllık insidansı, 2008-2012 yılları arasında, 100.000 kişilik popülasyonda 13,5 vakadır²³. İnsidans, dünya genelinde ülkeden ülkeye değişmekle beraber, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksektir¹. Tanı anındaki median hasta yaşı 50 olup, hastaların %91'i 20-74 yaş aralığında tanı almaktadır²⁴. Kadınlardaki insidansı, erkeklerden 3 kat fazladır³.

Tiroid kansinomlarının yaklaşık %80'ini, papiller kansinomlar oluştururlar². Papiller mikrokarsinomların, tiroid papiller kansinomları arasındaki sıklığı ise çeşitli yayınlarda %38,5-49 arasında değişmektedir^{11,25-27}. Otopsi serilerinde sık görülmekte olup, Harach ve ark.nın 101 vakalık otopsi serisinde 40 vakada mikrokarsinom tespit edilmiştir²⁸.

Tiroid kanserinin insidansı, son üç dekada 2,9 kata varacak şekilde belirgin artış göstermektedir. Bu artışta neredeyse tümüyle papiller tiroid kansinomu rol oynamakta, diğer tiroid tümörlerine ait oranlarda belirgin değişiklik görülmemektedir. Mikrokarsinomlar, artıştan sorumlu vakaların %49'unu oluşturmaktadır²⁵. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniklerinin ve ince iğne aspirasyon yönteminin daha yaygın kullanılmasının, bu insidans artışında yeri olduğu düşünülmektedir^{23,29,30}. Bunun yanında foliküler varyant papiller kansinomlarının daha iyi tanınıyor olması, insidans artışına sebep olan bir diğer faktör olarak yorumlanmaktadır³¹. İnsidans artışına rağmen mortalitede değişme gözlenmemiştir ve 5 yıllık sağ kalım %97'dir²⁴.

B.Risk Faktörleri ve Genetik Yatkınlık

İyonizan radyasyon, papiller kansinom için major risk faktörüdür. Çocukluk çağında ve radyasyon dozu ile doğru orantılı olarak risk artmaktadır³². Radyasyon ilişkili tiroid kanserlerinde en sık görülen tip papiller kansinomdur³³. Bunun dışında risk faktörü olarak öne sürülmüş olan obezite, diyabet, artmış iyot tüketimi gibi durumlar henüz tümüyle açıklığa kavuşmuş değildir³⁴.

Papiller kansinomların yaklaşık %5'i familyal özellikte olup iki şekilde görülebilir: (1) bilinen bir herediter multi-kanser sendromunun bir komponenti olarak veya (2) familyal

özellikte olup hereditör bir kanser sendromu eşlik etmeksizin ortaya çıkan izole tiroid karsinomları olarak. İlk grupta yer alan ve papiller tiroid karsinomu ile ilişkisi en iyi tanımlanmış olan sendrom Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)'tir. APC genindeki germline mutasyon sonucu ortaya çıkan ve otozomal dominant kalıtıma sahip olan bu sendromda kolonda çok sayıda adenomatöz polip, kolon kanseri ve çok sayıda ekstrakolonik tümör görülebilir³¹. Bunun yanında yaklaşık %1-2 hastada başta papiller karsinom kribriiform-morüler varyant olmak üzere tiroid tümörleri gelişebilmektedir. PTK ile ilişkili olan diğer hereditör kanser sendromları arasında Werner Sendromu ve Carney Kompleksi yer almaktadır. İkinci grup, non-sendromik familial tiroid kanseri (familial non-medüller tiroid karsinomu) olarak adlandırılmakta olup, ailede tiroid kanseri öyküsü bulunan ve bilinen hereditör bir kanser sendromu olmayan bireylerde görülür. Bu hasta grubunda multisentrisite ve benign nodülden malignite gelişimi gözlenebilir³.

C. Lokalizasyon, Klinik Özellikler ve Görüntüleme Bulguları

Papiller tiroid kanseri, herhangi bir tiroid lobunda veya isthmusta görülebildiği gibi, struma ovarii veya tiroglossal duktus kistlerinde olduğu gibi ektopik yerleşimli bir tiroid dokusunda da görülebilir³.

Genellikle ağrısız, asemptomatik tiroid kitlesi olarak bulgu verir ve bazen bölgesel lenf nodlarında büyüme de eşlik edebilir³⁵. Mikrokarsinomlar sıklıkla palpe edilemez ve klinik olarak bulgu vermez ancak, bazen palpabl servikal lenfadenopatilerle prezente olabilir⁶. Sıklıkla benign hastalıklar nedeniyle yapılan tiroidektomilerde veya otopsilerde insidental olarak tanı alabilmektedir^{28,36}. Günümüzde görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile tanı alma sıklıkları artmıştır. Mikrokarsinomlar iyi klinik gidişe sahip tümörler olarak bilinmektedir ancak servikal lenf nodlarına metastaz yaptığı gösterilmiştir³⁷. Mikrokarsinomlarda servikal lenf nodu metastazı nadir bir durum olmayıp, literatürde mevcut pek çok seride %20-50 vakada görülebildiği bildirilmiştir^{7,8,38-41}.

Papiller tiroid karsinomları, tiroid sintigrafisinde nadiren sıcak (hiperfonksiyone) nodül olarak görülse de, tipik olarak soğuk (hipofonksiyone) nodül olarak gözlenir^{40,42}. Tiroid fonksiyon testleri çoğu vakada normaldir³.

Ultrason incelemesi PTK için önemli bir yöntemdir. Ultrasonografik özellikler, belirsiz veya düzensiz sınır, hipoeoik veya izoeoik solid nodül, mikrokalsifikasyonlar, disorganize

internal vaskülarite olarak özetlenebilir⁴³. Ultrason bulguları, ince iğne aspirasyon biyopsisinde rehber olarak paha biçilemez bir öneme sahiptir. BT, MRI, PET-BT gibi diğer görüntüleme yöntemleri ise substernal kitle varlığında, rekürren tümörü saptamada, ekstratiroidal yayılım genişliğini değerlendirmede ihtiyaç duyulabilecek yöntemlerdir^{44,45}.

D. Makroskopik Özellikler

PTK, sınırları belirsiz, invaziv, sert kıvamlı, beyaz renkte kesit yüzeyine sahip tümörlerdir. Bazıları iyi sınırlı ya da kapsüllü yapıya sahip olabilir. Kalsifikasyon belirgin olarak izlenebilir⁴⁶. Soliter ya da multisentrik olabilir. PTK'da tümör nekrozu alışıldık bir durum değildir. İnce iğne aspirasyon öyküsü bulunmayan bir vakada bu bulgunun tespit edilmesi, alternatif tanıları ya da daha agresif bir komponentin (az diferansiye veya andiferansiye tiroid karsinomu) eşlik ettiğini akla getirmelidir³.

E. Tiroid Tümörleri Sınıflaması, Papiller Karsinom Varyantları ve NIFT-P

Tiroid tümörleri kabaca primer ve sekonder (metastatik) olarak ikiye ayrılabilir. Sekonder tiroid tümörleri oldukça nadirdir. Primer tiroid tümörlerinin büyük kısmını tiroid folikül epitelinden köken alan epitelyal tümörler oluşturmaktadır³¹. Epitelyal tümörlerin de çok büyük kısmını papiller karsinomlar oluşturmaktadır. DSÖ 2017 sınıflaması aşağıdaki gibidir (Tablo 1)³. Bu bölümde papiller mikrokarsinom ve papiller karsinomun diğer varyantları ile (Tablo 2), daha önce “enkapsüle foliküler varyant PTK” olarak adlandırılan, yeni sınıflandırmada yeni bir başlık olarak tanımlanan “Papiller benzeri nükleer özellikler taşıyan, invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmi (NIFT-P)” özetlenecektir.

Tablo 1: 2017 DSÖ Tiroid Tümörleri Sınıflaması

Tiroid tümörleri
Foliküler adenom
Hiyalinize trabeküler tümör
Enkapsüle foliküler paternli diğer tiroid tümörleri • Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör • Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör • Papiller benzeri nükleer özellikler taşıyan invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı (NIFT-P)
Papiller tiroid karsinomu (Varyantlar Tablo 2’de listelenmiştir)
Foliküler tiroid karsinomu • Foliküler tiroid karsinomu, minimal invaziv • Foliküler tiroid karsinomu, enkapsüle anjioinvaziv • Foliküler tiroid karsinomu, yaygın invaziv
Hürthle (onkositik) hücreli tümörler • Hürthle hücreli adenom • Hürthle hücreli karsinom
Az Diferansiye Tiroid Karsinomu
Anaplastik Tiroid Karsinomu
Skvamöz Hücreli Karsinom
Medüller Karsinom
Mikst Medüller ve Foliküler Tiroid Karsinomu
Mukoepidermoid Karsinom
Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom
Müsinöz Karsinom
Ektopik Timoma
Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İgşi Hücreli Epitelyal Tümör
İntratiroidal Timik Karsinom
Paraganglioma ve Mezenkimal/Stromal Tümörler • Paraganglioma • Periferik sinir kılıfı tümörleri • Schwannom

- Malign periferik sinir kılıfı tümörü
- Benign vasküler tümörler
 - Hemanjiom
 - Kavernöz hemanjiom
 - Lenfanjiom
- Anjiosarkom
- Düz kas tümörleri
 - Leiomyom
 - Leiomyosarkom
- Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid tümörler

- Langerhans hücreli histiyositoz
- Rosai-Dorfman hastalığı
- Foliküler dendritik hücreli sarkom
- Primer tiroid lenfoması

Germ hücreli tümörler

- Benign teratom
- İmmatür teratom
- Malign teratom

Metastatik tümörler

Tablo 2: 2017 DSÖ Papiller Tiroid Karsinomu varyantları

Papiller Tiroid Karsinomu
Klasik Tip
Papiller Mikrokarzinom
Enkapsüle Varyant
Foliküler Varyant
Diffüz Sklerozan Varyant
Tall Cell Varyant
Kolumnar Cell Varyant
Kribriform Morüler Varyant
Hobnail Varyant
Fibromatozis/Fasiitis Benzeri Stroma İçeren Papiller Tiroid Karsinomu
Solid/Trabeküler Varyant
Onkositik Varyant
İgşi Hücreli Varyant
Berrak Hücreli Varyant
Warthin Benzeri Varyant

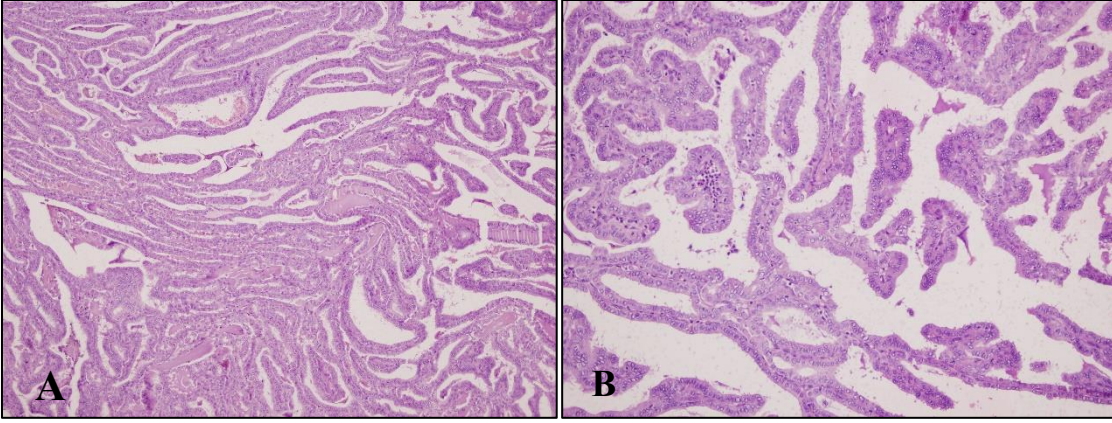
E.1. Klasik Tip

Klasik PTK'nın iki ana morfolojik özelliği papiller yapılar ve nükleer değişikliklerdir. Fibrovasküler korlardan oluşan papillalar, uzun, düz veya dallanmalı ya da güdük benzeri kısa olabilir. Gevşek bağ dokusu ve ince duvarlı damarlardan oluşan papilla korlarının kalınlığı değişkendir. Papiller yapıların hakim olduğu tümörler, en karakteristik PTK formu olsa da, bir tümörün tümüyle papiller yapılardan oluşması çok nadirdir⁴⁷. Çoğu vakada papillalar, benzer nükleer özellikler taşıyan neoplastik foliküllerin arasında karışık haldedir³ (Resim 1).

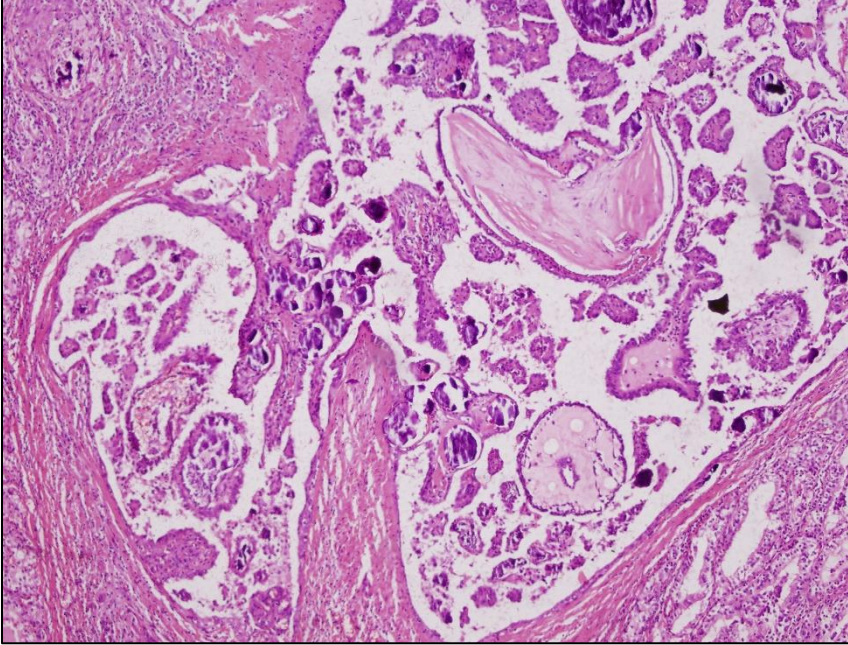
PTK hücrelerinin nükleusları bir takım karakteristik özelliklere sahiptir ve 3 kategoride gruplanabilir: (1) nükleer şekil ve boyutta değişiklik, (2) nükleer membran düzensizlikleri, (3) kromatin özellikleri⁴⁸. Nükleer boyut ve şekil değişiklikleri, nükleer büyüme, üst üste binme ve uzama gibi bulguları kapsar. Bu bulgular en iyi, tümörün periferindeki hücrelerle, bu bölgede bulunan normal tiroid epitelinin karşılaştırılması ile değerlendirilebilir³ (Resim 3). PTK nükleusları, nükleus zarındaki yeniden yapılanmanın sebep olduğu, düzensiz nükleus sınırları,

longitudinal nükleer yarıklar ve nükleer psödoinklüzyonlar gibi karakteristik özellikler gösterir⁴⁹(Resim 4). Psödoinklüzyonlar, nükleus içine doğru gelişmiş, yuvarlak şekilli, keskin sınırlı sitoplazmik invajinasyonlardır⁵⁰(Resim 5). Başka bir PTK nükleus özelliği ise, nükleoplazmada görülen boşalmış görünümüdür⁵¹. Nükleer membranın iç kısmı, burada biriken kromatin materyaline bağlı olarak düzensiz şekilde kalınlaşmıştır. Bu nükleuslar daha önceden buzlu cam olarak da tanımlanmıştır⁵². PTK hücrelerinin sitoplazmaları genelde hafifçe eozinofiliktir. Mitoz nadirdir veya yoktur³. PTK’da sıklıkla izlenebilen psammom cisimciklikleri, konsantrik laminasyonlar içeren yuvarlak kalsifikasyonlardır (Resim 2). Vakaların %50’sinde görülebilmekle beraber, papiller büyüme paterni baskın tümörlerde daha sıktır⁵³. Folikül lümenlerinde gözlenen psammom cisimcikleri benzeri yapılar, yoğunlaşmış sekresyon olup psammom cisimleri ile karıştırılmamalıdır. Gerçek psammom cisimcikleri stroma veya lenfatik boşluklarda izlenmektedir³. Fokal veya yaygın skuamöz metaplazi odakları sıktır ve %20-40 oranında vakada bildirilmiştir^{35,54}. Yoğun, fibröz stroma PTK’da sıklıkla görülebilen bir bulgudur⁴⁷. Bazen bu stromal reaksiyon oldukça dezmozplastik görünüme sahip olabilir⁵⁵. Nadiren fibromatozis, nodüler fasiit, inflamatuvar miyofibroblastik tümör benzeri morfolojik bulgulara sahip olabilir^{56,57}. Sekonder kistik değişiklikler sıktır. Genellikle bu kistler papiller yapılarla çevrelenmiş olsa da, benign bir görünümü andıracak şekilde, tek katlı yassılaşmış bir epitelle örtülü de izlenebilir³. Damar invazyonu foliküler karsinom kadar sık olmasa da gözlenebilir³⁵. Lenfatik invazyon çok daha sık bir bulgudur³.

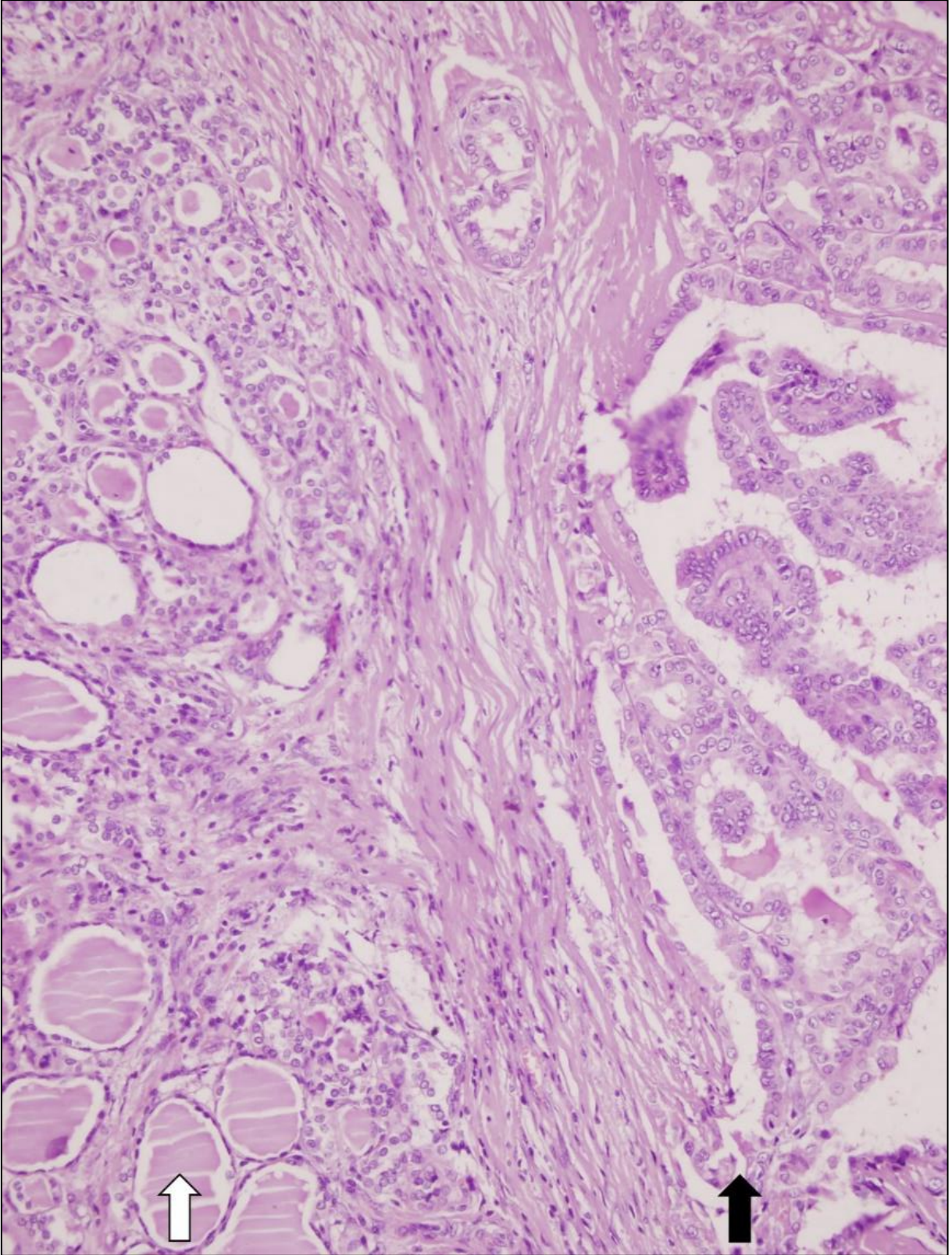
PTK hücreleri, tiroglobulin, TTF1, PAX8 ve sitokeratinlerle (PSK, SK7, CAM5.2, AE1/AE3) immünreaktivite gösterir^{58,59,31}. SK20, Kalsitonin ve nöroendokrin belirteçlerle negatiftir. Müsin histokimyasal boyaları ile çoğunlukla pozitiflik gösterir^{60,61}. PTK’yı benign lezyonlardan ayırmada Galektin 3, HBME1 ve SK19 immünhistokimya boyaları yardımcı olabilir⁶². Membranöz HBME1 boyanması en spesifiktir. Tipik olarak klasik PTK’da boyanmakla beraber, foliküler varyantta da daha düşük sıklıkta pozitiflik gözlenir^{63,64}. Bununla birlikte HBME1, fonksiyon gösteren nonneoplastik tiroid nodüllerinde de pozitif olabilmektedir⁶⁵. Malignite için en az spesifik belirteç ise SK19’dur⁶⁶.



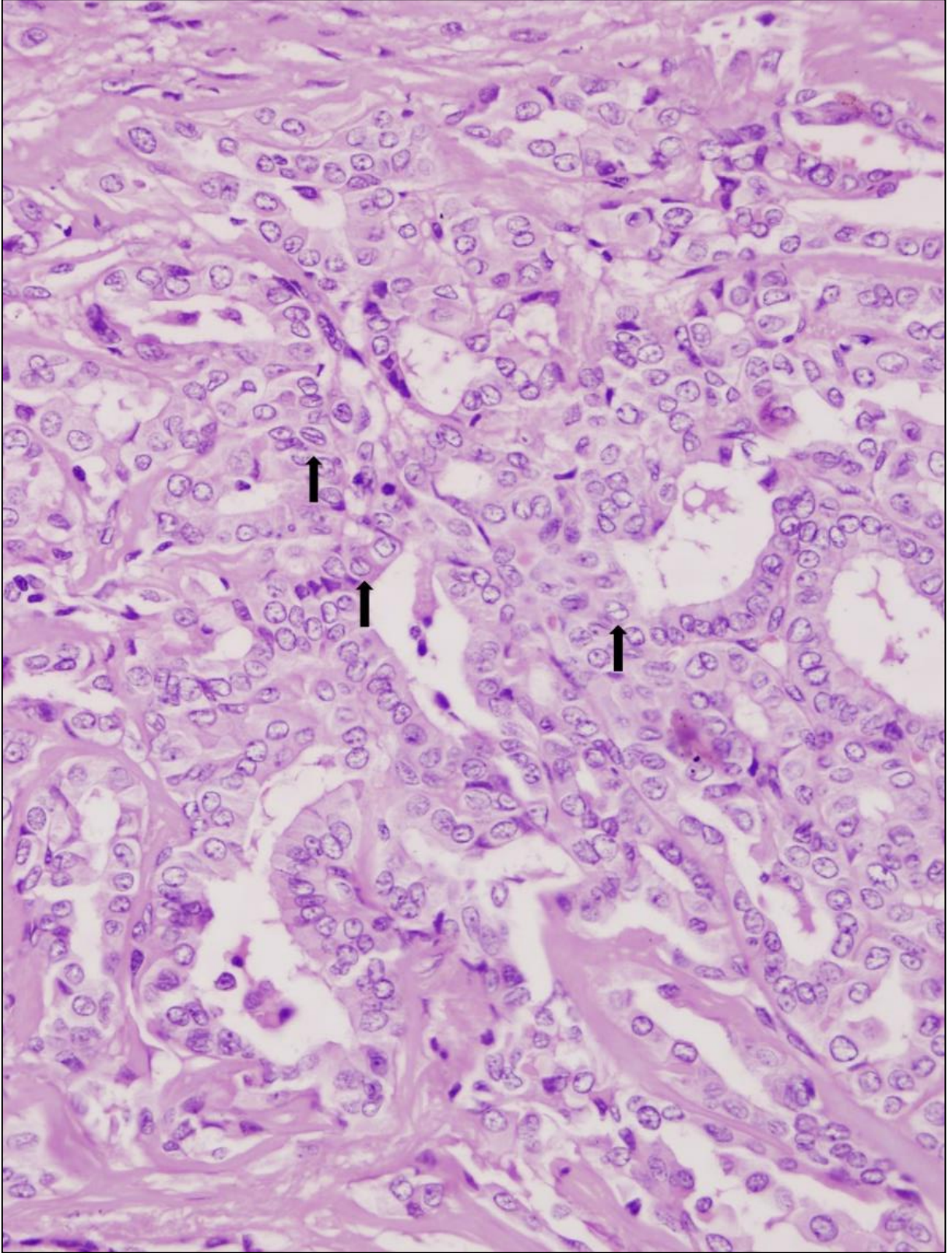
Resim 1: Klasik tipte PTK A. HE x100, B. HE x200



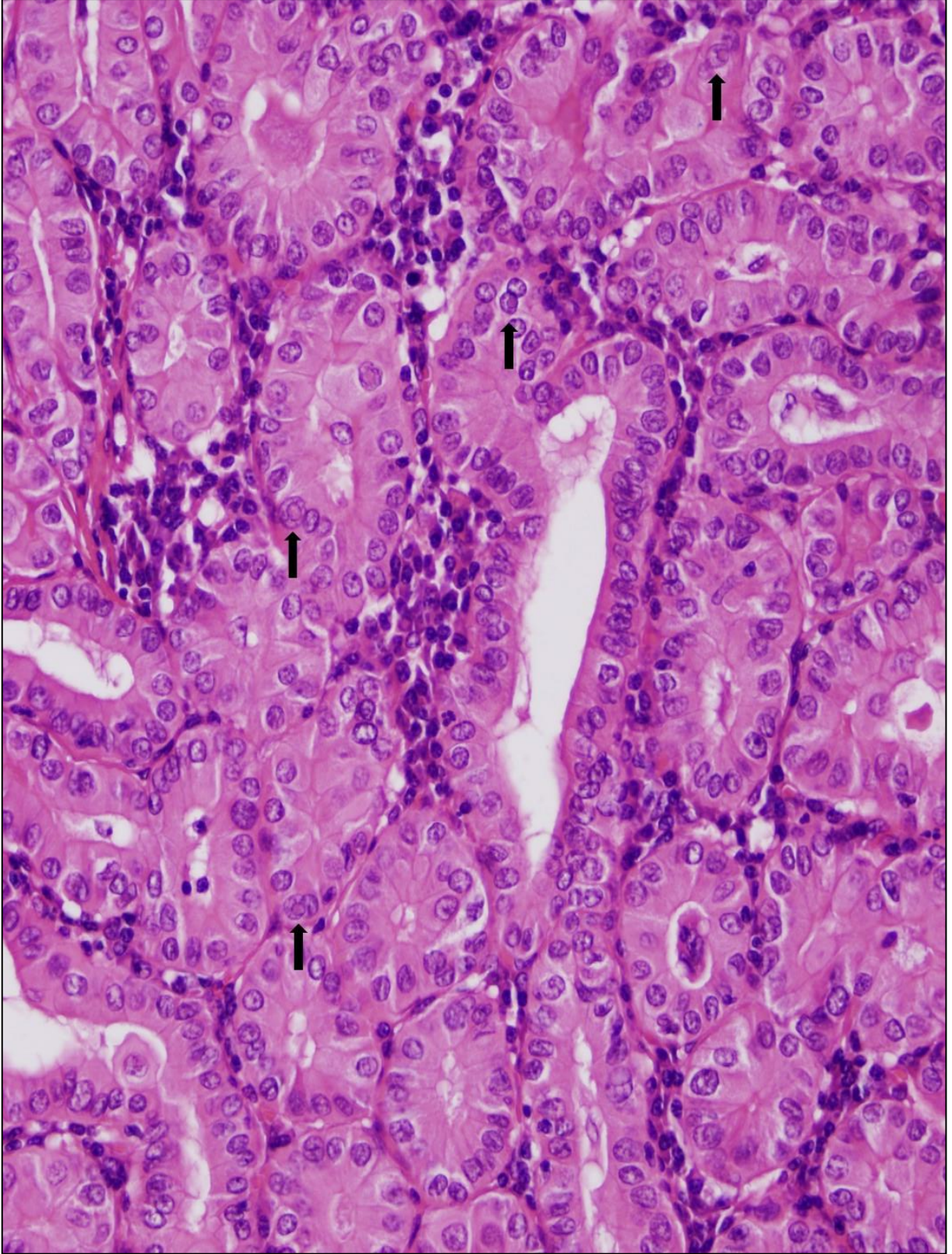
Resim 2: Psammomatöz kalsifikasyonlar, HE x100



Resim 3: Nükleer irileşme. Tümör nükleuslarında, çevredeki normal tiroid epiteline göre belirgin büyüme görülüyor (Beyaz ok: Çevredeki normal tiroid, siyah ok: PTK alanı), HE x200



Resim 4: Tümör hücrelerinde kalabalıklaşma ve üst üste binme, membran düzensizlikleri ve nükleer yarıklanmalar(siyah ok), nükleuslarda buzlu cam görünümü HE x400



Resim 5: Nükleer psödoinklüzyonlar (siyah ok), HE x400

E.2. Papiller Mikrokarsinom

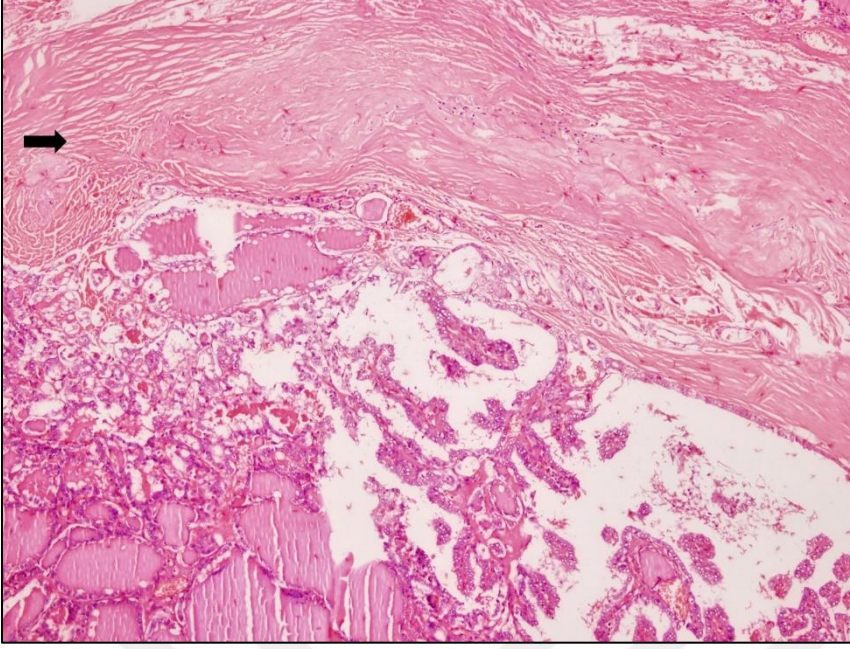
Boyutu ≤ 1 cm olan tümörlerin dahil olduğu bu varyant, daha önce okkült sklerozan karsinom, okkült papiller karsinom, non-enkapsüle sklerozan tümör ve papiller mikrotümör olarak farklı isimlendirmelere sahip olmuştur⁶⁷⁻⁶⁹. Çeşitli otopsi serilerinde insidansı oldukça değişkendir (%6-35,6). Prevalans doğumdan erişkinliğe kadar artış göstermektedir^{70,36,28}. Küçük boyutları nedeniyle makroskopik incelemelerde kolaylıkla gözden kaçırılabilir. Kapsamlı örneklemelerde insidans daha fazladır²⁸.

Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon yönteminin yaygın kullanılmasıyla klinik olarak tespit edilen mikrokarsinom insidansı artış göstermiştir. Son yıllardaki tiroid malignitelerindeki artışın büyük kısmını (%43-49) mikrokarsinomlar oluşturmaktadır^{25,71,72}.

Mikroskopik olarak irregüler, skar benzeri görünümündedir. Bazı tümörler tümüyle kalın fibröz bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülde kalsifikasyon izlenebilir. Tipik nükleer değişiklikler, fibrozis, psammom cisimcikleri, değişken oranlarda papillalar gibi PTK morfolojik özelliklerini göstermektedir³. Prognozu genel olarak iyi olup, bir seride hastalıksız sağ kalım %93 oranındadır^{35,69}. Ancak pek çok seride malign davranış gösterdiği belirtilmiştir^{73,5}. BRAF mutasyonu içeren vakalarda malign seyir daha sık bir bulgudur⁴. Prognostik faktörlere ileriki bölümlerde, daha detaylı olarak değinilecektir.

E.3. Enkapsüle Varyant

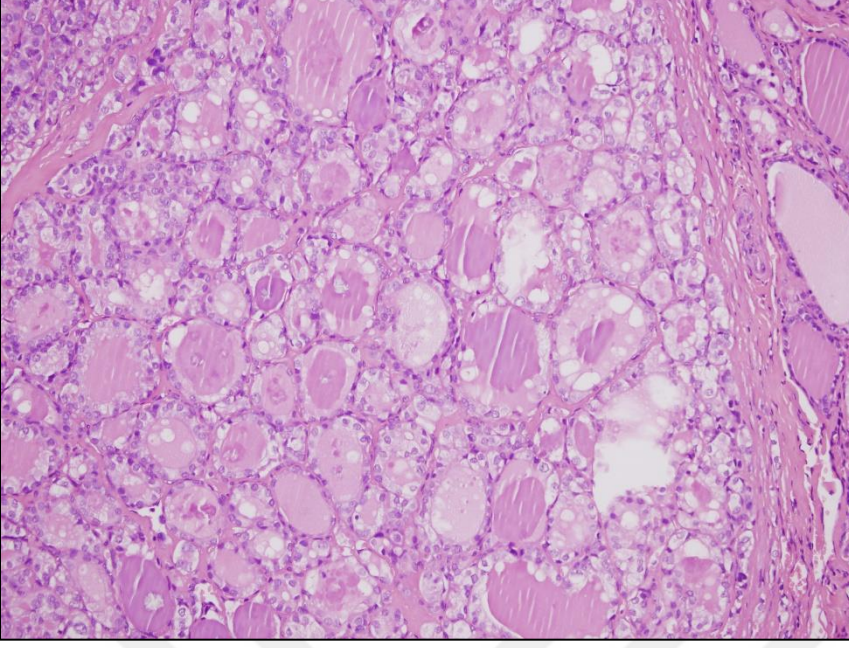
Bu varyantta tümör arşitektürel ve sitolojik olarak tipik PTK özelliğindedir, ancak tümüyle fibröz bir kapsülle çevrilidir. Kapsül, fokal tümör infiltrasyonu içerebilir ya da tümüyle intakt olabilir (Resim 6). Papiller tiroid karsinomlarının %10'unu oluşturmaktadır⁷⁴. Rejyonel lenf nodu metastazı olabilir ancak hematojen yolla metastaz nadirdir. Prognozu çok iyi olup sürvisi %100'e yakındır^{74,75}. Ayırıcı tanıda papiller hiperplazili foliküler adenom bulunmaktadır^{34,76}.



Resim 6: Enkapsüle varyant PTK (siyah ok: Kalın, fibröz kapsül), HE x100

E.4. Foliküler Varyant

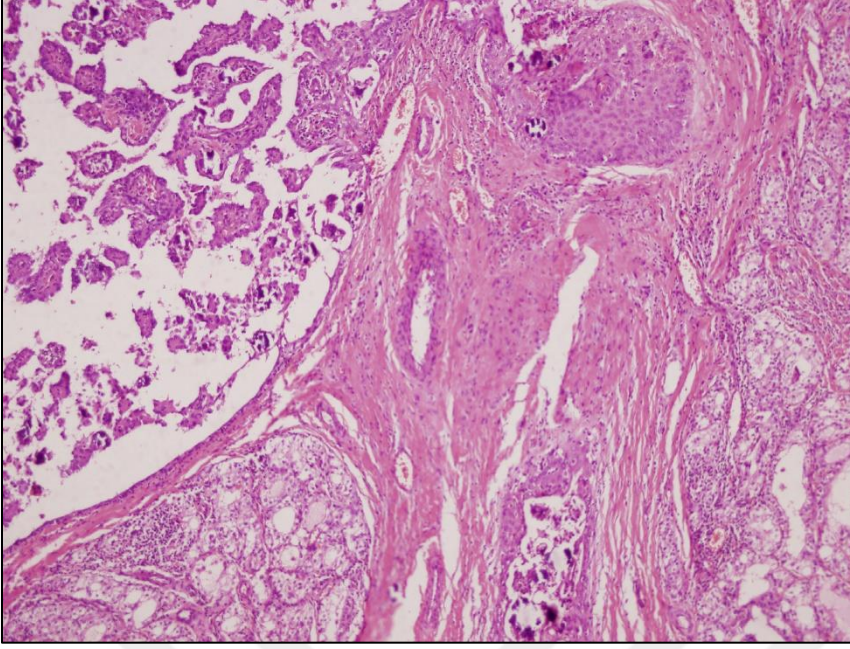
Foliküler varyant, tamamen ya da tamamına yakını oluşturacak kadar yüksek oranda foliküler paternden oluşmaktadır^{77,78}. İnfiltratif sınırlı ve invazyonlu enkapsüle olmak üzere iki ana tipi mevcuttur. Folikülleri oluşturan hücreler, klasik PTK nükleus özelliğine sahiptir. Folikül lümenlerindeki kolloid yoğun, homojen eozinofilik natürdedir (Resim 7). Bazı foliküler varyant PTK'larında, neoplastik foliküllerde nodüler hiperplaziyi andıracak şekilde kistik genişlemeler izlenebilir. Bu tümörler "makrofoliküler varyant" olarak adlandırılmaktadır³.



Resim 7: Foliküler varyant PTK, HE x200

E.5. Diffüz Sklerozan Varyant

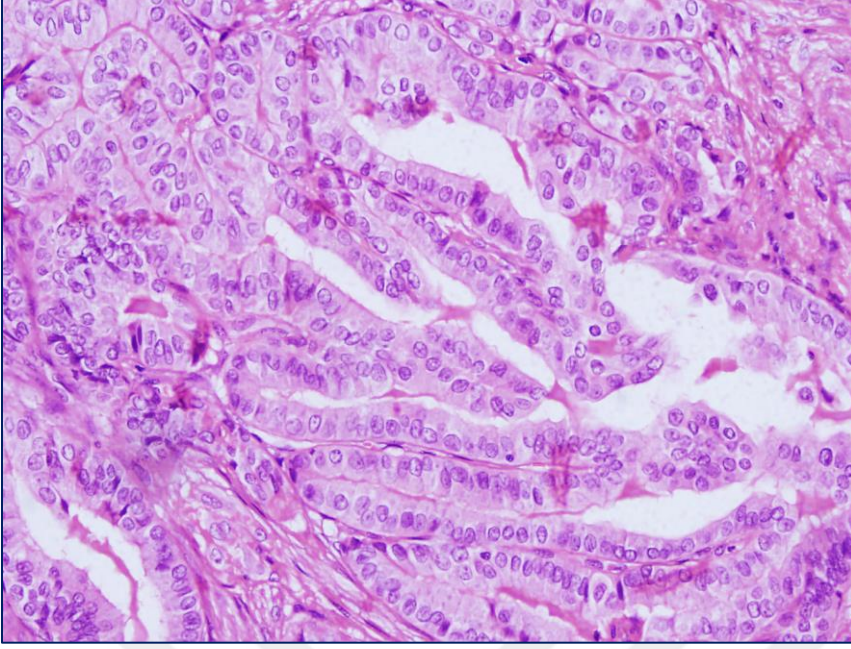
Nadir görülen bu varyant, genelde pediyatrik yaş grubunda veya 2.-3. dekadlarda, kadınlarda görülür^{79,80}. Klinik bulgusu tipik olarak tiroid bezinde diffüz büyüme şeklindedir. Yüksek serum antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorları nedeniyle Hashimoto tiroiditini andırabilir^{81,82}. Sert tiroid glandı klinik bulgusu nedeniyle Reidel tiroiditini taklit edebilir⁸³. Tek bir lobu veya tüm glandı diffüz şekilde tutabilir. Histolojik olarak yoğun skleroz, çok sayıda psammom cisimciği ve zeminde kronik lenfositik tiroidite ait değişikliklerle karakterizedir. Tümör yuvaları solid görünümlü olup skuamöz metaplazi odakları eşlik edebilir (Resim 8). İntratiroidal lenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım eğilimi vardır. Papiller karsinom ve skuamöz metaplazi odakları, Tiroglobulin, TTF1 ve SK19 ile değişken şekilde pozitif reaksiyon gösterirler⁸⁴. Sıklıkla RET/PTC yeniden düzenlenmesi mevcut olup, BRAF mutasyonu nadirdir⁸⁵. Diffüz sklerozan varyant, klasik PTK ile karşılaştırıldığında daha yüksek ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz insidansına sahiptir⁷⁹. Uzak metastaz yaklaşık %10-15 oranında olup, sıklıkla akciğere metastaz şeklindedir. Hastalıksız sağ kalım süresi daha kısadır. Ancak mortalite oranları klasik PTK ile benzerdir^{84,86}



Resim 8: Diffüz sklerozan varyant PTK, skuamöz metaplazi alanları ve psammom cisimcikleri, HE x100

E.6. Tall Cell Varyant

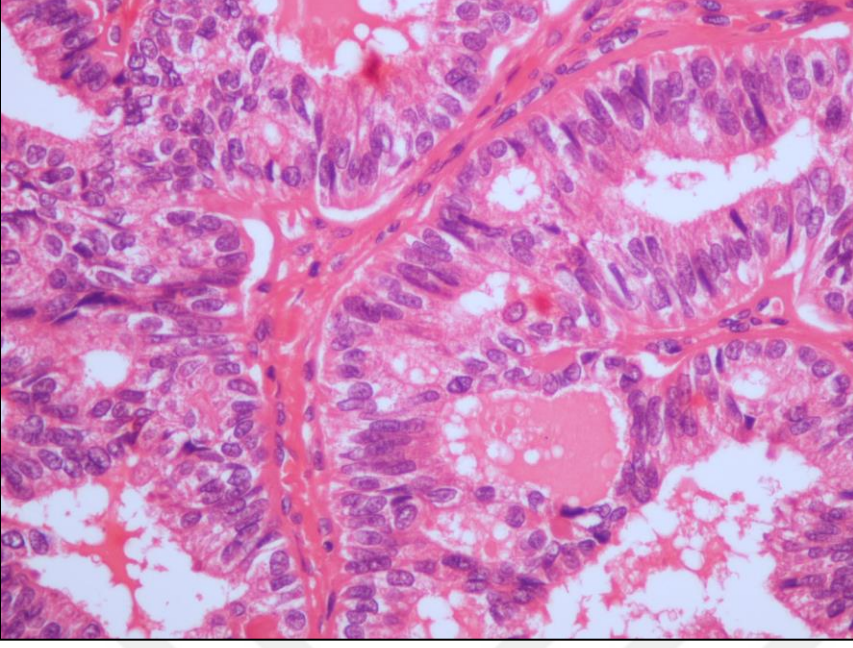
Tanım olarak bu varyant, boyu, eninin 2-3 katı uzunluğa ulaşan, bol, eozinofilik (onkositik benzeri) sitoplazmalara sahip hücrelerden oluşmuştur. PTK'ya ait tipik nükleer özellikler bulunur ve genelde nükleer psödoinklüzyonlara kolayca rastlanır (Resim 9). Tall cell hücreleri, klasik papiller karsinomda da görülebildiğinden, bu varyantın tanısı için tall cell hücre oranı, tüm tümörün $\geq 30\%$ 'unu oluşturmalıdır^{87,88}. Daha ileri yaşlarda görülen bu varyant, klasik PTK'dan daha sık metastaz ve ekstratiroidal yayılım yaptığından agresif bir varyant olarak kabul edilir⁸⁹. Çoğu vakada BRAF mutasyonu mevcuttur. On üç vakalık bir Tall cell varyant serisinde $30,8$ oranında TERT promoter mutasyonu bulunduğu bildirilmektedir⁹⁰.



Resim 9: Tall cell varyant PTK, HE x400

D.7. Kolumnar Hücreli Varyant

Bu nadir varyant belirgin psödostratifikasyonlar gösteren kolumnar hücrelerden oluşur. Tipik olarak ince papillaları veya glandüler açıklıkları döşeyen psödostratifiye hücrelerden oluşmuş hiperselüler bir tümördür. Neoplastik hücreler nadiren endometrioid veya intestinal adenokarsinomu anımsatır şekilde subnükleer vakuolizasyonlar içerebilir (Resim 10). Sıklıkla gözlenen CDX2 immünreaktivitesi, intestinal diferansiyasyonu göstermede faydalı olsa da, bu varyantı bir kolon adenokarsinomundan ayırmada zorlayıcı olabilir, ancak bu varyantta TTF1 pozitifdir⁹¹.



Resim 10: Kolumnar hücreli varyant PTK, HE x400

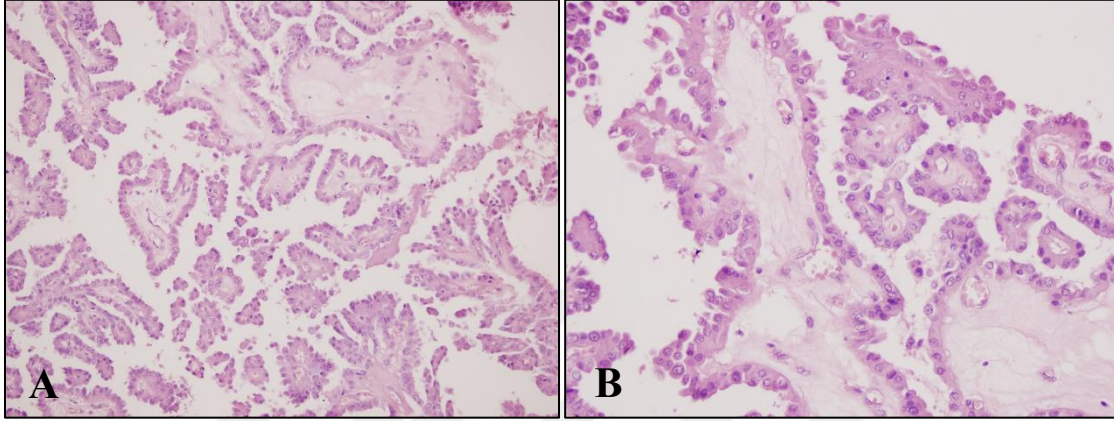
E.8. Kribriform-Morüler Varyant

Bu varyant sporadik formda veya FAP sendromunun bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Bu tanıyı almış vakaların %53'ünün FAP ilişkili olduğu bildirilmiştir⁹². Neredeyse her zaman kadınlarda görülür. Sporadik vakalar soliter, FAP ilişkili vakalar sıklıkla multifokaldir. Genellikle enkapsüledir ve yuvarlak, skuamoid morüllerin eşlik ettiği, kribriform büyüme paterninde, klasik papiller karsinom nükleus özelliklerine sahip hücrelerden oluşmuştur. Psammom nadirdir. İntraluminal kolloid bulunmaz. Kapsüler ve/veya vasküler invazyon genellikle gözlenir. TTF1 sıklıkla yamalı pozitif, Tiroglobulin fokal ve zayıf pozitifdir. Nükleer β -Katenin pozitifliği bu varyant için karakteristik bir bulgudur⁹³

E.9. Hobnail Varyant

Histolojik olarak, kompleks papiller ve mikropapiller yapılar oluşturan, hobnail olarak tanımlanabilecek özellikler taşıyan tümör hücrelerinden oluşur. Hobnail özelliklere sahip hücreler, nükleolus belirginliği gösteren apikal yerleşimli nükleuslara ve eozinofilik sitoplazmalara sahip olup, hücreler olarak diskoheziv niteliktedir⁹⁴ (Resim 11). Bu varyant, hobnail özellik taşıyan hücrelerin >%30 oranında olması ile tanımlanmıştır^{95,96}. Psammom cisimciği bulunabilir ancak sık değildir. Anjiolenfatik invazyon ve ekstratiroidal yayılım yaygın

olup, rekürrens, lenf nodu ve uzak metastaz sıklığıdır^{94,95}. İmmünohistokimyasal profil, klasik PTK ile benzerdir. TTF1 ile pozitiflik izlenirken, Tiroglobulin değişken biçimde pozitiflik gösterir. Nükleusların %25'ten fazlasında p53 pozitifliği mevcuttur⁹⁴. Bu varyantta en sık karşılaşılan genetik değişiklik BRAF V600E mutasyonudur⁹⁷.



Resim 11: Hobnail varyant PTK, A.HE x200, B. HE x400

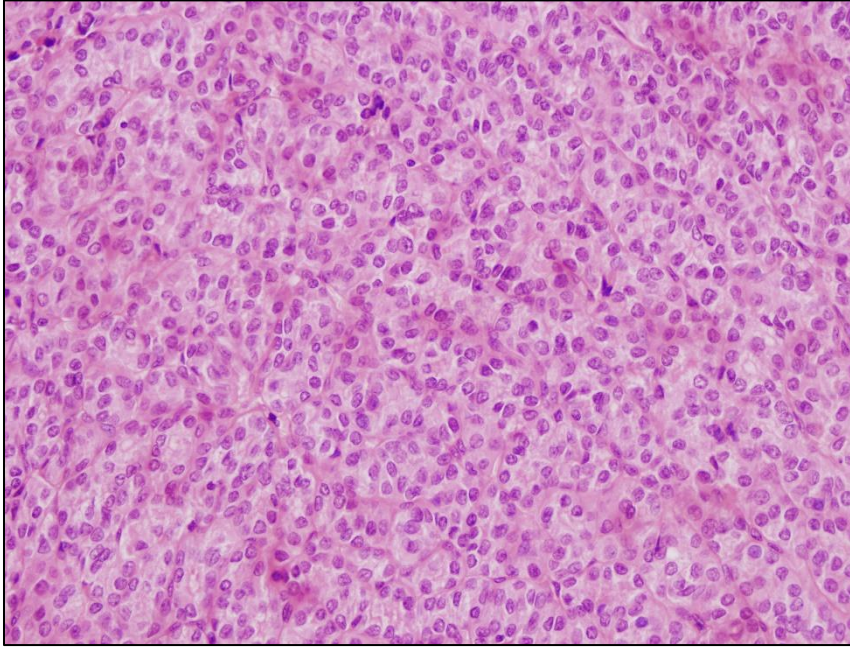
E.10. Fibromatosis/Fasiitis Benzeri Stroma İçeren Papiller Tiroid Karsinomu

Bu nadir varyant, nodüler fasiiti andıran yoğun ve selüler stroma ile karakterizedir. Papiller karsinoma ait epitelyal adalarla iç içe iğsi hücrelerden oluşmuş fasiküllerle karakterlidir. Yoğun, selüler stromaya, miksoid değişiklik gösteren gevşek stroma alanları veya keloid benzeri kollajen eşlik edebilir. İğsi hücreli stromal komponent, miyofibroblastik orijini ile uyumlu olacak şekilde, Vimentin ve Muscle-Specific Actin ile immünreaksiyon verir. Stromal alanlar oldukça baskın ve epitelyal komponentten fakir olabilir. Bu varyantın davranışı, klasik papiller karsinoma benzerlik göstermektedir. Bildirilen vakaların yaklaşık %25'inde lenf nodu metastazı mevcuttur. Tümör alanının yeterli örneklenemediği, tümörün çoğunluğunun stromadan oluştuğu vakalarda, benign reaktif fibrozis ayırıcı tanıya girebilir, ancak papiller karsinom odağının görülmesi ile reaktif fibrozis dışlanabilir. Bir başka ayırıcı tanı da anaplastik karsinoma transformasyondur. Ancak bu varyantta, anaplastik karsinomun aksine mitoz, nekroz ve pleomorfizm gözlenmez³¹.

E.11. Solid/Trabeküler Varyant

PTK vakalarında odaksal olarak solid ve/veya trabeküler büyüme paterni gözlenmesi alışılmadık bir durum değildir. Bu patern özellikle pediatrik tümörlerde daha sıktır. Solid varyant tanısı ise, tümörün tamamı veya tamamına yakını solid, trabeküler veya insüler paternden oluştuğunda kullanılmaktadır³ (Resim 12). Solid varyant, tüm erişkin PTK'ların %1-3'ünü oluşturmaktadır^{98,99}. Çocuklarda ve iyonizan radyasyon maruziyeti öyküsü olanlarda daha sıktır¹⁰⁰. Akciğer metastazı ile ilişkili olup, %10 gibi daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir^{99,101}. Solid varyant PTK'nın agresif prognoza sahip olduğu literatürde vurgulanmıştır^{102,103}.

Bu PTK varyantının en önemli ayırıcı tanısını az diferansiye tiroid karsinomu oluşturmaktadır. Az diferansiye tiroid karsinomu, benzer şekilde solid, trabeküler ve insüler büyüme paterni göstermekle beraber PTK nükleus özelliklerine sahip değildir ve PTK'da alışık olunmadığı şekilde nekroz ve yüksek mitotik aktivite içerirler¹⁰⁴.

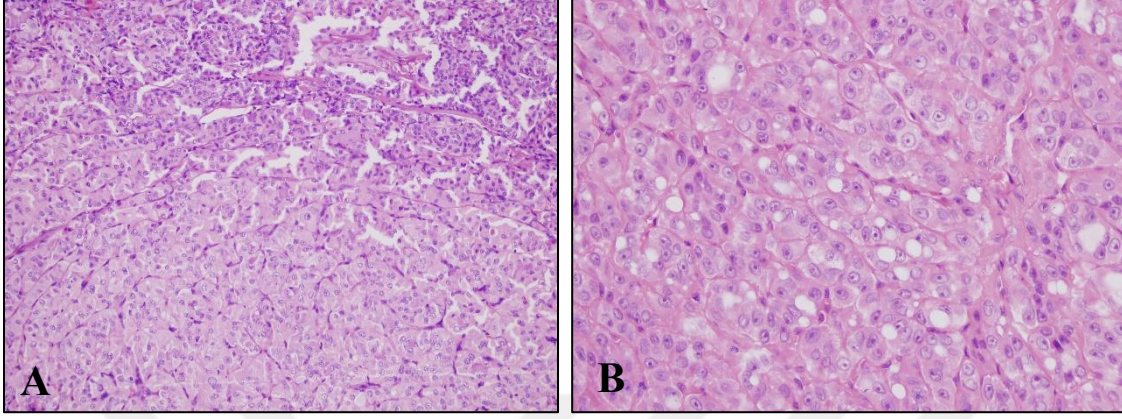


Resim 12: Solid/trabeküler varyant PTK, HE x400

E.12. Onkositik Varyant

Onkositik varyant papiller tiroid karsinomu nadir bir varyanttır. Onkositik hücrelere özgü geniş, eozinofilik, granüler sitoplazma yapısına ve papiller karsinom nükleer özelliklerine

sahiptirler. Nükleol yapısı seçilebilir. Arşitektürel patern papiller, foliküler veya solid olabilir. Prognozu klasik papiller karsinoma benzer özelliktedir³¹ (Resim 13).



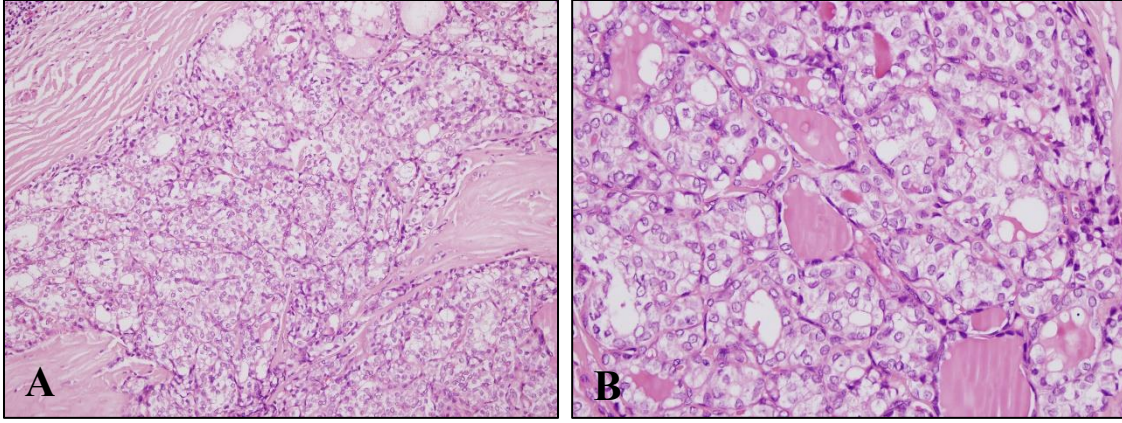
Resim 13: Onkositik varyant PTK A. HE x200, B. HE x400

E.13. İğsi Hücreli Varyant

Nadiren PTK, fokal olarak iğsi hücreli metaplazi alanları içerebilir. Bu alanlar tümörün %5'ten azını ya da %95'ten fazlasını kaplayabilir. Sitokeratin ve TTF1 ile pozitif reaksiyon gösteren bu hücreler epitelyal natüre sahiptir. İğsi hücreler, hemoraji alanı veya hemosiderin içermez, bölgesel dağılım göstermezler ve bu özellikleri ile aspirasyon sonrasında gözlenen reaktif değişikliklerden ayrılabilirler. İğsi hücre morfolojisi nedeniyle anaplastik karsinom ayırıcı tanıya girmekle beraber, anaplastik karsinomda görülen aksine, bu varyantta nekroz, mitoz, iğsi hücrelerde atipi gözlenmez³.

E.14. Berrak Hücreli Varyant

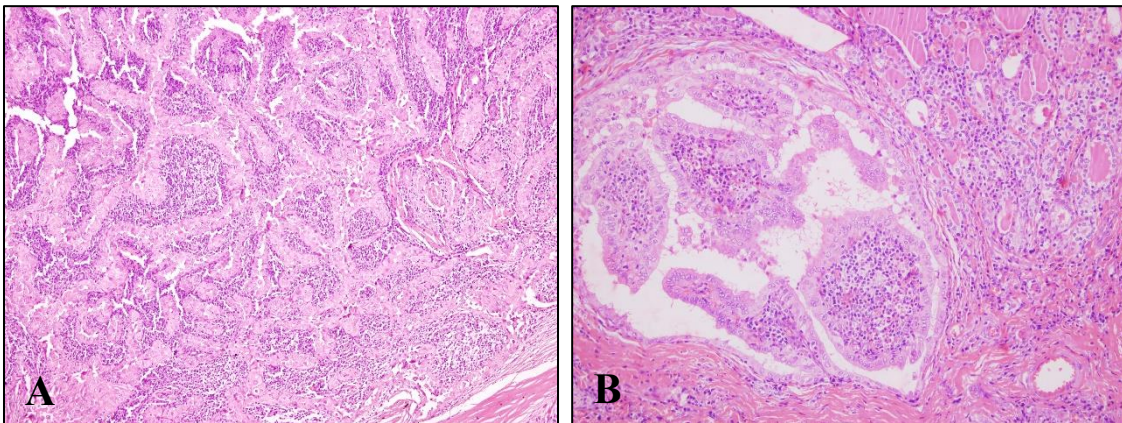
Bu varyant oldukça nadirdir. Berrak sitoplazmalı hücrelerin baskın olduğu, klasik papiller karsinom nükleer özelliklerine sahip hücrelerden oluşmaktadır (Resim 14). Berrak sitoplazma yapısı, glikojen, yağ veya tiroglobulin birikimine bağlı olabilir. Papiller, foliküler veya solid arşitektüre sahip olabilirler. Klasik papiller karsinoma benzer prognoza sahiptirler³¹. Morfolojik olarak ayırıcı tanıya giren berrak hücreli medüller karsinom, intratiroidal paratiroid proliferasyonları ve metastatik böbrek hücreli karsinomlardan ayrılmalıdır. Ayırıcı tanıda faydalı immünohistokimyasal antikorlar arasında TTF1, Kromogranin, Sinaptofizin, EMA ve RCC antikorları bulunmaktadır³.



Resim 14: Berrak hücreli varyant PTK A. HE x200, B. HE x400

E.15. Warthin Benzeri Varyant

İyi sınırlı ve nadiren enkapsüle olan bu varyant, histolojik olarak tükrük bezinin Warthin tümörü ile benzer özellikler taşır. Papiller arşitektüredir, bazen santralde kistik değişiklikler izlenebilir. Papillaları döşeyen tümör hücreleri, onkositik sitoplazma yapısındadırlar ve papiller karsinom nükleer özellikleri taşırlar. Papillaların korlarında belirgin lenfoplazmasitik infiltrasyon bulunur (Resim 15). Sıklıkla çevre tiroide, kronik lenfositik tiroidit bulguları gözlenir. Prognoz, klasik PTK ile benzerdir³¹.



Resim 15: Warthin benzeri varyant PTK A. HE x100, B. HE x200

E.16. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Taşıyan İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmı (NIFT-P)

DSÖ 2017 tiroid tümörleri sınıflamasında, “Enkapsüle Foliküler Paternli Diğer Tiroid Tümörleri” başlığı altında tanımlanmış bu yeni antite, foliküler paternli, papiller karsinom nükleer özelliklerine sahip, kapsüllü ya da ekspansif sınırlı tümörleri içermektedir. Bu yeni antite, ilk olarak Nikiforov ve ark.nın 2016 yılındaki çalışmasında tanımlanmış ve “invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant tiroid papiller karsinomu” tanısı yerine kullanılması önerilmiştir⁴⁸. Daha önceki invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant tiroid papiller karsinomu tanı oranları dikkate alındığında, NIFT-P sıklığı %10-20 olarak tahmin edilmektedir^{105,106}. Kadın predominansı mevcut olup, kadınlarda 3-4 kat daha fazla görülür. Geniş bir yaş aralığında görülebilmelerine karşın, en sık 6. dekada görülürler^{48,107}. Ağrısız, mobil tiroid nodülü olarak bulgu verebileceği gibi, asemptomatik de olabilir. Ultrasonda solid, iyi sınırlı, hipoekoik nodül olarak gözlenir³. Makroskopik olarak iyi sınırlı, kapsülle çevrili solid, krem-beyaz veya kahverenkli nodül şeklindedir. Mikroskopik olarak NIFT-P, papiller karsinom nükleus özelliklerini taşımaktadır. Papiller karsinom nükleus özellikleri 3 kategoride incelenmiştir (Tümör, NIFT-P tanısı için, her biri 1 puan olan bu kriterlerden 2 veya 3 puan almalıdır): (1) Boyut ve şekil (Büyüme, üst üste binme, kalabalıklaşma, uzama); (2) Membran düzensizlikleri (Düzensiz sınırlar, yarıklanmalar, katlanmalar, psödoinklüzyonlar); (3) Kromatin özellikleri (Soluklaşma, buzlu cam görünümü, kromatinin nükleus çeperlerine çekilmesi). NIFT-P tanısı için, 6 kriter belirlenmiştir:

(1) Tümör, kapsülle sınırlı olmalı veya ekspansif sınırlara sahip olmalı

(2) Foliküler büyüme paternine sahip olmalı, papiller yapı %1'i aşmamalı, psammom cisimciği bulundurmamalı, solid/trabeküler/insüler büyüme paterni mevcutsa, %30'u aşmamalı (Foliküler büyüme paterni mikrofoliküler, normofoliküler veya makrofoliküler olarak gözlenebilir. Küçük papiller çıkıntılar kabul edilmekle beraber, gerçek fibrovasküler kor içeren papilla yapıları bulunmamalıdır)

(3) Nükleer skor 2-3 olmalı

(4) Kapsüler veya vasküler invazyon bulunmamalı

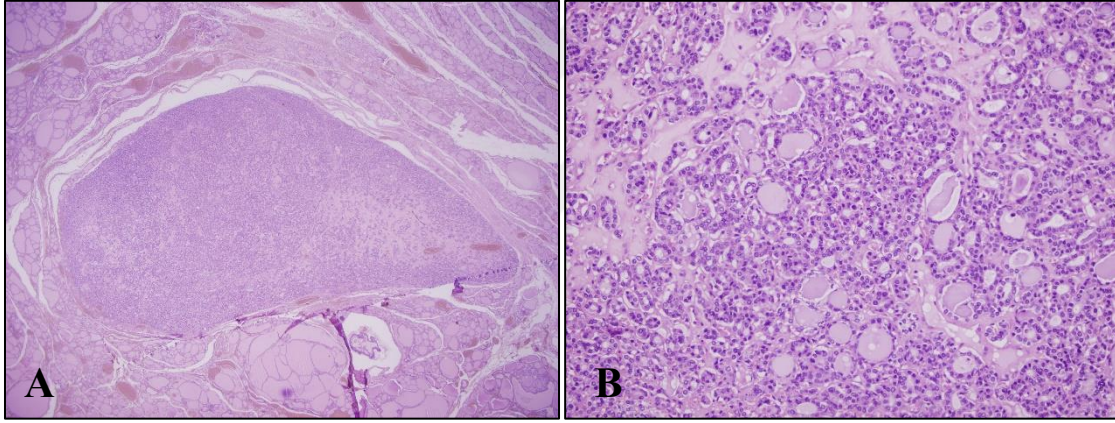
(5) Tümör nekrozu bulunmamalı

(6) Yüksek mitotik aktivite gözlenmemeli (Yüksek mitotik aktivite $\geq 3/10$ BBA)

NIFT-P tanısı için, tümör, yukarıda bahsedilen kriterlerin hepsini sağlamalı, makroskopik olarak tümüyle örneklenmiş olmalıdır⁴⁸ (Resim 16).

NIFT-P'ler moleküler olarak foliküler paternli tümörlere benzer değişiklikler içermektedir. RAS ailesi mutasyonları, PPARG gen füzyonu görülebilir^{48,108,109}. BRAFV600E mutasyonu ve RET füzyonu gözlenmez. Prognozu oldukça iyidir. Rekürrens riski ilk 15 yılda %1'den azdır. Lobektomi ile tedavi edilmektedir⁴⁸.

NIFT-P'nın tanımlandığı çalışma grubunda 1 cm ve altı tümörler yer almadığından, enkapsüle varyant papiller tiroid mikrokarsinomları bu antitenin içinde yer almamaktadır. Literatürde mikrokarsinomların da NIFT-P kategorisine girebileceğini gösteren yayınlar mevcuttur^{110,111}.



Resim 16: NIFT-P A. HE x20, B. HE x100

F. Genetik Profil

Papiller tiroid karsinomlarında en sık BRAF, RAS, RET, TERT ve ALK genetik değişiklikleri görülür. Bu mutasyonlar genellikle birbirlerini dışlayan özelliktedirler. Sıklıkla MAPK (Mitogen-activated protein kinase) yolağında aktivasyona yol açarlar^{109,112}. Daha çok foliküler karsinom patogeneğinde rol aldığı bilinmekle beraber, papiller karsinomlarda da, PI3K (Phosphoinositide 3 kinase) yolağında mutasyonlar olduğu bildirilmiştir¹⁰⁹.

Moleküler mekanizmalar yaklaşık %75 nokta mutasyonu (BRAF V600E ve NRAS), %15 gen füzyonu (RET/PTC ve NTRK1), yaklaşık %7 vakada gen kopya sayısı varyasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Papiller tiroid karsinomları, diğer organlara ait karsinomlarla

karşılaştırıldığında, daha az mutasyon yükü içermekte olup daha stabil genomik yapıya sahiptir¹⁰⁸. PTK'da en sık mutasyon BRAF V600E mutasyonudur. Tipik olarak klasik ve tall cell varyantlarda gözlenir¹¹³⁻¹¹⁵. Daha nadir BRAF değişiklikleri ise, K601E nokta mutasyonu ve kodon 600 çevresindeki küçük insersiyon veya delesyonlardır^{116,117}. PTK'da RAS (NRAS, HRAS, KRAS) mutasyonları da sıktır. RAS mutasyonu taşıyan PTK'lar sıklıkla foliküler varyant grubundadır¹¹⁸. RET geninde füzyona yol açan kromozomal yeniden düzenlenme RET/PTC yeniden düzenlenmesi olarak adlandırılır ve tipik olarak genç hastalarda, radyasyon ilişkili papiller karsinomlarda gözlenir¹¹⁹⁻¹²². Papiller karsinomlarda NTRK3, NTRK1 ve ALK genlerinde de füzyon görülebilir¹⁰⁸. Papiller karsinomlarda progresyon, TP53, PIK3CA ve AKT1 gibi mutasyonların birikmesi ile ilişkilidir^{123,124}. TERT mutasyonu da ileri evre PTK'larda bulunur ve tümör ilişkili mortalite, yüksek rekürrens ve uzak metastaz riski ile ilişkilidir^{125,126}.

Kanser Genom Atlas (TCGA) Araştırma Grubu, gen ekspresyon profiline göre, BRAF V600E benzeri ve RAS benzeri olmak üzere iki ana PTK grubu tanımlamıştır. BRAF V600E benzeri tümörler, klasik tip veya tall cell papiller karsinom morfolojisine sahiptir, BRAF V600E mutasyon sıklığı veya RET/PTC yeniden düzenlenmesi yüksek orandadır, MAPK yolağı sinyalleri yüksek seviyededir, düşük tiroid diferansiyasyon skoruna sahiptir (folikül hücresi fonksiyon ve metabolizması ile ilişkili tanımlanmış 16 geni eksprese edebilmesine göre) ve daha heterojen bir moleküler profil gösterir. RAS benzeri tümörler ise, foliküler büyüme paternine sahiptir ve %80'den fazlası enkapsüledir, daha yüksek oranda RAS mutasyonu görülür, MAPK yolağı sinyalleri düşük seviyededir, yüksek tiroid diferansiyasyon skoruna sahiptir ve daha homojen moleküler profil gösterir¹⁰⁸.

G. Prognostik Faktörler ve Lenf Nodu Metastazının Prognoz Üzerindeki Önemi

Papiller tiroid karsinomları biyolojik olarak indolan seyirli, iyi prognozlu bir gruptur. Beş yıllık sağ kalım %96, 10 yıllık sağ kalım %93 oranında olup, 20 yıllık sağ kalım da %90'ın üzerindedir². Geniş vaka serilerinde toplam mortalite oranları %1-6,5 arasında değişmektedir^{35,127,128}. Papiller tiroid mikrokarsinomları ise çok daha iyi prognoza sahiptir. Hastalık ilişkili mortalite, 10 ve 20 yıl için %0.1 iken 30 ve 40 yıl için %0.7 oranında olup oldukça düşüktür⁹. Bir başka çalışmada 10 yıllık hastalıksız sağ kalım %100 olarak bildirilmiştir⁸.

Düşük mortalite oranlarına karşın, PTMK'ların sıklıkla lenf nodu metastazı ve rekürrens yapabildiği bilinmektedir. Literatürde, servikal lenf nodu metastazı, %20-69.5 vakada olmak üzere çeşitli yayınlarda değişken oranlarda bildirilmiştir⁶⁻¹¹. Wada ve ark.nın yaptığı bir

çalışmada, lenf nodu diseksiyonu yapılan 259 vakada, %69,5 oranında lenf nodu metastazı varlığı gösterilmiştir ve metastaz santral bölge lenf nodlarında, lateral lenf nodlarından daha yüksek oranda izlenmiştir⁶.

PTK'da lenf nodu metastazı varlığı, artmış rekürrens riski ile anlamlı derecede ilişkilidir^{38,8}. Tutulmuş olan lenf nodları ile beraber yapılan komplet eksizyon, hastalığın seyrini belirlemede önemli bir yere sahip olup, inkomplet rezeksiyon, artmış rekürrens için bir risk faktörü teşkil eder^{129,130}. Mikrokarsinomlarda da, PTK'ya benzer şekilde, lenf nodu metastazının varlığı nodal rekürrens veya uzak metastaz için önemli bir bağımsız risk faktörüdür⁵. Lenf nodu metastazının, lokal rekürrens oranını 6.2 kat arttırdığı gösterilmiştir⁸.

PTMK'larında, Hay ve ark.nın yaptığı 900 vakalık bir çalışmada, lenf nodu metastazı olan vakalarda, anlamlı oranda daha sık rekürrens görüldüğü desteklenmiş ve rekürrens oranları 20 yılda %6, 40 yılda %8 olarak bildirilmiştir⁹. Bir başka çalışmada 5 yıllık rekürrens riski %2.4-4.1 olarak bildirilmiştir¹³¹. Pek çok çalışmada, lenf nodu metastazının, rekürrensi etkileyen en önemli parametrelerden biri olduğu gösterilmiştir^{132,133}. Chow ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise, lenf nodu metastazının, uzak metastaz oranını 11.2 kat arttırdığı gösterilmiştir⁸. Bu bağlamda, rekürrens ve lenf nodu metastazı, PTMK'larda vital prognostik belirteçlerdir. Rekürrens değerlendirmede en yüksek sensitiviteye (%95-100) sahip belirteç serum tiroglobulin seviyesidir¹³⁴.

Mikrokarsinomlarda uzak metastaz nadir bir bulgudur¹³⁵. Hay ve ark.nın 900 vakalık serilerinde %0,3 uzak metastaz (2 akciğer, 1 kemik metastazı), %0,3 hastalık sebebiyle ölüm bildirilmiştir⁹. Chow ve ark.nın 203 vakalık serisinde, 2 hastada tanı anında olmak üzere (%1), 5 hastada (%2.5) uzak metastaz (5 hastada akciğer, 1 hastada akciğere ek olarak kemik metastazı) gözlenmiştir. Uzak metastaza sahip 2 hastanın, solunum yetmezliği nedeniyle öldüğü bildirilmektedir⁸. Bu bilgiler doğrultusunda, PTMK'larda uzak metastaz oldukça nadir bir durum olup, kötü klinik gidişi göstermede oldukça başarılıdır.

PTK'da ve PTMK'da, prognozu etkilediği gösterilmiş başka parametreler de mevcuttur. Bunlardan birisi olan multifokalite, papiller tiroid karsinomlarında, çeşitli serilerde yaklaşık %20 oranında görülmekte olup, daha yüksek oranlar da bildirilmiştir^{35,136,137}. Multifokal odaklar, sıklıkla ayrı tümörler olmakla beraber, bir tümöre ait lenfatik intraglandüler yayılım sonucu da görülebilir¹³⁸⁻¹⁴¹. Lenfatik invazyona yatkın bu tümörlerde bölgesel lenf nodlarına metastaz sıktır³.

Multifokalite, mikrokarsinomlarda da sıkça görülebilen bir durumdur. Çeşitli serilerde %20-34 oranlarında bildirilmiştir^{142,5,10}. Multifokalitenin lenf nodu metastazı için önemli bir risk faktörü olduğu pek çok yazar tarafından bildirilmiştir^{135,142}. Zhao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı, multifokal tümörlerde %51 iken, unilateral tümörlerde bu oran %30 olarak bulunmuştur¹⁴². Çeşitli serilerde multifokal tümörlerin %40-70 oranında lenf nodu metastazı yapabildiği gösterilmiştir^{5,142}. Zheng ve ark. ≥ 3 mikrokarsinom odağının santral lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁰.

Mikrokarsinomlarda tümör boyutunun prognoza etkisi, çeşitli yazarlar tarafından incelenmiştir. Wada ve ark.nın çalışmasında 5 mm'den büyük tümörlerin daha sık lenf nodu metastazı yaptığı (≤ 5 mm için LNM oranı %55.7 iken, >5 mm tümörlerde %73.7), ancak tümör boyutunun nodal rekürrens ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir⁶. Xiang ve ark. ile Zhang ve ark. da benzer şekilde 5 mm'den büyük tümörlerin lenf nodu metastazı için daha riskli olduğunu göstermiştir^{143,144}.

Bazı histolojik varyantların daha kötü seyrettiği bilinmektedir. Bu varyantlardan birisi olan tall cell varyant, ekstratiroidal yayılımla iki kat, uzak metastazla üç kat oranda ilişkilidir. Bu vakalarda 5 yıllık hastalık ilişkili sağ kalım diğer papiller tiroid karsinom tiplerinden daha düşüktür (tall cell varyant için bu oran %81.9 iken, diğer papiller karsinomlarda %97.8'dir)⁸⁹. Kötü seyre sahip olduğu bilinen hobnail ve kolumnar hücreli varyantlarda uzak metastaz sıklığı daha yüksektir⁹⁴⁻¹⁴⁵. Foliküler varyant tiroid karsinomunda ise, lenf nodu metastazı, rekürrens ve mortalite oranları, klasik ve tall cell varyanta göre çok daha düşüktür¹⁴⁶.

Pek çok yayında papiller tiroid mikrokarsinomda, lenf nodu metastazının erkek cinsiyet ve 45 yaşından genç hastalarda daha sık olduğu bildirilmektedir¹⁴²⁻¹⁴⁴.

BRAFV600E mutasyonu ve TERT promoter mutasyonu, olumsuz moleküler prognostik faktörlerdir¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. TERT mutasyonu, tümör ilişkili mortalite, yüksek rekürrens ve uzak metastaz riski ile ilişkilidir^{125,126}.

PTK'da risk değerlendirmek için çok sayıda prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak AMES (yaş, uzak metastaz, tümör yayılımı ve tümör boyutu), AGES (yaş, histolojik grade, tümör yayılımı ve tümör boyutu), MACIS (metastaz, yaş, rezeksiyonun komplet/inkomplet olması, lokal invazyon, tümör boyutu) verilebilir¹⁵¹⁻¹⁵³.

H. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler ile İlgili Genel Bilgiler

H.1. CD73

CD73, ATP'den adenosin üretiminde hız sınırlayıcı basamağı katalizleyen, 5'-nükleotidaz aktivitesi olan, sitoplazma membranına bağlı bir ektoenzimdir ve ekto-5'-nükleotidaz olarak da adlandırılmaktadır¹⁵⁴. Lenfosit diferansiyasyon antijeni olarak tanımlanmıştır ve T lenfositlerinde sinyal molekülü olarak fonksiyon gösterdiği geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir^{155,156}. Fizyolojik şartlarda, stromal hücrelerde, foliküler dendritik hücrelerde ve değişken oranlarda immün sistem hücrelerinde eksprese edilebilir. Hipoksi, iskemi veya çeşitli inflamatuvar durumlarda ekspresyonu artabilir¹⁵⁴. Bu durumlarda artmış olan adenosin, inflamasyonu ve immün yanıtı baskılar, fizyolojik immün yanıtı düzenler ve doku hasarını önler¹⁵⁷. Bu nedenlerle adenosin, metabolik immün "checkpoint" olarak görülebilir¹⁵⁴. Adenosinin bir diğer görevi, endotelial hücrelerden VEGF üretimi ve anjiogenezi indüklemektir^{157,158}.

Tümör mikroçevresinde, stromal hücrelerde veya tümör hücrelerinde eksprese edilen CD73, tümöre özgü T hücrelerinin aktivasyonunu, klonal büyümesini, sitolitik etkilerini engelleyerek ve T hücrelerinde apoptoza katkı sağlayarak tümörün immün sistemden kaçışına yardımcı olur^{159,160}. Ayrıca CD73'ün, tümör hücrelerinde in vivo ve in vitro olarak anjiogenezi desteklediği gösterilmiştir^{161,162}.

Literatürde çok sayıda malignitede, çeşitli kötü prognostik durumlarda artmış CD73 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Kolorektal karsinomlarda yapılmış bir çalışmada, yüksek CD73 immünohistokimyasal ekspresyonu, derin invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, ileri evre ve kısa genel sağkalım ile ilişkili bulunmuş ve progresyon göstergesi olarak nitelenmiştir¹⁶³. Rektal adenokarsinomlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, tümöre ait epitelyal alanlardaki yüksek CD73 ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, tümörün stromal komponentinde artmış CD73 ekspresyonunun daha düşük T ve TNM evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁶⁴. Benzer şekilde prostatik adenokarsinom çalışmasında, yüksek ekspresyon, lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkili bulunmuştur¹⁶⁵. Baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarının incelendiği bir çalışmada, H-skoru üzerinden değerlendirme yapılmış ve 200'ün üzerindeki vakalar daha kısa genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir¹⁸.

Papiller tiroid karsinomları üzerinde yapılan çalışmalarda, literatürdeki diğer organ malignitelerinden farklı olarak, sitoplazmik ve membranöz boyanma değil, apikal boyanma bildirilmektedir^{16,166}. Bertoni ve ark.nın, eş zamanlı olarak CD73 mRNA ve immünohistokimya

ekspresyon seviyelerinin incelendiği papiller tiroid karsinomu çalışmalarında, immünohistokimyasal olarak CD73 ile tümör alanlarında pozitiflik belirlenmiş, ancak prognostik bir ilişki elde edilememiştir. Bu çalışmada CD73 mRNA seviyeleri ise, metastatik vakalarda ve rekürrens riski yüksek olan vakalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur¹⁶.

H.2. CD147

CD147, diğer bir adıyla EMMPRIN (ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyici), bir adezyon molekülü immünglobulini olup, çok sayıda matriks metalloproteinazı aktifleştirebilir. Matriks metalloproteinazlar ise bazal membran ve çok sayıda ekstraselüler madde yıkımını sağlayabilen proteolitik enzimler olup, tümör lokal invazyonu ve uzak metastazda önemli rolleri vardır^{19,22,167}. Ayrıca, CD147'nin karaciğerde epitelyal mezenkimal transisyon (EMT) yolağında rolü olduğu bildirilmiştir¹⁶⁸. EMT, kanser invazyon ve metastazında anahtar rolü olan biyolojik bir süreçtir¹⁶⁹. Polarize epitelyal hücrelerin, motil mezenkimal hücrelere dönüşmesine ve invaziv fenotip kazanmasına sebep olur¹⁷⁰.

Literatürde çok sayıda malignitede, başta kısa genel sağkalım süresi olmak üzere, çeşitli kötü prognostik durumlarda artmış CD147 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Bir kolorektal karsinom çalışmasında, artmış CD147 immünohistokimyasal ekspresyonunun, metastaz, ileri TNM evresi ve daha kısa hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁷¹. Benzer şekilde mide karsinomları üzerine yapılmış bir çalışmada, kuvvetli CD147 ekspresyonunun metastaz, TNM evresi ve daha kısa hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹⁷². Glioblastomlarda CD147 ekspresyonunun incelendiği bir araştırmada, artmış CD147 ekspresyonunun daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır¹⁷³. Benzer şekilde, Yu ve ark.nın dil skuamöz hücreli karsinom çalışmalarında, artmış CD147 ekspresyonunun, artmış T evresi ve kısa genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁷⁴. Literatürde artmış CD147 ekspresyonunun, benzeri kötü prognostik durumlarla ilişkili olduğu mesane, pankreatobiliyer, meme karsinomu dahil pek çok tümör bildirilmektedir^{22,175,176}.

H.3. Osteopontin

Osteopontin, SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein) ailesi üyesi bir asidik glikoproteindir¹⁷⁷. İntegrin ve CD44 reseptörlerine bağlanarak, hücre-matriks etkileşimlerini ve sinyallerini düzenler^{178,179}. OPN-a, OPN-b, OPN-c'nin de içinde bulunduğu

5 ayrı izoformu mevcuttur¹⁷⁷. Osteoblastlar, osteoklastlar, nötrofiller, NK hücreleri, dendritik hücreler, lenfositler, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerden sentezlendiği bildirilmiştir^{180,181}. Kan, süt, idrar, tükürük, safra sıvısı ve seminal sıvı gibi vücut sıvılarında bulunur¹⁷⁹. Pek çok fizyolojik fonksiyonu vardır. Kemik ve dişlerin biomineralizasyonunda, kemik remodelinginde, osteoklast bağlanması önemli rollere sahiptir^{182,183}. Ayrıca OPN immün sistemin regülasyonunda görevlidir, hücre aracılı immün yanıtı katkı sağlar¹⁸⁴. Doğal immün sistemin düzenlenmesinde önemli role sahiptir, viral patojenlere karşı mukozal yanıtı kuvvetlendirir, makrofaj ve nötrofilleri aktifler, yara iyileşmesinde etkinliği vardır^{185,186}.

Fizyolojik işlevlerinin yanı sıra, tümör biyolojisinde tümörögenез, hücre proliferasyonu, angiogenез, invazyon, metastaz, rekürrens gibi çok sayıda basamakta önemli rol oynar^{177,187,188}. Ayrıca çeşitli yayınlarda OPN'in, meme, kolon, hepatoselüler karsinom (HCC) ve özofageal skuamöz hücreli karsinom tedavisinde direnç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. OPN izoformlarının ekspresyonları, çeşitli tümörlerde farklılık gösterdiğinden, OPN'in tümör biyolojisine etkilerinin farklı mekanizmalar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir¹⁷⁷.

Osteopontin ekspresyonu literatürde pek çok tümörde incelenmiş, pek çok yayında kötü prognostik durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Glial tümörlerde tümör invazivliği ile ilişkili olduğu bildirilmektedir¹⁸⁹. HCC'de OPN mRNA seviyelerinin, kötü prognoz, ileri evre, yüksek grad ve erken rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁹⁰. Başka bir HCC metaanaliz çalışmasında, OPN ekspresyonu, azalmış genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur¹⁹¹. Nazofaringeal karsinomlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kemik metastazı varlığında OPN'in artmış immünhistokimyasal ekspresyon gösterdiği tespit edilmiştir¹⁵. Özefagus skuamöz hücreli karsinomlarında, yüksek OPN immünhistokimyasal ekspresyonunun kötü prognoz, uzak lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹⁹². OPN yüksek ekspresyonu, mide kanserlerinde metastaz ve rekürrens ile ilişkili bulunmuştur¹⁹³. Coppola ve ark.nın çok sayıda farklı tümörün değerlendirildiği çalışmasında, OPN immünhistokimyasal ekspresyonunun, tümör evresi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir¹⁴. Bir kolorektal karsinom metaanaliz çalışmasına göre, yüksek OPN ekspresyonu, yüksek grad, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve azalmış genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur¹⁹⁴. Literatürde tiroid papiller karsinomunda OPN ekspresyonunun incelendiği yayınlar mevcuttur. OPN yaygın ve kuvvetli immünhistokimyasal ekspresyonunun, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu, literatürde 2 ayrı çalışmada gösterilmiştir^{12,13}. OPN mRNA seviyelerindeki artışın, lenf nodu metastazı, BRAF mutasyonu ve foliküler dışı histolojik tip ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur¹⁹⁵. OPN mRNA seviyelerinin incelendiği bir başka çalışmada, yüksek mRNA

seviyelerinin mikrokalsifikasyon varlığı ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir¹⁹⁶.



BÖLÜM III

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

İTF Patoloji Anabilim Dalı hasta kayıt sisteminde, en az 2 yıl takip süresi olması dikkate alınarak, 2006-2017 yılları arasında “papiller mikrokarsinom” tanısı almış vaka taraması yapıldı ve sistemde kayıtlı 2105 vaka tespit edildi. Çalışmaya dahil edilecek vaka kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi:

- ≥ 5 mm boyutlu tümörler (İmmünohistokimya çalışmalarında tümörün tükenme ihtimali nedeniyle < 5 mm boyutlu tümörler çalışmaya dahil edilmedi ve bu nedenle 1247 vaka elendi)
- Unisentrik tümörler (metastaza yol açan tümör odağının tespiti konusunda yanılmamak ve homojen grup oluşturmak adına, multisentrik tümörü olan 512 vaka elendi)
- > 18 yaş hastalar (pediyatrik gruba dahil olan 30 vaka elendi)

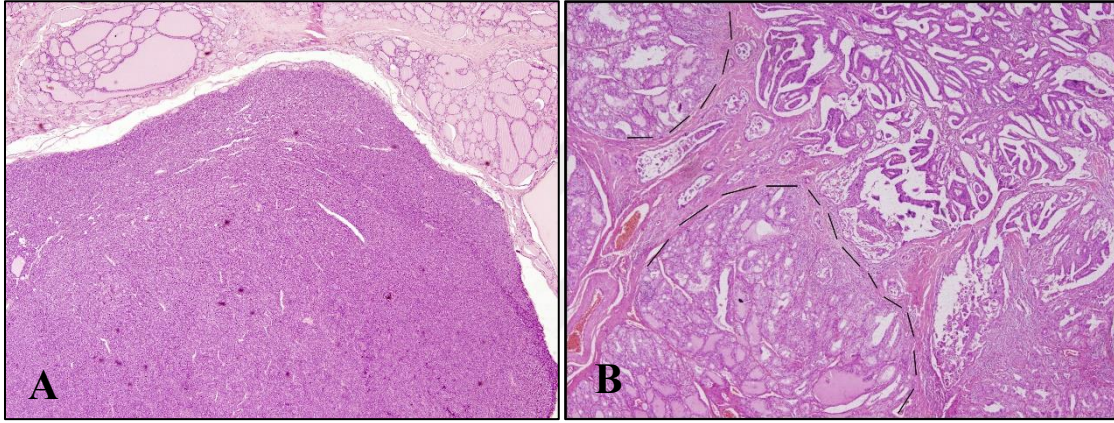
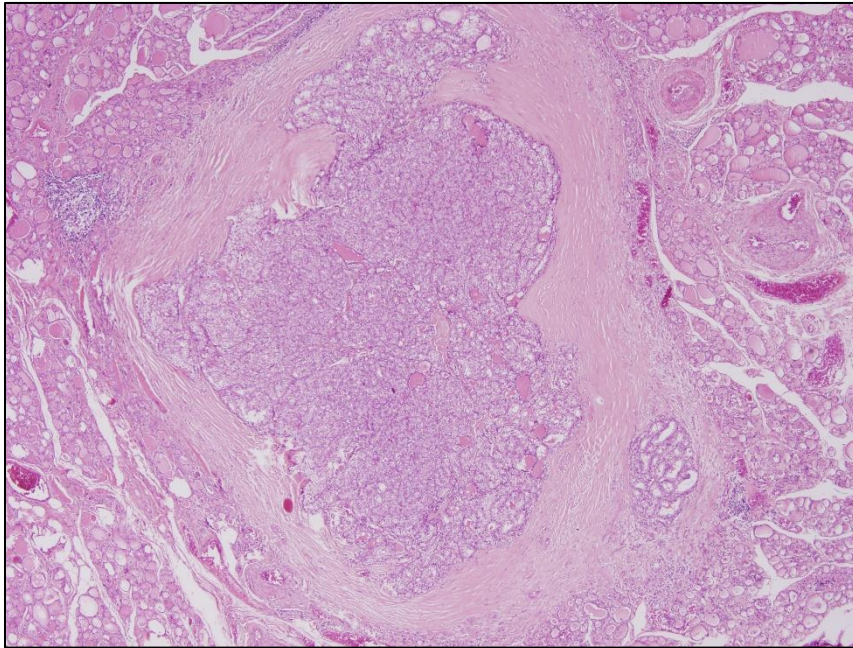
Bu kriterlerle toplamda 1789 vakanın elenmesi ile, 316 vakalık bir grup elde edildi. Hastaların takip bilgileri, ilgili kliniklere ait hasta takip dosyalarından elde edildi. Takip bilgileri bulunmayan 64 vaka ve ayrıca parafin blokları arşivimizde bulunmayan 4 vaka çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 5 aylık takip süresi olan ancak lenf nodu metastazı yaptığı bilinen 1 vaka çalışma grubuna dahil edildi ve 248 vakadan oluşan vaka grubumuz belirlendi.

II. Olguların Histomorfolojik Özelliklerinin Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait arşivde mevcut tüm preparatlar DSÖ 2017 tanı kriterleri esas alınarak tekrar değerlendirdi ve alt tip tayini yapıldı. Değerlendirme sırasında tümörün sınır özellikleri (ekspansif/infiltratif), kapsül ve kapsül invazyonu varlığı, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı not edildi (Tablo 3).

Tablo 3: Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler ve değerlendirme kriterleri

Değerlendirilen Parametre		
Sınır özellikleri	Ekspansif/ İnfiltratif	Resim 17
Kapsül varlığı	Var/ Yok	
Kapsül var ise kapsül invazyonu varlığı	Var/ Yok	Resim 18
Perinöral invazyon varlığı	Var/Yok	
Lenfatik invazyon varlığı	Var/Yok	
Venöz invazyon varlığı	Var/Yok	

**Resim 17:** Sınır özellikleri A. Ekspansif sınır HE x40 B. İnfiltratif sınır HE x40**Resim 18:** Kapsül invazyonu HE x20

III. Doku Microarray Yöntemi İçin Blokların Hazırlanması

Preparatlar üzerinde işaretlenmiş tümör alanlarına parafin blokta karşılık gelen bölgeler, Dermatoloji kliniklerinde kullanılan, 5 mm çaplı punch biyopsi aparatı (Kai Medical) ile parafin bloktan ayrıldı. Ayrılan dokular, bir blokta sekiz doku olacak şekilde sistematik olarak parafine gömülerek yeni parafin bloklar oluşturuldu. Bu yöntem ile, 241 adet tümörden elde edilen tümör dokuları, 32 adet parafin blokta bloklandı (Resim 19). Morfolojik farklılıklar içeren ve ek inceleme ihtiyacı duyulan 7 adet vakada, microarray bloğu yerine tüm kesit üzerinde immünohistokimyasal çalışmalar yapıldı.



Resim 19: Doku microarray yöntemi

IV. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için pozitif kontrol örnekleri belirlendi. CD73 antikoruna için tonsil, CD147 antikoruna için mide mukozası, Osteopontin antikoruna için ise endometrium adenokarsinomu dokuları içeren parafin bloklar kontrol bloğu olarak seçildi. Bu kontrol blokları kullanılarak antikorlar için ideal yöntem, dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri belirlendi.

DMA yöntemi ile hazırlanmış parafin bloklardan, her lamda iki parafin bloğa ait birer kesit olacak şekilde, immünohistokimyasal inceleme için üç adet 3-5 µm kalınlığında kesitler, ticari olarak temin edilen pozitif şarjlı lamlara alındı. Bu preparatlar 56°C etüvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin bu şekilde yapışması sağlandı. Preparatlar immünohistokimyasal yöntemin uygulanacağı güne kadar üstü kapalı olarak oda sıcaklığında bekletildi.

Bir gece etüvde bekletilen lamalar Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining modüle yerleştirildi ve aşağıdaki prosedürler uygulandı:

IV.A. CD73 ile immünhistokimyasal boyanma

1. Deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H&E ile zıt boyama

IV.B. CD147 ile immünhistokimyasal boyanma

1. Deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H&E ile zıt boyama

IV.C. Osteopontin ile immünhistokimyasal boyanma

1. Deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. Yüz yirmi dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H&E ile zıt boyama

Makineden çıkarılan preparatlar deterjanlı suyla çalkalanıp, saf alkolde üç kez, üçer dakika boyunca bekletildi. Ardından ksilen içerisinde de üç kez, üçer dakika bekletildikten

sonra ‘Safe Mount’ kapatma maddesi ile kapatıldı. Çalışmada kullanılan immunhistokimyasal belirteçlere ait teknik özellikler Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Çalışmada kullanılan immünhistokimyasal belirteçlere ait ayrıntılı bilgiler

Antikor ve Klon	Üretici	Sulandırma oranı	İnkübasyon süresi ve sıcaklığı
CD73(NT5E)- Rabbit Policlonal antibody (D7F9A)	CellSignaling	1/200	120 dakika, 37 derece
CD147(EMMPRIN)- Mouse Monoclonal Antibody (8D6)	Santa Cruz	1/200	120 dakika, 37 derece
Osteopontin(SPP1)- Rabbit Monoclonal Antibody (EP106)	Epitomics	1/100	120 dakika, 37 derece

V. İmmünhistokimyasal Değerlendirme

V.A. CD73

CD73 için apikal ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi ¹⁶. Her bir vaka için boyanma şiddetine göre 0-3 arasında bir değer belirlendi (0, boyanma yok; 1+, zayıf boyanma; 2+, orta boyanma; 3+, kuvvetli boyanma). Ayrıca her vaka için pozitiflik gözlenen tümör hücre yüzdesi belirlendi. Her vaka için, daha önce literatürde mevcut CD73 çalışmalarında uygulandığı gibi, boyanma şiddetine ait skor ile boyanan hücre yüzdesinin çarpılmasıyla H-skoru hesaplandı ¹⁸.

V.B. CD147

CD147 için tümör hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi²¹. Her bir vakaya boyanma şiddetine göre 0-2 arasında bir değer belirlendi (0, boyanma yok; Skor 1, zayıf boyanma; Skor 2, orta veya kuvvetli boyanma). Ayrıca her vaka için pozitiflik gözlenen tümör hücre yüzdesine göre bir değer belirlendi (0, boyanma yok; 1, $\leq$ %10 oranında boyanma; 2, $>$ %10 oranında boyanma). Her vaka için, boyanma şiddeti ve yaygınlığını temsil eden iki ayrı değerın toplanması ile 0-4 arasında bir skor belirlendi. Skor 0-

2 aralığındaki vakalar negatif/zayıf pozitif, skor 3 ve skor 4 vakalar ise kuvvetli pozitif grup olarak belirlendi.

V.C. Osteopontin

OPN ile tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Her bir vaka için boyanma şiddetine göre 0-3 arasında bir değer belirlendi (0, boyanma yok; 1+, zayıf boyanma; 2+, orta boyanma; 3+, kuvvetli boyanma). Ayrıca her vaka için pozitiflik gözlenen tümör hücre yüzdesi belirlendi ¹³. Her vaka için boyanma şiddetine ait skor ile boyanan hücre yüzdesinin çarpılmasıyla H-skoru hesaplandı.

VI. İstatiksel Değerlendirme

İstatiksel analizler IBM SPSS v22 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Tümör çapı ve yaş değişkenleri, Mann Withney U-testi ile değerlendirildi. İHK'sal incelemelerin boyanma yaygınlığı ile H-skoru için eşik değerler ROC Curve analizi ile elde edildi. Yorumlarda anlam değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BÖLÜM IV

BULGULAR

I. Demografik Özellikler

Çalışma grubuna ait demografik özellikler Tablo 5'te özetlenmiştir. Hastaların tanı anındaki yaşları 19-79 aralığında değişmekte olup ortalaması 46,5'tur (medyan 47). Vakaların 54'ü (%21,8) erkek, 194'ü (%78,2) kadındır.

Ameliyat şekilleri 196 (%79) hastada bilateral total tiroidektomi, 42 (%16,9) hastada lobektomi, 10 (%4) hastada bilateral near total tiroidektomdir. Otuz yedi hastaya ilk ameliyatı sırasında boyun diseksiyonu yapılmış, 5 hastaya, ilk operasyonunda lenf nodu metastazı tespit edildikten sonra lenf nodu diseksiyonu eklenmiştir. Diseksiyon yapılan hastaların, 18'ine santral boyun diseksiyonu, 3'üne santral ve lateral boyun diseksiyonu, 3'üne paratrakeal diseksiyon, 3'üne pretrakeal diseksiyon, 1'ine paratrakeal ve pretrakeal diseksiyon yapılmıştır. On beş hastaya ise santral ya da lateral olduğu belirtilmemekle beraber servikal diseksiyon yapılmıştır.

Vakaların takip süreleri 18-155 ay aralığında olup, ortalama 79 aydır (medyan 72). Lenf nodu metastazı olduğu bilinen ve 5 aylık takibi olan 1 vaka, ayrıca çalışma grubuna dahil edilmiştir. Lenf nodu metastazı olan vakaların ortalama takip süresi 74,95 ay ($SD \pm 37,22$), lenf nodu metastazı olmayan vakaların ortalama takip süresi 79,38 ay ($SD \pm 36,11$) olarak tespit edilmiştir.

Vakaların 13'ünde (%5,3) tanı anı, 5'inde (%2) takipte, 2'sinde (%0,8) tanı anında ve takipte olmak üzere 20 hastada (%8,1) servikal lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Metastaz bulunan vakaların metastatik lenf nodlarının yerleşimleri, 5 vakada santral, 1 vakada santral ve lateral, 3 vakada peritiroidal, 1 vakada paratrakeal, 1 vakada paratrakeal ve pretrakeal olup, 9 vakada lateral ya da santral olduğu belirtilmemekle beraber servikal yerleşim bilinmektedir.

Lenf nodu metastazı bulunan hastaların 2'sinde (%0,8) mediastinal lenf nodu metastazı olmak üzere uzak metastaz tespit edilmiştir. İki de klasik tip tanısı almış olan bu grup, 49 yaşında kadın ve 46 yaşında erkek hastadan oluşmaktadır. Lenf nodu metastazı olmayan vakalarda uzak metastaz tespit edilmemiştir. Ayrıca vaka grubumuzda, solid organ ya da kemik metastazı gibi uzak organ tutulumları gözlenmemiştir. Mediastinal lenf noduna metastaz yapmış, iki vakadan oluşan bu gruba, az vakadan oluşması nedeniyle istatistiki değerlendirmeler uygulanmamıştır.

Hastaların 7'si (%2,8) hastalık dışı sebeplerle eks olmuştur. İstatistiki değerlendirmeler bu gruba uygulanmamıştır. Hastalık sebepli ölüm ise yoktur.

Lenf nodu metastazı olan hastalar cinsiyetleri yönünden değerlendirildiğinde, 54 erkek hastanın 8'inde (%14,8), 194 kadın hastanın 12'sinde (%6,2) lenf nodu metastazı mevcuttu. Pearson Chi kare testinde lenf nodu metastazı ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında, erkek cinsiyetin, lenf nodu metastazı riski için anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,039$) [OR: 2,638, %95CI (1,019-6,829)].

Lenf nodu metastazı olan hastaların yaş ortancaları 26,50 [ortalamaları 32,05 ($SD\pm 10,45$)], lenf nodu metastazı olmayan hastaların yaş ortancaları ise 49'dur [ortalamaları 47,70 ($SD\pm 12,24$)]. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan vakaların yaşları Mann Withney U testi ile karşılaştırıldı ve değişkenler arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Ayrıca vaka grupları 50 yaşından büyükler ve küçükler olarak iki gruba ayrılıp lenf nodu metastazı riski açısından değerlendirildi. Lenf nodu metastazına sahip 20 vakanın 19'u 50 yaşından daha küçük olup, geri kalan 1 vaka ise 50 yaşındaydı. Karşılaştırmalı değerlendirmede, 50 yaşından küçük olma durumunun, lenf nodu metastazına sahip olma riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü ($p<0,001$) [OR=16,802 %95 CI(2,212-127,627)]. AJCC 8. basımında, tiroid tümörleri evrelemesinde 55 yaş sınırının yeri olması nedeniyle, 55 yaş sınırı baz alınarak yapılan değerlendirmede, 55 yaşından büyük 57 hastada lenf nodu metastazı görülmemiş olup, 55 yaşından küçük 171 hastanın 20'sinde lenf nodu metastazı mevcuttur. Bu bağlamda 55 yaş sınırı ele alındığında, 55 yaşından küçük olmanın da, lenf nodu metastazı riskinde artış ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0,01$).

Demografik parametrelere ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5: Demografik özellikler

	LN met +	LN met -	Toplam	P
Yaş ortanca/ortalama	26,50/32,05 (SD±10,45)	49/47,7 (SD±12,24)	47/46,5	p<0,001
Cinsiyet				p=0,039
-Kadın	12	182	194	
-Erkek	8	46	54	
Operasyon tipi				
-Lobektomi	2	40	42	
-BTT	17	179	196	
-NTT	1	9	10	
Servikal diseksiyon	13+5*	24	37+5*	
Takip ort. (ay)	74,95 (SD±37,22)	79,38 (SD±36,11)		
LN met		-		
-Tanı anı	13	-		
-Takipte	5	-		
-Tanı anı ve takipte	2	-		
LN met yeri		-		
-Santral	5	-		
-Santral ve lateral	1	-		
-Peritiroidal	3	-		
-Paratrakeal	1	-		
-Para ve pretrakeal	1	-		
-Servikal**	9	-		
Uzak metastaz***	2	0	2	

*İlk operasyonu sırasında lenf nodu metastazı tespit edilen 5 hastaya daha sonradan servikal diseksiyon eklenmiştir.

**Dokuz vakada lenf nodu lokalizasyonu detaylı belirtilmemiş olup servikal lenf nodu olduğu bilinmektedir.

***Mediastinal lenf gangliyonu metastazı

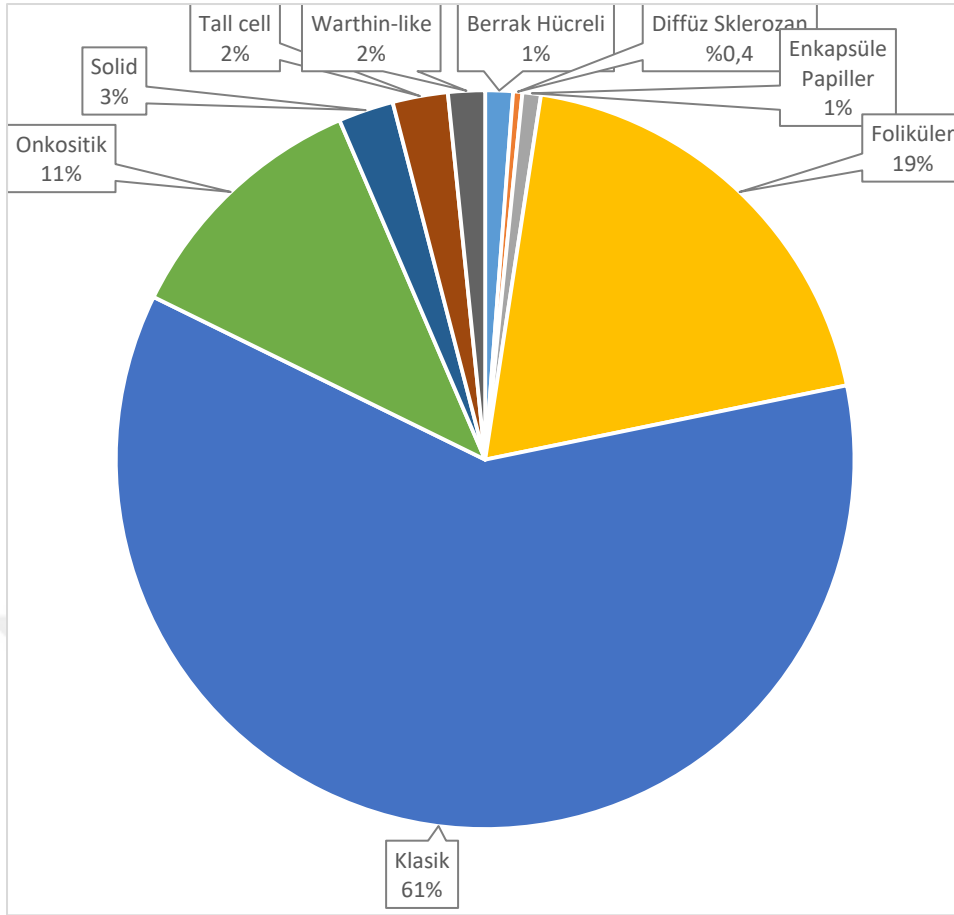
Tablo 6: Demografik özelliklere ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Cinsiyet * LNmet	%40	%79	%15	%94
50 sınırı ile yaş*LNmet	%95	%46	%14	%99
55 sınırı ile yaş*LNmet	%100	%25	%11	%100

II. Histomorfolojik Özellikler

Çalışma grubuna ait histomorfolojik veriler Tablo 7’de özetlenmiş olup, istatistiksel olarak lenf nodu metastazının anlamlı düzeyde sık olduğu parametrelerin, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri Tablo 8’de dir. Hastaların histopatolojik alt tipleri 150 (%60,5) klasik tip, 48 (%19,4) foliküler varyant, 28 (%11,3) onkositik varyant, 6 (%2,4) solid varyant, 6 (%2,4) tall cell varyant, 4 (%1,6) Warthin benzeri varyant, 3 (%1,2) berrak hücreli varyant, 2 (%0,8) enkapsüle papiller varyant, 1 (%0,4) diffüz sklerozan varyant olarak gruplanmıştır (Şekil 1).

Metastazı olan 20 vakanın histopatolojik alt tipi, 18’inde klasik tip, 1’inde Warthin benzeri varyant, 1’inde diffüz sklerozan varyanttır. İstatistiksel değerlendirmede, klasik tipin diğer varyantlara göre lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p=0,005$) [OR=6,545 CI(1,484-28,879)]. Ancak literatürde sık lenf nodu veya uzak metastaz yaptığı bilinen Tall cell, diffüz sklerozan ve solid varyant tanısı almış vaka sayımız azdır [sırasıyla 6 (%2,4), 1 (%0,4), 6 (%2,4)]. Hobnail varyant tanılı vakamız ise yoktur. Bu nedenle klasik tipin bu varyantlar ile karşılaştırılması ile ilgili bir yorum, daha geniş serilerde yapılabilir.



Şekil 1: Vakaların histolojik alt tiplere göre dağılımı

Tüm çalışma grubu beraber değerlendirildiğinde tümör çapı ortalaması 0,72 cm (medyan 0,76) olup, 0,5-1 cm aralığındadır. Lenf nodu metastazı olan vakaların tümör çapı ortancaları 0,85 [ortalama 0,83 cm (SD±0,14)], lenf nodu metastazı olmayan vakaların tümör çapı ortancaları ise 0,70 cm'dir [ortalama 0,71 cm (SD±0,17)]. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan vakaların tümör çapları Mann Withney U testi ile karşılaştırıldı ve değişkenler arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,002$). Bu doğrultuda 0,7 cm sınırı ile yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede, 0,7 cm'den küçük 99 vaka mevcuttu ve bu gruptan 2 (%0,2) vakada lenf nodu metastazı vardı. Buna karşın 0,7 cm veya daha büyük çaplı tümöre sahip vaka sayısı ise 149 iken, bu gruptaki metastazlı vaka sayısı 18 (%12) idi. Bu doğrultuda yapılan karşılaştırmada, 0,7 cm ve daha büyük boyutlu tümörlerin metastaz yapma olasılığı, 0,7 cm'den küçüklere göre daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0,004$) (OR:6,664 %95CI (1,511-29,401)).

Tüm vakaların 97'si (%39) infiltratif, 84'ü (%34) ekspansif sınırlı, 67'si (%27) kapsülle çevriliydi. Kapsüllü vakaların 39'unda (%58) kapsül invazyonu mevcuttu. Ekspansif sınırlı

vakalarda lenf nodu metastazı görülmezken, infiltratif sınırlı vakaların 15'inde lenf nodu metastazı mevcuttu. Ekspansif ve infiltratif sınırlara sahip gruplar arasındaki lenf nodu metastazı farklılığına bakıldı. İnfiltratif sınırlı olma özelliği, ekspansif sınırlı olmaya göre, lenf nodu metastazı sıklığındaki artış açısından anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Ekspansif sınırlı vaka sayısı 0 olduğundan OR hesaplanamadı). Bu bulgu doğrultusunda ekspansif vakaların %100 doğrulukla lenf nodu metastazı yapmayacağı öngörüldü.

Kapsüle sahip vakalar arasında, kapsül invazyonu bulunmayanlarda lenf nodu metastazı izlenmezken, kapsül invazyonu bulunan vakaların 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttu. Kapsül invazyonunun lenf nodu metastazı açısından farklılığı olup olmadığını görmek için yapılan karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmede, yalnızca kapsül invazyonu olanlarda lenf nodu metastazı olmasına karşın, sonuç anlamlı bulunmadı ($p=0,07$).

Perinöral invazyon varlığı yönünden değerlendirilen vaka grubumuzda 8 (%3,2) vakada perinöral invazyon izlendi. Bu vakaların 1'inde metastaz mevcuttu. Lenf nodu metastazı varlığı ile karşılaştırmalı değerlendirmede anlamlı fark bulunmadı ($p=0,6$).

Vaka grubumuz lenfatik invazyon varlığı yönünden değerlendirildi. Toplam 34 (%13,7) vakada lenfatik invazyon bulunmaktaydı. Bu vakaların 13'ünde lenf nodu metastazı mevcuttu. Lenf nodu metastazı bulunan diğer 7 vakada ise lenfovasküler invazyon görülmedi. İstatistiksel değerlendirmede, lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlendi. ($p<0,001$) [OR:18,306 %95CI(6,584-50,900)].

Vasküler invazyon varlığı yönünden yapılan değerlendirilmede 4 vakada vasküler invazyon gözlendi. Bu 4 vakadan 2'sinde lenf nodu metastazı bulunurken diğer 2'sinde lenf nodu metastazı bulunmamaktaydı. Vasküler invazyon bulunan vakalarda, takiplerde uzak metastaz varlığı yönünde bulgu saptanmadı. Vasküler invazyon varlığı ile lenf nodu metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur ($p=0,002$). Ancak karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunsada, az sayıda vakada vasküler invazyon bulunduğundan, kesin yorumdan kaçınılmıştır.

Kırk sekiz vakadan oluşan foliküler varyant grubundaki 30 vaka, enkapsüle yapıda foliküler varyant PTMK'lardır ve 1 cm'den büyük tümörler için kullanılan NIFT-P tanısının morfolojik olarak idantiğidir. Gerek otuz vakalık enkapsüle foliküler varyant grubu, gerek geri kalan 18 vakalık foliküler varyant grubunda lenf nodu metastazı saptanmadı.

Tablo 7: Histopatolojik özellikler

	LN met +	LN met -	Toplam	p
Tanı				p=0,005
-Klasik tip	18	132	150	
-Diğerleri	2	96	98	
Çap ortanca/ortalama (cm)	0,85/0,83 (SD±0,14)	0,70/0,71 (SD±0,17)	0,76/0,72	p=0,002
Sınır				p<0,001
-İnfiltratif	15	82	97	
-Ekspansif	0	84	84	
Kapsül invazyonu			67	p=0,07
-Kapsüllü, KI yok	0	28	28	
-Kapsüllü, KI var	5	34	39	
NİFT-P özellikleri	0	30	30	
PNİ	1	7	8	p=0,6
Lİ	13	21	34	p<0,001
Vİ	2	2	4	p=0,002

Tablo 8: Histopatolojik parametrelere ait sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Klasik tip*LNmet	%90	%42	%12	%98
Tümör çapı*LNmet	%90	%43	%12	%98
Eksp./İnf. sınır*LNmet	%100	%50	%15	%100
Lİ*LNmet	%60	%90	%38	%96
Vİ*LNmet	%10	%99	%50	%92

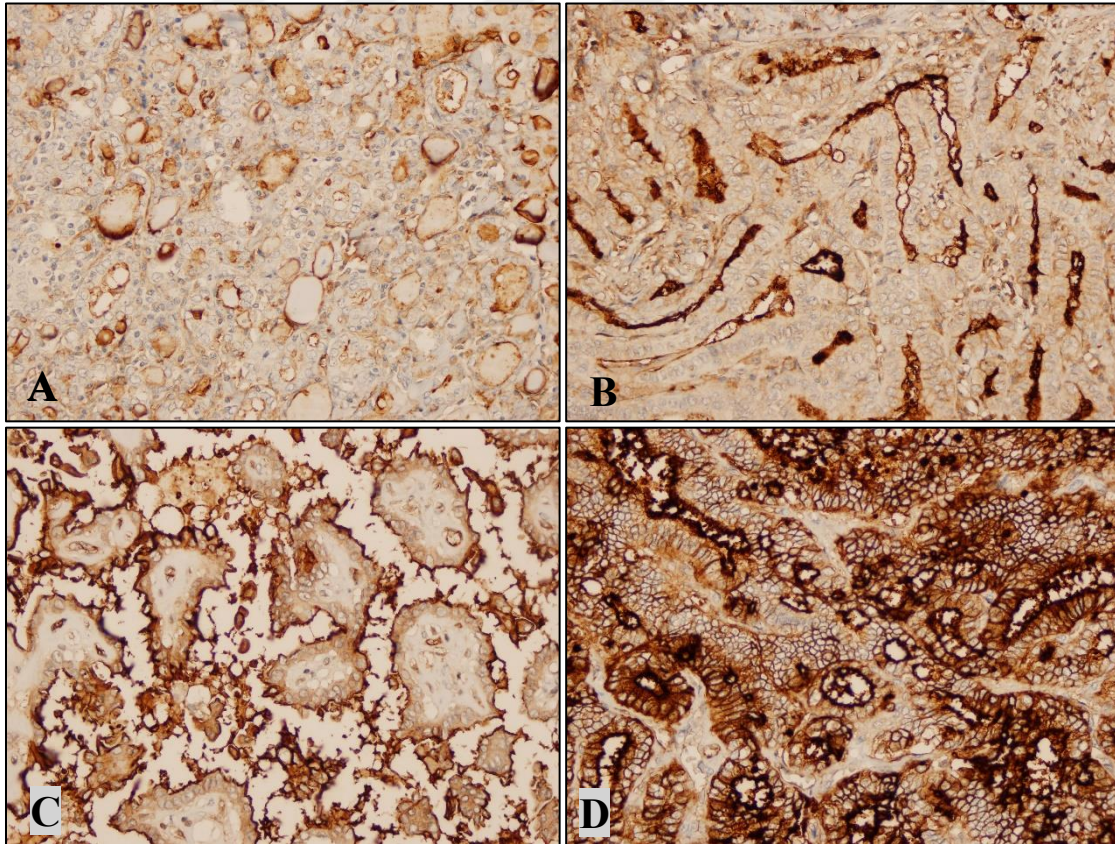
III. İmmünohistokimya İnceleme Bulguları

İki yüz kırk sekiz vakalılık grubumuzdan 4 vakada tümör dokusu kesitte tükendiğinden, immünohistokimyasal değerlendirmeler 244 vaka üzerinden yapılmıştır.

III.A. CD73

CD73 antikoruna ile, 28 (%11,5) vakada boyanma izlenmezken, boyanma şiddeti 41 (%16,8) vakada skor 1, 69 (%28,3) vakada skor 2, 106 (%43,4) vakada skor 3 olmak üzere, toplamda 216 (%88,5) vakada tümör hücrelerinde %5-100 aralığında değişken oranlarda (ortalama %60,88, medyan %70) apikal boyanmalar izlendi. Skor 3 boyanma izlenen 106 vakanın 32'sinde (%30,1) apikal boyanmanın yanında membranöz boyanma mevcuttu (Resim 20). CD73 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Normal tiroide genel olarak reaksiyon izlenmemekle beraber, fokal olarak tiroide alanlarında zayıf apikal boyanmalar izlendi. Çevre tiroide ait kolloidde yer yer non-spesifik reaksiyonlar gözlemlendi. Lenfosit ve endotel boyanmaları iç kontrol olarak değerlendirildi.



Resim 20: CD73 boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 apikal boyanma, X400 B. Skor 2 apikal boyanma, X400 C. Skor 3 apikal boyanma, X400 D. Skor 3 membranöz boyanma, X400

CD73 immünohistokimyasal incelemesinin yalnızca (+) ya da (-) olarak değerlendirilmesinin lenf nodu metastazı ihtimalini öngörme yetisini sorgulamak adına, hiçbir boyanma izlenmeyen 28 vaka ile herhangi bir skor ve herhangi bir yüzde ile boyanma gözlenen 216 vaka, lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldı. Boyanma izlenmeyen 28 vakanın 2'sinde (%7,1) lenf nodu metastazı mevcuttu. Boyanma izlenen 216 vakanın ise 18'inde (%8,3) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. İstatistiksel değerlendirmede aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,829$). CD73 immünohistokimyasal incelemesinin “pozitif/negatif” olarak değerlendirilmesinin uygun olmayacağı düşünüldü.

Boyanan hücre oranı ile lenf nodu metastazı ilişkisi değerlendirildi. ROC Curve analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede, lenf nodu metastazı için boyanan hücre yüzdesine ait eşik değer %80 olarak belirlendi. Yüz yirmi bir vakada, tümör hücrelerinin %80 veya daha fazlasında boyanma görüldü. Bu vakaların 16'sında (%13,2) lenf nodu metastazı mevcuttu. Buna karşılık, %80'den az oranda hücrede boyanma izlenen 123 vaka vardı ve bu grupta lenf nodu metastazı mevcut olan vaka sayısı 4 (%3,3) idi. İstatistiksel değerlendirmede, %80 sınır değer olarak kabul edildiğinde, %80 veya daha yüksek oranda boyanma sergileyen vakalarda, boyanma şiddetinden bağımsız olarak, lenf nodu metastazı olasılığının, anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$) [OR:4,533 %95CI (1,469-13,987)].

Boyanma şiddeti ile lenf nodu metastazı ilişkisi değerlendirildi. Boyanma izlenmeyen 28 vakanın 2'sinde (%7,1), skor 2 boyanma izlenen 69 vakanın 4'ünde (%5,8), skor 3 boyanma izlenen 106 vakanın 14'ünde (%13,2) metastaz mevcuttu. Skor 1 boyanma izlenen 41 vakanın hiçbirinde metastaz yoktu. Negatif vakaların dahil edildiği karşılaştırmada anlamlı sonuç elde edilmedi ($p=0,051$). Negatif vakalar dışlanarak, sadece skorumanın karşılaştırıldığı Pearson Ki-kare testinde, yüksek skorlu vakalar ile düşük skorlular arasında, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,022$). Skor 3 boyanan vakalar, skor 1'e göre anlamlı derecede daha yüksek oranda lenf nodu metastazı ile ilişkili iken, skor 3 vakalar ile skor 2 vakalar arasında ve skor 2 vakalar ile skor 1 vakalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,133$, $p=0,116$). Skor 3 ve skor 2 boyanan vakalar beraber değerlendirildiğinde ise, skor 1 vakalara göre lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,032$). Skor 3 boyanan vakalar ile skor 2 ve skor 1 vakaların beraber değerlendirilerek karşılaştırılmasında da skor 3 vakaların lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak daha ilişkili olduğu görüldü ($p=0,011$). Sonuç olarak, skor 3 boyanmanın, lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu söylenebilir.

Skor 3 boyanan 106 vakanın 32'sinde (%30,1) apikal boyanmaya membranöz boyanmanın eşlik ettiği gözlemlendi. Bu durumun lenf nodu metastazı açısından farklılığa sebep olup olmadığını değerlendirmek için, membranöz boyanmanın olduğu grup ile membranöz boyanmanın olmadığı grup karşılaştırıldı. Membranöz boyanmanın olduğu 32 vakalılık grubun 8'inde (%25), membranöz boyanmanın olmadığı 74 vakalılık grubun 6'sında (%8,1) lenf nodu metastazı mevcuttu. İstatistiksel değerlendirmede, apikal boyanmaya eşlik eden membranöz boyanma gözlenen vakaların, membranöz boyanmanın olmadığı skor 3 vakalara göre lenf nodu metastazı ile daha yüksek ilişkili olduğu tespit edildi ($p=0,018$) (OR:3,778 %95CI(1,189-12,006)). Membranöz boyanmanın lenf nodu metastazı riski ile daha yüksek ilişkili olduğu düşünüldü.

CD73 ile boyanma şiddeti (0, skor 1, skor 2, skor 3) ve boyanan hücre yüzdesinin (%0-100) çarpımıyla H-skoru hesaplandı. Elde edilen değerler 0-300 aralığındadır (ortalama 153,98, ortanca 160). ROC Curve analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede, lenf nodu metastazı için H-skora ait eşik değer 190 olarak belirlendi. Bu skala içerisinde 190 sınır değeri baz alınarak vakalar 2 gruba ayrıldı. Yüz doksandan az skora sahip olan 141 vakanın 6'sında (%4,3) lenf nodu metastazı mevcut iken, 190 veya daha yüksek skora sahip 103 vakanın 14'ünde (%13,6) lenf nodu metastazı mevcuttu. İki grubun karşılaştırılmasında, 190 veya daha yüksek skora sahip vakaların, lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($p=0,009$) [OR:3,539, %95CI(1,311-9,555)].

CD73 immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 9: CD73 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri

	LN met +	LN met -	Toplam	p
CD73 (poz/neg)				p>0,05
-Negatif	2	26	28	
-Pozitif*	18	198	216	
CD73 (şiddet)				p=0,022
-Skor 0	2	26	28	
-Skor 1	0	41	41	
-Skor 2	4	65	69	
-Skor 3	14	92	106	
CD73(membranöz)				p=0,018
-Membranöz +	8	16	32	
-Membranöz -	6	68	74	
CD73 (yüzde)				p=0,005
-<%80	4	119	123	
-≥%80	16	105	121	
H skoru**				p=0,009
-<190	6	135	141	
-≥190	14	89	103	

*CD73 pozitif boyanma, herhangi bir yüzde ile herhangi boyanma şiddetine sahip vakalar

**H skoru=Boyanma yaygınlığı x Boyanma şiddeti

Tablo 10: CD73 immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

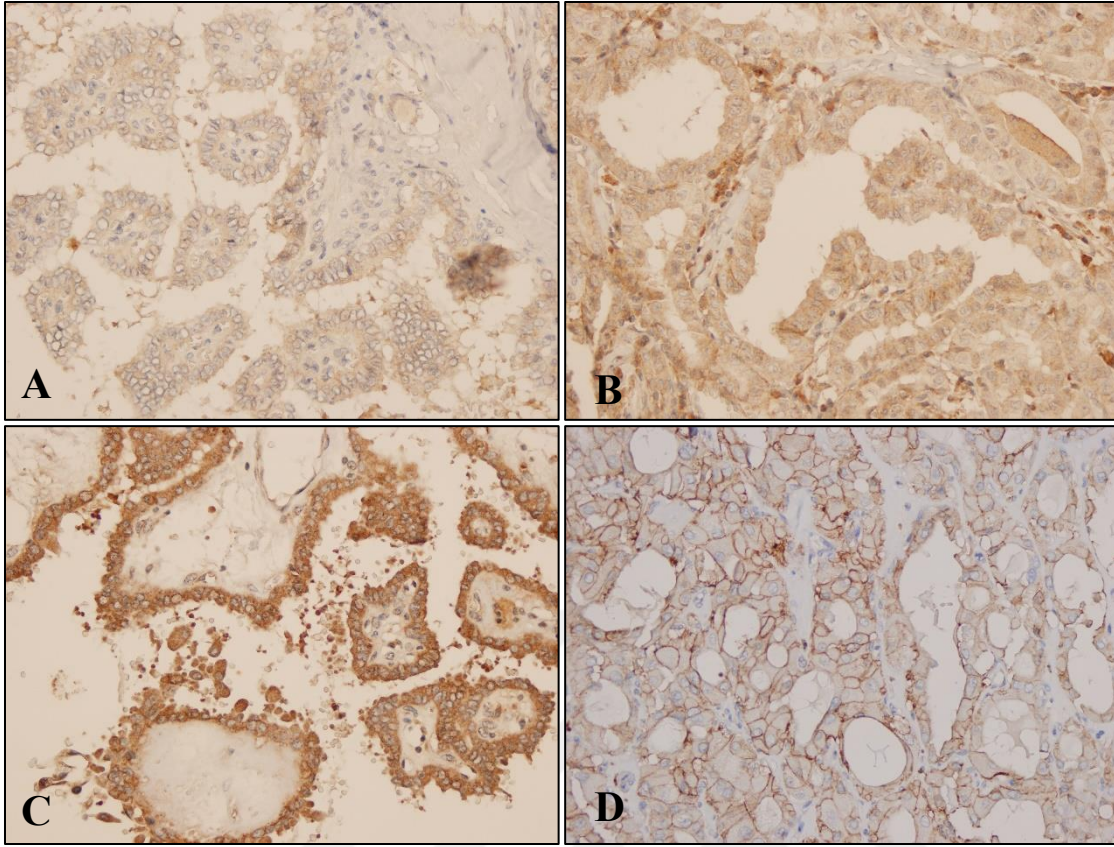
	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Boyanma yaygınlığı (sınır değer %80) ve LNmet	%80	%50	%13	%96
Boyanma şiddeti (skor3/skor1) ve LNmet	%100	%30	%13	%100
Boyanma şiddeti (skor2+3/skor1) ve LNmet	%100	%21	%10	%100
Boyanma şiddeti (skor3/skor1+2) ve LNmet	%78	%54	%13	%96
Membranöz boyanma varlığı ve LNmet	%57	%73	%25	%91
H skoru* (sınır değer 190) ve LNmet	%70	%60	%14	%97

*H skoru= Boyanma yaygınlığı x Boyanma şiddeti

III.B. CD147

CD147 antikoruna ile 136 (%55,8) vakada boyanma izlenmezken, boyanma şiddeti 71 (%29,1) vakada zayıf, 24 (%9,8) vakada orta, 13 (%5,3) vakada kuvvetli olmak üzere, toplamda 108 (%44,2) vakada tümör hücrelerinde %5-100 aralığında değişken oranlarda (ortalama %16,55) sitoplazmik ve membranöz boyanmalar izlendi (Resim 21). CD147 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri Tablo 11’de özetlenmiştir.

CD147 ile normal tiroide reaksiyon görülmedi. Lenfosit ve makrofajlarda zayıf pozitif boyanmalar izlendi.



Resim 21: CD147 boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 sitoplazmik boyanma, X400 B. Skor 2 sitoplazmik boyanma, X400 C. Skor 3 sitoplazmik boyanma, X400 D. Skor 2 membranöz boyanma, X400

CD147 immünohistokimyasal incelemesinin yalnızca (+) ya da (-) olarak değerlendirilmesinin lenf nodu metastazı ihtimalini öngörme yetisini sorgulamak adına, hiçbir boyanma izlenmeyen 136 vaka ile herhangi bir skor ve herhangi bir yüzde ile boyanma gözlenen 108 vaka, lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldı. Boyanma izlenmeyen 136 vakanın 9’unda (%6,6) lenf nodu metastazı mevcuttu. Boyanma izlenen 108 vakanın ise 11’inde (%10,2) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. İstatistiksel değerlendirmede aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,353$). CD147 immünohistokimyasal incelemesinin “pozitif/negatif” olarak değerlendirilmesinin lenf nodu metastazı ihtimalini öngörmekte kullanılmasının yeterli olmayacağı düşünüldü.

Lenf nodu metastazı olan vakaların, CD147 ile pozitif boyanan tümör hücre yüzdelерinin ortalaması %22 iken, metastazı olmayan vakalarda bu oran %16,06’dır. Boyanan hücre yüzdesinin lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkisini değerlendirmek için yapılan istatistiksel değerlendirmede bir eşik değeri bulunamadı. Mann Withney U testiyle tekrar değerlendirildi ve aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,351$).

Vakalara %10'dan az veya fazla oranda boyanmalarına göre ayrıca bir skorum yapıldı. Bu skorumaya göre boyanma olmayan vakalar 0, %10 veya daha az boyananlar 1, %10'dan fazla boyananlar 2 puan aldı. Boyanma olmayan 136 vakanın 9'unda (%6,6), 1 puan alan 41 vakanın 5'inde (%12,2), 2 puan alan 67 vakanın 6'sında (%9) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Bu puanlama sistemi göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmada, lenf nodu metastazı varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,503$).

Vaka grubumuz CD147 ile boyanma şiddetine göre skorlandı. Negatif vakalara 0 puan, zayıf boyanma izlenen vakalara 1 puan, orta veya kuvvetli boyanma izlenen vakalara 2 puan verildi. Boyanma izlenmeyen 136 vakanın 9'unda (%6,6), 1 puan alan 71 vakanın 9'unda (%12,7), 2 puan alan 37 vakanın 2'sinde (%5,4) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Boyanma şiddetine göre yapılan bu skorum, lenf nodu metastazı için anlamlı bulunmadı ($p=0,256$).

Herbir vakaya, %10 eşik değerine göre 0-2 arasında aldığı puan ile, boyanma şiddetine göre aldığı 0-2 puanın toplanmasıyla 0-4 arasında yeni bir skor verildi. Bu skorum sistemiyle 0 puan alan 136 vakanın 9'unda, 2 puan alan 41 vakanın 5'inde, 3 puan alan 30 vakanın 4'ünde, 4 puan alan 37 vakanın 2'sinde lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu skorum sistemi ile CD147 değerlendirmesinin, lenf nodu metastazı ile ilişkisinin karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,431$).

Sonuç olarak, CD147 immünohistokimyasal incelemesi, boyanan hücre oranının, boyanma şiddetinin ve bu değerlerin toplanması ile elde edilen skorum lenf nodu metastazı ile ilişkisi açısından istatistiksel olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş, ancak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 11: CD147 immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri

	LN met +	LN met -	Toplam	p
CD147 (poz/neg)				p=0,353
-Negatif	9	127	136	
-Pozitif*	11	97	108	
CD147 (şiddet)				p=0,256
-Skor 0	9	127	136	
-Skor 1 (zayıf)	9	62	71	
-Skor 2 (orta-kuvvetli)	2	35	37	
CD147 (yüzde skoru)**				p=0,503
-Skor 0	9	127	136	
-Skor 1	5	36	41	
-Skor 2	6	61	67	
CD147 (yüzde skoru+şiddet skoru)				p=0,431
0	9	127	136	
1	0	0	0	
2	5	36	41	
3	4	26	30	
4	2	35	37	

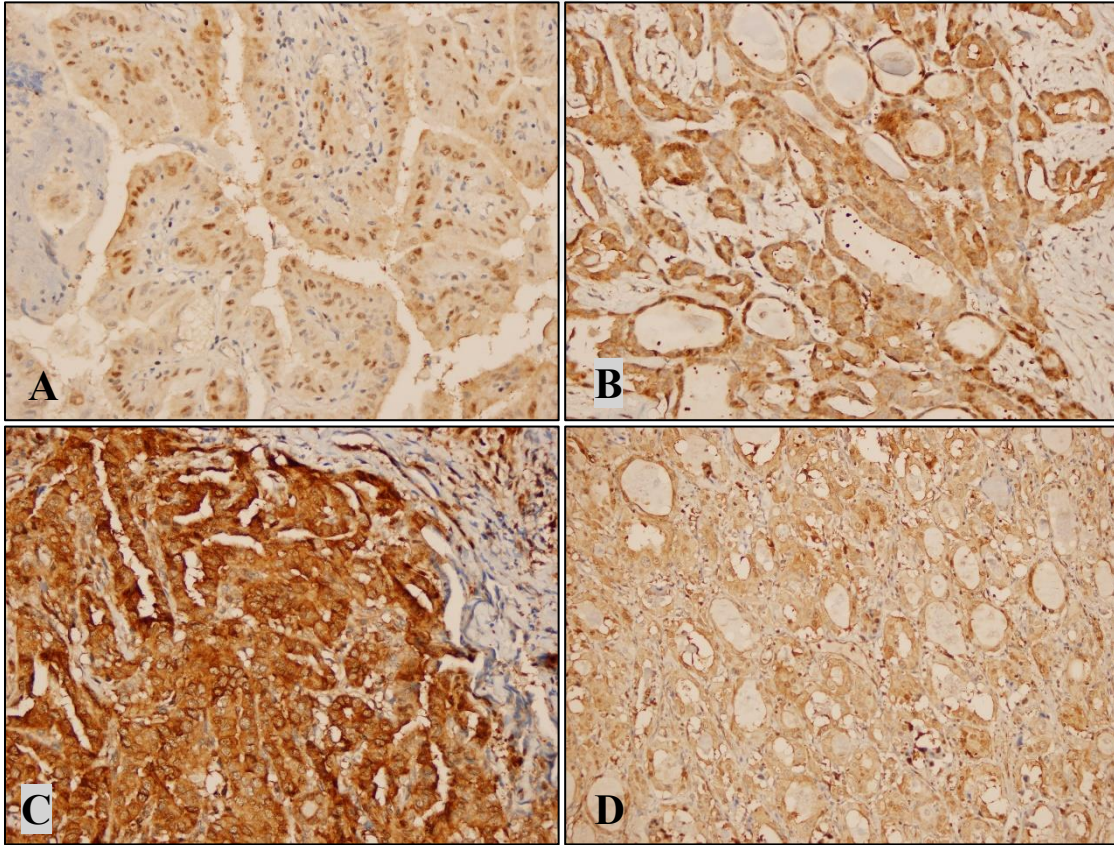
*CD147 pozitif boyanma, herhangi bir yüzde ile herhangi boyanma şiddetine sahip vakalar

**Skor 0 =Boyanma yok; Skor 1≤%10; Skor 2>%10

III.C. Osteopontin

OPN antikoru ile, 42 (%17) vakada boyanma izlenmezken, boyanma şiddeti 60 (%25) vakada skor 1, 80 (%33) vakada skor 2, 62 (%25) vakada skor 3 olmak üzere, toplamda 202 (%83) vakada tümör hücrelerinde %5-100 aralığında değişken oranlarda (ortalama %49,02, medyan %50) sitoplazmik boyanmalar izlendi (Resim 22). OPN immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri Tablo 12’de özetlenmiştir.

OPN ile normal tiroid dokusunda fokal olarak zayıf reaksiyonlar gözlemlendi. Bazı vakalarda çevre tiroide gözlenen, lenfositik tiroidit ve onkositik metaplazi alanlarında tiroid epitelinde sitoplazmik boyanmalar izlendi. Lenfosit, makrofaj ve endotel boyanmaları iç kontrol olarak değerlendirildi.



Resim 22: OPN boyanma şiddetleri ve paternleri A. Skor 1 sitoplazmik boyanma, X400 B. Skor 2 sitoplazmik boyanma, X400 C. Skor 3 sitoplazmik boyanma, X400 D. Kronik lenfositik tiroidit komşuluğundaki onkositik metaplazi alanında tiroid epitelinde boyanma, X400

OPN immünohistokimyasal incelemesinin yalnızca (+) ya da (-) olarak değerlendirilmesinin lenf nodu metastazı ihtimalini öngörme yetisini sorgulamak adına, hiçbir boyanma izlenmeyen 42 vaka ile herhangi bir skor ve herhangi bir yüzde ile boyanma gözlenen

202 vaka, lenf nodu metastazı açısından karşılaştırıldı. Boyanma izlenmeyen 42 vakanın 1'inde (%2,4) lenf nodu metastazı mevcuttu. Boyanma izlenen 202 vakanın ise 19'unda (%9,4) lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Ancak istatistiksel değerlendirmede aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,131$). OPN immünohistokimyasal incelemesinin “pozitif/negatif” olarak değerlendirilmesinin uygun olmayacağı düşünüldü.

Boyanan hücrelerin yüzdesi ile lenf nodu metastazı olasılığı arasındaki ilişki değerlendirildi. ROC Curve analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede, lenf nodu metastazı için boyanan hücre yüzdesine ait eşik değeri %50 olarak belirlendi. Vaka grubumuzdaki 117 vakada, %50'den daha az oranda hücrede pozitiflik mevcuttu ve bu gruptaki 5 (%4,3) vakada lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Yüz yirmi yedi vakada ise %50 veya daha yüksek oranda hücrede pozitiflik gözlemlendi ve bu gruptaki 15 (%11,8) vakada lenf nodu metastazı mevcuttu. Yapılan karşılaştırmalı değerlendirmede, %50 veya daha yüksek oranda boyanan vakaların, lenf nodu metastazı varlığı ile anlamlı şekilde daha ilişkili olduğu tespit edildi ($p=0,037$) (OR:3,000 %95CI (1,055-8,534)). OPN immünohistokimyasal incelemesinde, boyanma şiddetinden bağımsız olarak, %50'den fazla oranda boyanma gözlenen vakalarda, %50'den az boyananlara göre, lenf nodu metastazı olasılığının daha yüksek olacağı yorumuna gidildi.

Boyanma şiddeti ile lenf nodu metastazı ilişkisi değerlendirildi. Boyanma izlenmeyen 41 vakanın 1'inde (%2,4), skor 1 boyanma izlenen 60 vakanın 1'inde (%1,7), skor 2 boyanma izlenen 80 vakanın 9'unda (%11,3), skor 3 boyanma izlenen 62 vakanın 9'unda (%14,5) metastaz mevcuttu. Negatif vakaların dahil edilerek ve negatif vakaların dışlanarak skorlamanın karşılaştırıldığı Pearson Ki-kare testinde, yüksek skorlu vakalar ile düşük skorlular arasında, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,040$). Skor 3 boyanan vakalar, skor 1'e göre ve skor 2 boyanan vakalar skor 1'e göre, anlamlı derecede daha yüksek oranda lenf nodu metastazı ile ilişkili iken, skor 3 vakalar ile skor 2 vakalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,029$, $p=0,616$). Skor 3 ve skor 2 boyanan vakalar beraber değerlendirildiğinde ise, skor 1 ve negatif vakalara göre lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,002$). Skor 3 boyanan vakalar ile skor 2, skor 1 ve negatif vakaların beraber değerlendirilerek karşılaştırılmasında ise anlamlı fark görülmedi ($p=0,057$). Sonuç olarak, skor 2 ve skor 3 boyanmanın, lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu söylenebilir.

OPN ile boyanma şiddeti (0, skor 1, skor 2, skor 3) ve boyanan hücre yüzdesinin (%0-100) çarpımıyla H-skoru hesaplandı. Elde edilen değerler 0-300 aralığındadır (ortalama 111,19, ortanca 80). ROC Curve analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede, lenf nodu metastazı için

H-skoruna ait eşik değeri 100 olarak belirlendi. Yüzden az skora sahip olan 127 vakanın 5'inde (%3,9) lenf nodu metastazı mevcut iken, 100 veya daha yüksek skora sahip 117 vakanın 15'inde (%12,8) lenf nodu metastazı mevcuttu. İki grubun karşılaştırılmasında, 100 veya daha yüksek skora sahip vakaların, lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulundu ($p=0,018$)[OR:3,588, %95CI(1,261-10,210)].

OPN immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 12: OPN immünohistokimyasal incelemesi boyanma özellikleri

	LN met +	LN met -	Toplam	p
OPN (poz/neg)				$p>0,05$
-Negatif	1	41	42	
-Pozitif*	19	183	202	
OPN (şiddet)				$p=0,023$ $p=0,040$
-Skor 0	1	41	42	
-Skor 1	1	59	60	
-Skor 2	9	72	80	
-Skor 3	9	53	62	
OPN (yüzde)				$p=0,037$
-<%50	5	112	117	
-≥%50	15	112	127	
OPN (H skoru)**				$p=0,018$
-<100	5	122	127	
-≥100	15	102	117	

*OPN pozitif boyanma, herhangi bir yüzde ile herhangi boyanma şiddetine sahip vakalar

**H skoru=Boyanma yaygınlığı x Boyanma şiddeti

Tablo 13: OPN immünohistokimyasal değerlendirmesinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
Boyanma yaygınlığı (sınır değer %50) ve LNmet	%75	%50	%12	%96
Boyanma şiddeti (skor3/skor1) ve LNmet	%90	%52	%15	%98
Boyanma şiddeti (skor2/skor1) ve LNmet	%90	%45	%11	%98
Boyanma şiddeti (skor2+3/skor1+0) ve LNmet	%90	%45	%13	%98
H skoru* (sınır değer 100) ve LNmet	%75	%54	%13	%96

H skoru= Boyanma yaygınlığı x Boyanma şiddeti

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Tiroid kanserleri en sık endokrin organ maligniteleri olup, tüm dünyada yeni tanı kanser vakalarının %1,7'sini oluşturmaktadır¹. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %80'ini papiller karsinomlar oluştururlar². Papiller mikrokarsinomlar, 1 cm veya daha küçük boyutlu papiller karsinomlar olup, bunun dışında tüm özellikleri diğer bütün papiller karsinom varyantları ile benzerlik gösterebilir³. Papiller mikrokarsinomların, tiroid papiller karsinomları arasındaki sıklığı çeşitli yayınlarda %38,5-49 arasında değişmektedir^{11,25-27}.

Prognozu genel olarak iyi tümörler olup, hastalık ilişkili mortalite, 10 ve 20 yıl için %0.1 oranında olup oldukça düşüktür⁹. Düşük mortalite oranlarına karşın, PTMK'lerinin sıklıkla lenf nodu metastazı ve rekürrens yapabildiği bilinmektedir. Lenf nodu metastazı sıklığına ilişkin, literatürde farklı oranlar bildirilmekte olup, %20-69,5 arasında değişmektedir^{6-9,11,197}. Papiller tiroid karsinomlarında lenf nodu metastazı varlığı, artmış rekürrens riski ile anlamlı derecede ilişkilidir^{8,38}. Lenf nodu metastazının, lokal rekürrens oranını 6,2 kat arttırdığı gösterilmiştir⁸. Chow ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise, lenf nodu metastazının, uzak metastaz oranını 11,2 kat arttırdığı gösterilmiştir⁸. Bu bağlamda, rekürrens ve lenf nodu metastazı, papiller mikrokarsinomlarda vital prognostik belirteçlerdir.

Multifokalite, mikrokarsinomlarda sıkça görülebilen bir durumdur. Çeşitli serilerde %20-34 oranlarında bildirilmiştir^{5,10,142,198}. Multifokalitenin lenf nodu metastazı için önemli bir risk faktörü olduğu pek çok yazar tarafından bildirilmiştir^{9,135,142}. Zhao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı, multifokal tümörlerde %51 iken, unilateral tümörlerde bu oran %30 olarak bulunmuştur¹⁴². Çeşitli serilerde multifokal tümörlerin %40-70 oranında lenf nodu metastazı yapabildiği gösterilmiştir^{5,142}. Zheng ve ark. ≥ 3 mikrokarsinom odağının santral lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁰.

Bizim serimizde, 248 vakanın 20'sinde (%8,1) lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu oran literatüre göre düşük bir oran olup, multisentrik vakaları çalışma dışı bırakmamız ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Amerika Tiroid Birliği (ATA) 2015 kılavuzunda belirtildiği üzere, unisentrik mikrotümörler, düşük risk grubuna dahil olup, en indolen seyir beklenen grubu oluşturmaktadır¹⁹⁹.

Literatürde papiller tiroid karsinomlarında cinsiyet dağılımı çokça incelenmiş ve kadınlarda, erkeklere göre 3-4 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir^{10,39}. Ayrıca literatürde cinsiyet ve lenf nodu metastazı ilişkisi de sıkça sorgulanmış ve pek çok yayında erkek cinsiyetin, lenf nodu metastazı için kadın cinsiyete göre daha riskli olduğu vurgulanmıştır^{8,9,135,200}. Chow ve ark.nın çalışmasında, lenf nodu metastazı erkeklerde %33,3, kadınlarda %24,5 olarak bildirilmiştir⁸. Buna karşın literatürde, lenf nodu metastazı açısından kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını bildiren yazarlar da mevcuttur³⁹. Bizim çalışmamızda da kadın cinsiyet baskınlığı olup, serinin %78'i kadın, %22'si erkektir. Ayrıca, genel literatür bilgisine paralel şekilde, lenf nodu metastazı, oransal olarak erkek cinsiyette anlamlı şekilde daha fazladır. Elli dört erkek hastanın 8'inde (%14,8), 194 kadın hastanın 12'sinde (%6,2) lenf nodu metastazı mevcuttur ($p=0,039$).

Yaş faktörünün lenf nodu metastazı ile ilişkisini inceleyen pek çok yayın bulunmaktadır. Literatürde genel olarak 45 veya 40 yaşından genç hastalarda daha fazla lenf nodu metastazı izlendiği bildirilmektedir^{9,39,135}. Zhang ve ark.nın çalışmasına göre, lenf nodu metastazı için, 40-59 yaş aralığında olmak veya ≥ 60 yaşında olmak, değişken Odds oranlarına sahip olmakla beraber (sırasıyla OR:0,427, 0,291), anlamlı koruyucu faktörler olarak bildirilmiştir²⁰⁰. Buna karşın Wang ve ark. ≥ 65 yaşındaki hastaların daha fazla lenf nodu metastazı gösterdiği ve daha kısa rekürrensiz sağkalıma sahip olduklarını bildirmektedirler²⁰¹. Bizim serimizde ise, genel literatür bilgisi ile uyumlu şekilde, 50 yaşından genç hastalarda yaşlılara göre, anlamlı şekilde daha yüksek oranda lenf nodu metastazı görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Bazı histolojik varyantların daha kötü seyrettiği bilinmektedir. Bu varyantlardan birisi olan tall cell varyant, ekstratiroidal yayılımla 2 kat, uzak metastazla 3 kat oranda ilişkilidir⁸⁹. Kötü seyre sahip olduğu bilinen hobnail hücreli varyantta uzak metastaz sıklığı daha yüksektir⁹⁴. Diffüz sklerozan varyantta daha sık olarak ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz beklenmektedir⁷⁹. Solid varyant ise akciğer metastazı ile ilişkili olup, agresif prognoza sahip olduğu literatürde vurgulanmıştır^{99,101-103}. Foliküler varyant tiroid karsinomunda ise, lenf nodu metastazı, rekürrens ve mortalite oranları, klasik ve tall cell varyanta göre çok daha düşüktür¹⁴⁶. Bizim serimizde metastazı olan 20 vakanın histopatolojik alt tipi, 18'inde klasik tip, 1'inde Warthin benzeri varyant, 1'inde diffüz sklerozan varyanttır. İstatistiksel değerlendirmede, klasik tipin diğer varyantlara göre lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p=0,005$). Ancak literatürde sık lenf nodu veya uzak metastaz yaptığı bilinen Tall cell, diffüz sklerozan ve solid varyant tanısı almış vaka sayımız azdır [sırasıyla 6 (%2,4), 1 (%0,4), 6 (%2,4)]. Hobnail varyant tanılı vakamız ise yoktur. Bu

nedenle klasik tipin bu varyantlar ile karşılaştırılması ile ilgili bir yorum, daha geniş serilerde yapılabilir.

Mikrokarsinomlarda tümör boyutu ile prognoza etkisi, çeşitli yazarlar tarafından incelenmiştir. Agcaoglu ve ark.nın çalışmasında, tümör boyutundaki artış ile lenf nodu metastazı sıklığının pozitif yönde korele olduğu bildirilmiştir²⁰². Luo ve ark. ≥ 5 mm tümörleri santral lenf nodu metastazı, ≥ 7 mm tümörleri ise, lateral lenf nodu metastazı için bağımsız risk faktörü olarak tespit etmişlerdir¹³⁵. Xiang ve ark. ile Zhang ve ark. da 5 mm'den büyük tümörlerin lenf nodu metastazı için küçük tümörlere göre daha riskli olduğunu göstermiştir^{143,200}. Wada ve ark.nın çalışmasında 5 mm'den büyük tümörlerin daha sık lenf nodu metastazı yaptığı (≤ 5 mm için LNM oranı %55.7 iken, >5 mm tümörlerde %73.7), ancak tümör boyutunun nodal rekürrens ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir⁶. Zheng ve ark. ise, santral lenf nodu metastazı için 0,6 cm'den büyük tümörlerin daha riskli olduğunu bildirmektedir¹⁹⁷. Çalışmamıza, ≥ 5 mm boyutlu vakaları dahil etmiş olduğumuz için, metastaz riskinde artışa sebep olacak tümör boyutu değerlendirmesi 5-10 mm aralığında yapılabilir. Yedi mm'den küçük 99 vakanın 2'sinde (%2) metastaz mevcutken, 7 mm veya daha büyük boyutlu 149 vakanın 18'inde (%12,1) metastaz mevcuttu ve ≥ 7 mm boyutlu tümörler, <7 mm olan tümörlere göre, anlamlı şekilde daha yüksek metastaz oranına sahipti ($p=0,004$).

Literatürde papiller tiroid karsinomlarında infiltratif sınırlı olmanın, lenf nodu metastazı için prediktif faktör olduğu gösterilmiştir²⁰³. Ayrıca enkapsüle veya ekspansif sınırlı tümörlerin iyi prognoza sahip olduğu, kapsül invazyonu bulunan vakalarda ise rekürrens ve uzak metastaz gözlenebileceği bilinmektedir²⁰⁴. Bizim serimizde de, literatürle paralel şekilde, infiltratif sınırlı tümörlerde, ekspansif sınırlı tümörlere göre anlamlı olarak daha fazla lenf nodu metastazı gözlemlendi ($p<0,001$). Ekspansif sınırlara sahip vakalarda metastaz bulunmamaktaydı.

Kapsüllü tümörler arasındaki karşılaştırmada, kapsül invazyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkisi anlamlı bulunmadı ($p=0,07$) ancak, çalışma grubumuzdaki kapsül invazyonu olmayan 28 vakada lenf nodu metastazı bulunmazken, kapsül invazyonu olan 39 vakadan 5'inde lenf nodu metastazı mevcuttur. Kapsül invazyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkisinin, daha geniş bir seride değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürde, papiller tiroid karsinomlarında lenfatik invazyon varlığı durumunda, lenf nodu metastazının daha sık görüleceği bildirilmektedir^{205,206}. Bizim serimizde de benzer şekilde lenfatik invazyon görülen vakalarda, anlamlı olarak daha yüksek oranda lenf nodu metastazı mevcuttur ($p<0,001$).

Papiller tiroid karsinomlarında vasküler invazyon varlığının, uzak metastaz ve uzak rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁰⁷. Falvo ve ark. kendi serilerinde, vasküler invazyon varlığında daha sık uzak metastaz görülmesinin yanında, bölgesel lenf nodu metastazı sıklığının da daha fazla olduğunu göstermiştir²⁰⁸. Bizim serimizde yalnızca 4 vakada vasküler invazyon saptanabilmiştir. Dört vakanın 2'sinde lenf nodu metastazı mevcut iken, diğer 2'sinde lenf nodu metastazı bulunmamaktadır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla beraber venöz invazyon bulunan vaka sayısı oldukça azdır ($p=0,002$) [OR:12,556 %95CI(1,669-94,448)]. Vasküler invazyonu ve lenf nodu metastazı bulunan 2 vakadan 1'inde lenfatik invazyon da mevcut olup, lenf nodu metastazının lenfatik invazyona bağlı olduğu, diğer vakada ise lenfatik invazyon saptanmamış olmakla beraber değerlendirilen kesit seviyesine denk gelmemiş bir lenfatik invazyon söz konusu olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, bu spekülasyonların aksine, lenf nodu metastazı, Falvo ve ark.nın yayınlarında belirtildiği gibi, vasküler invazyon varlığı ile de ilişkili olabilir. Ancak bu konuda ileri yorum yapmak, vaka sayısının azlığı nedeniyle mümkün değildir. Vasküler invazyon izlenen vakaların hiçbirinde takiplerde uzak metastaz saptanmamıştır.

Lee ve ark. perinöral invazyon varlığının, kısa rekürrenssiz sağkalım süresi ile tek değişkenli analizde anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir²⁰⁹. Bizim serimizde 8 vakada perinöral invazyon tespit edilmiş olup, 1'inde lenf nodu metastazı mevcuttur ve istatistiksel olarak bir anlam saptanamamıştır.

Nikiforov ve ark.nın yakın dönemde yapmış oldukları çalışmaya göre, damar ya da kapsül invazyonu içermeyen enkapsüle varyant papiller karsinomların indolen seyri gösterilmiş ve agresif tedavileri önlemek adına “karsinom” yerine “papiller karsinom nükleer özellikler içeren non-invaziv enkapsüle foliküler tümör (NIFT-P)” olarak yeniden adlandırılmıştır²⁰⁴. Ancak bu çalışma dahilinde mikrokarsinomlar yer almamaktaydı. Literatürde NIFT-P kriterlerini karşılayan mikrokarsinomların da indolen seyre sahip olduğu bildirilmektedir^{110,111}. Bizim serimizdeki 48 adet foliküler varyant tanılı vakanın, 30'u NIFT-P tanı kriterlerini taşımakta olup, hiçbirinde lenf nodu metastazı bulunmamaktadır. Bu vakalar, NIFT-P ile histomorfolojik olarak idantik olmanın yanında, NIFT-P tanısının metastaz ya da rekürrens beklemediğimiz olumlu klinik seyri ile benzer klinik gidişe sahiptir. NIFT-P tanısının, 1 cm'den büyük tümörlerde olduğu gibi, 1 cm ya da daha küçük tümörler için de kullanılabileceği düşünülmüştür.

Mikrokarsinomlarda uzak metastaz nadir bir bulgudur¹³⁵. Hay ve ark.nın 900 vakalık serilerinde %0,3 uzak metastaz (2 akciğer, 1 kemik metastazı), %0,3 hastalık sebebiyle ölüm

bildirilmiştir⁹. Bizim serimizde de, literatür ile benzer şekilde, 2 (%0,8) vakada uzak metastaz (mediastinal lenf nodu) olup, hastaların takiplerinde rekürrens yoktur.

CD73, ATP'den adenosin üretiminde hız sınırlayıcı basamağı katalizleyen, 5'-nükleotidaz aktivitesi olan, sitoplazma membranına bağlı bir ektoenzimdir ve ekto-5'-nükleotidaz olarak da adlandırılmaktadır¹⁵⁴. Literatürde CD73'ün immünohistokimyasal ekspresyonu, pek çok tümörde incelenmiştir. Yüksek gradlı seröz over karsinomu, baş boyun skuamöz hücreli karsinomu, kolorektal karsinom, prostat karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, melanom dahil pek çok tümörde CD73 ekspresyonu görülmektedir ve yüksek seviyelerdeki ekspresyon, çeşitli yayınlarda tümör invazivliği, metastazı ve kısa sağkalım süreleri gibi kötü prognostik parametreler ile ilişkili bulunmuştur^{16-17,163-165,211-212}. Bertoni ve ark.nın papiller tiroid karsinomu çalışmasında, CD73 ekspresyonunda immünohistokimyasal olarak anlamlı fark bulunmasa da, aynı çalışmada incelenen mRNA seviyelerinin, metastatik vakalarda ve artmış rekürrens riski olan vakalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir¹⁶. Bu nedenlerle bu molekül kanser progresyonu ile ilişkilendirilmektedir ve prognostik veya tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir^{159,213,214}.

Çalışmamızda C73 ekspresyonu, boyanma şiddetine göre, boyanan tümör hücre oranına göre ve H skoru belirlenerek değerlendirildi¹⁸. Her bir yöntemin ayrı ayrı lenf nodu metastazını öngörebilirliği incelendi. Skor 3 boyanma şiddetine sahip vakaların, lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edildi ($p=0,011$). Boyanan tümör hücre oranı %80 veya daha yüksek olan vakalarda lenf nodu metastazı olasılığının, boyanma şiddetinden bağımsız olarak, %80'den az tümör hücresinin boyandığı vakalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,005$). H-skoru 190 ve üzeri değer alan vakaların, 190'dan düşük değer alan vakalara göre, lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterildi ($p=0,009$).

Boyanma şiddetine göre skor 3 olan 106 vakanın 32'sinde, daha önce papiller tiroid karsinomlarında literatürde bildirilmemiş şekilde, apikal boyanmaya ek olarak membranöz boyanma fark edildi. Bu özelliğin lenf nodu metastazı ile ilişkisi değerlendirildiğinde, membranöz boyanma gösteren skor 3 vakaların, membranöz boyanmanın izlenmediği skor 3 vakalara göre, lenf nodu metastazı ile daha yüksek olasılıkla ilişkili olduğu görüldü ($p=0,018$).

Bu bulgular doğrultusunda, skor 3 ve yaygın tümör hücresi boyanmasının gözlendiği, apikal boyanmaya membranöz boyanmanın eşlik ettiği vakaların, lenf nodu metastazı için yüksek riskli olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

Membranöz ve sitoplazmik boyanma özelliği ile bilinen, tiroid çalışmalarında apikal boyanmaya sahip olduğu bildirilen CD73 immünohistokimyasında, membranöz boyanmanın prognoz ile ilişkisini sorgulayan bir yayın literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız, tiroid tümörlerinde, membranöz boyanmanın lenf nodu metastazı için daha yüksek riskli olduğunu bildiren ilk çalışmadır.

CD147, diğer bir adıyla EMMPRIN (ekstraselüler matriks metalloproteinaz indükleyici), bir adezyon molekülü immünglobulini olup, çok sayıda matriks metalloproteinazı aktive edebilir. Matriks metalloproteinazlar ise bazal membran ve çok sayıda ekstraselüler madde yıkımını sağlayabilen proteolitik enzimler olup, tümör lokal invazyonu ve uzak metastazda önemli rolleri vardır ^{19,22,167}. Literatürde, meme, dil skuamöz hücreli karsinom, kolorektal adenokarsinomlar, pankreatobiliyer adenokarsinom, mide karsinomu, tükrük bezi karsinomları, glioblastom, mesane karsinomu, diferansiye tiroid karsinomları dahil, çok sayıda tümörde kötü histolojik grad, yüksek T evresi, yüksek Ki67 skoru, daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalım, metastaz gibi olumsuz prognoz ile ilişkili parametrelerle ilişkili bulunmuştur ^{20-22,171-174,217}. Papiller tiroid karsinomu ve foliküler tiroid karsinomunun beraber değerlendirildiği iyi diferansiye tiroid karsinomları üzerine yapılan çalışmada, yüksek CD147 ekspresyonunun lenf nodu metastazı, ekstratiroidal yayılım ve tümör invazyon derinliği ile ilişkili olduğu, daha düşük CD147 ekspresyonu sergileyen vakaların ise daha iyi sağkalım sürelerine sahip olduğu bildirilmektedir ²¹.

Çalışmamızda CD147 ekspresyonu boyanma şiddetine, boyanan tümör hücrelerinin yüzdesine ve boyanma şiddeti ile yüzdesine göre almış olduğu skorların toplamı ile elde edilen skora göre lenf nodu metastazı ile ilişkisi açısından ayrı ayrı değerlendirildi. CD147 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında literatürün tersine, anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Osteopontin, SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand N-linked Glycoprotein) ailesi üyesi bir asidik glikoproteindir ¹⁷⁷. Literatürde kolon, böbrek, meme, over, mide, pankreas, mesane, nazofaringeal karsinomlar, HCC, melanom, dahil çok sayıda farklı tümörde, artmış OPN ekspresyonu ile ileri tümör evresi, metastaz, kısa genel ve metastazsız sağkalım, artmış tümör boyutu gibi kötü prognostik durumların ilişkisi bildirilmiştir ^{15,191,215,216}. Tiroid papiller karsinomunda OPN ekspresyonunun incelendiği yayınlar mevcuttur. OPN yaygın ve kuvvetli immünohistokimyasal ekspresyonunun, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu, literatürde 2 ayrı çalışmada gösterilmiştir ^{12,13}.

Çalışmamızda OPN ekspresyonunu, boyanma şiddetine göre, boyanan tümör hücre oranına göre ve H-skoru hesaplayarak değerlendirdik. Skor 3 ve skor 2 boyanma şiddetine sahip vakaların, lenf nodu metastazı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,029$). Boyanan tümör hücre oranı, %50 veya daha yüksek olan vakalarda lenf nodu metastazı olasılığının, boyanma şiddetinden bağımsız olarak, %50'den az tümör hücresinin boyandığı vakalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,037$). H-skoru 100 ve üzeri değer alan vakaların, 100'den düşük değer alan vakalara göre, lenf nodu metastazı ile daha ilişkili olduğu gözlemlendi ($p=0,018$).

Bu bulgular doğrultusunda, skor 2, skor 3 ve yaygın tümör hücresi boyanmasının gözlemlendiği vakaların, lenf nodu metastazı için yüksek riskli olarak kabul edilebileceği düşünüldü.

OPN incelememiz sırasında, tümör çevresi tiroid dokusunda, eşlik eden kronik lenfositik tiroidit ve onkositik metaplazi alanlarında, tiroid folikül epitelinde, zayıf-orta şiddette olmak üzere OPN ekspresyonunun varlığı dikkati çekti. Bu bulgumuza benzer şekilde, Briese ve ark.nın tiroid kanserlerinde OPN ekspresyonunu inceledikleri yayınlarında, kronik lenfositik tiroidit alanlarında zayıf OPN ekspresyonundan bahsedilmektedir²¹⁷. OPN immünohistokimyasal değerlendirmesi yapılırken bu durum akılda tutularak dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Papiller tiroid mikrokarsinomları, genel olarak bilinen iyi prognozunun yanında, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapabilen ve nükse neden olabilen bir karsinomdur. Bu nedenle tedavi yaklaşımları ile ilgili literatürde tartışmalar mevcuttur. Chow ve ark.nın 203 vakalık retrospektif çalışmasında, PMK'larında %1 hastalık ilişkili mortalite, %5 lenf nodunda rekürrens, %2,5 uzak metastaz görülebildiği gösterilmiş, bu nedenle PMK'ların, PTK'larından farklı tedavi edilmemesi gerektiği belirtilmiş, bilateral tiroidektomi önerilmiştir⁸. Buna karşın, Miyauchi ve ark.nın, Japonya'daki 2 merkezin verilerinin ele alındığı yayınlarında, cerrahi uygulanmayıp aktif izlem ile takip edilen PMK'larında, aktif izlem sırasında %1-3,8 oranda yeni lenf nodu metastazı tespit edilmiş, %7-8 oranda ise tümörde büyüme saptanmıştır. Progresyon izlenen vakalar ameliyat edilmiş ve postop dönemde anlamlı rekürrens saptanmamıştır. Cerrahi uygulanan vakalarda ise, 4,1 kat daha fazla maddi kayıp belirtilmektedir. Bu veriler doğrultusunda Miyauchi ve ark. PMK'lar için ilk tedavi yaklaşımı olarak aktif izlem önermektedir²¹⁸.

ATA'nın 2009 yılında yayınlamış olduğu diferansiye tiroid karsinomları kılavuzuna göre, papiller mikrokarsinomlar için lobektomi yaklaşımı önerilmekteyken, 2015 yılında yayınlanan en güncel ATA kılavuzuna göre, papiller mikrokarsinomlar için, klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı veya lokal invazyon yok ise aktif izlem, cerrahi prosedür tercih edilen hastalar için ise lobektomi önerilmektedir^{199,219}. ATA 2015 kılavuzuna göre, mikrokarsinomlar için aktif izlem, cerrahiye alternatif olarak uygun bir seçenek olmasına karşın, klinik olarak, lenf nodu metastazı yapabilecek mikrokarsinomlar, indolen seyredecek mikrokarsinomlardan ayıramadığından, pek çok merkezde aktif izlem seçeneğinin hastalara sunulmadığı ve cerrahi prosedürler uygulandığı belirtilmektedir¹⁹⁹.

Yakın gelecekte, papiller mikrokarsinomlar için, aktif izlemin cerrahi prosedürlerin önüne geçebileceği öngörülmektedir. Sitolojik materyal ile tanı konan mikrotümörlerin nasıl prognozlara sahip olacağına dair bir öngörü, hasta yönetimi konusunda pek çok yönden işe yarayacaktır.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz üzere, kuvvetli ve yüksek yüzdelerdeki boyanmalarda CD73 ve OPN immünhisokimyasal incelemeleri, lenf nodu metastazı yapacak tümörleri, indolen seyirliilerden anlamlı şekilde ayırabilmektedir. Bu bilgiler ışığında bu antikorlardan klinik uygulamalarda faydalanılabileceği düşünülmektedir. Örneğin tiroid aspirasyon materyalinden yeni tanı almış vakalarda, CD73 ve OPN ekspresyonları incelenebilir, artmış ekspresyon varlığında izlemden ziyade cerrahi prosedürler tercih edilebilir. Bu konuda sitoloji materyalleri üzerinde çalışmaların yapılması gereklidir. Bir başka olasılık olarak, tedavi prosedürü olarak cerrahi tercih edilmiş vakalarda, ameliyat sonrası tiroidektomi materyalinde CD73 ve OPN ekspresyonları değerlendirilip, artmış ekspresyon varlığı halinde, daha yüksek oranda lenf nodu metastazı bekleneceği öngörülerek, hasta izlemleri sıklaştırılabilir ve servikal ultrason sıklığı arttırılabilir.

Çalışmamızda homojeniteyi sağlamak için multisentrik tümörler, immunhistokimyasal incelemeler için yerterli doku elde edebilmek için de 5 mm'den küçük tümörler kapsam dışı kalmıştır. Bu nedenle tümör çapı ve lenf nodu metastazı sıklığı gibi, elde edilen bazı veriler PTMK grubunu tümüyle yansıtmamaktadır. Multisentrik vakaların da dahil edildiği bir çalışma grubunda daha yüksek oranda lenf nodu metastazı beklenmektedir.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR

- Mikrokarsinomlarda lenf nodu metastazı potansiyelini CD73, CD147 ve OPN İHK'ları ile değerlendirmek amacıyla çalışmaya alınan 248 unisentrik vakanın, 20'sinde (%8,1) lenf nodu metastazı mevcuttu.
- Uzak metastaz (mediastinal lenf nodu) 248 vakanın 2'sinde (%0,8) mevcuttu.
- Lenf nodu metastazı, 50 yaşından genç hastalarda, 50 yaşından büyüklere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir.
- Tümör çapı 7 mm veya daha büyük olan vakalarda, 7 mm'den küçüklere göre daha yüksek oranda lenf nodu metastazı görülmektedir.
- Lenf nodu metastazı olan 20 vakanın 18'i klasik tip tanılıdır. Klasik tip, lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkilidir.
- Lenfatik invazyon içeren vakalarda, lenf nodu metastazı anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmektedir.
- CD73 immünohistokimyasal incelemesinde, skor 3 ve yaygın tümör hücresi boyanmasının gözlendiği, apikal boyanmaya membranöz boyanmanın eşlik ettiği vakalar, lenf nodu metastazı için yüksek riskli olarak kabul edilebilir.
- CD147 immünohistokimyasal incelemesinde, CD147 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında bir ilişki gösterilemedi.
- OPN immünohistokimyasal incelemesinde, skor 3, skor 2 ve yaygın tümör hücresi boyanmasının gözlendiği vakalar, lenf nodu metastazı için yüksek riskli olarak kabul edilebilir.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report On 53,856 Cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-2648.
3. Lloyd R V, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 2017;p81-92.
4. Bernstein J, Virk RK, Hui P, et al. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Clinicopathologic Features with BRAFV600E Mutational Analysis. *Thyroid*. 2013;23(12):1525-1531.
5. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic Factors Affecting Neck Lymph Node Recurrence and Distant Metastasis in Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Results of a Study in 445 Patients. *Thyroid*. 2009;19(7):707-716.
6. Wada N, Duh Q-Y, Sugino K, et al. Lymph Node Metastasis From 259 Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Ann Surg*. 2002;237(3):399-407.
7. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):21-28.
8. Chow SM, Law SCK, Chan JKC, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid - Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*. 2003;98(1):31-40.
9. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144(6):980-988.
10. Zheng W, Wang K, Wu J, et al. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1527-1533.
11. Kutler DI, Crummey AD, Kuhel WI. Routine Central Compartment Lymph Node Dissection For Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck*. 2010;34.
12. Mu G, Wang H, Cai Z, Ji H. OPN -443C>T genetic polymorphism and tumor OPN expression are associated with the risk and clinical features of papillary thyroid cancer in a Chinese cohort. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(1):171-179.
13. Guarino V, Faviana P, Salvatore G, et al. Osteopontin is overexpressed in human papillary thyroid carcinomas and enhances thyroid carcinoma cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5270-5278.
14. Coppola D, Szabo M, Boulware D, et al. Correlation of Osteopontin Protein Expression and Pathological Stage across a Wide Variety of Tumor Histologies. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):184-190.
15. Hou X, Wu X, Huang P, et al. Osteopontin is a useful predictor of bone metastasis and survival in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1672-1678.
16. Bertoni APS, Bracco PA, de Campos RP, et al. Activity of ecto-5'-nucleotidase (NT5E/CD73) is increased in papillary thyroid carcinoma and its expression is associated with metastatic lymph nodes. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;479(May):54-60.
17. Inoue Y, Yoshimura K, Kurabe N, et al. Prognostic impact of CD73 and A2A adenosine receptor expression in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(5):8738-8751.

18. Mandapathil M, Boduc M, Netzer C, et al. CD73 expression in lymph node metastases in patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(2):180-184.
19. Davidson B, Goldberg I, Berner A, et al. EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) is a novel marker of poor outcome in serous ovarian carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 2003;20(2):161-169.
20. Piao S, Zhao S, Guo F, et al. Increased expression of CD147 and MMP-9 is correlated with poor prognosis of salivary duct carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(4):627-635.
21. Tan H, Ye K, Wang Z, et al. CD147 expression as a significant prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma. *Transl Res.* 2008;152(3):143-149.
22. Tsai WC, Chao YC, Sheu LF, et al. EMMPRIN and fascin overexpression associated with clinicopathologic parameters of pancreatobiliary adenocarcinoma in Chinese people. *Apmis.* 2007;115(8):929-938.
23. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2187-2195.
24. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2012. *Natl Cancer Inst.* 2015:1975-2012.
25. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006;295(18):2164-2167.
26. Hedman C, Strang P, Djärv T, et al. Anxiety and Fear of Recurrence Despite a Good Prognosis: An Interview Study with Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid.* 2017;27(11):1417-1423.
27. Xiang J, Wu Y, Li DS, et al. New clinical features of thyroid cancer in Eastern China. *J Visc Surg.* 2010;147:e53-6.
28. Harach HR, Franssila KO, Wasenius V -M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56(3):531-538.
29. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid.* 2015;25(10):1127-1136.
30. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(11):646-653.
31. Thompson L. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology Second Edition.*; 2018.
32. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(10):724-732.
33. LiVolsi VA, Abrosimov AA, Bogdanova T, et al. The Chernobyl Thyroid Cancer Experience: Pathology. *Clin Oncol.* 2011;23(4):261-267.
34. Davies L, Morris LGT, Haymart M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: The Increasing Incidence of Thyroid Cancer. *Endocr Pract.* 2015.
35. L Carcangiu M, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer.* 1985;55:805-828.
36. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult Carcinomas of the Thyroid: Evaluation of 1,020 Sequential Autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1988;90(1):72-76.
37. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, et al. Small Carcinomas of the Thyroid: A Long-term Follow-up of 867 Patients. *JAMA Surg.* 1996;131(2):187-191.
38. Grebe SKG, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):43-63.
39. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical

- management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):559-567.
40. Soo Kim T, Asato R, Akamizu T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007;127:55-57.
 41. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An Observation Trial Without Surgical Treatment in Patients with Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid*. 2003;13(4):381-387.
 42. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Autonomously Functioning (Hot) Nodule of the Thyroid Gland: A Clinical and Histopathologic Study of 17 Cases. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(1):29-35.
 43. Jun P, Chow LC, Jeffrey RB. The Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinomas Pictorial Essay. 2005;21(1):39-45.
 44. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med*. 2006;47(4):616-624.
 45. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, et al. Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: Computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(5):805-810.
 46. Hay I. Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:545-576.
 47. Livolsi VA. Papillary Neoplasms of the Thyroid: Pathologic and Prognostic Features. *Am J Clin Pathol*. 1992;97(3):426-434.
 48. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016.
 49. Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, et al. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol*. 1998;153(5):1443-1450.
 50. Chan JKC, Saw D. The Grooved Nucleus A Useful Diagnostic Criterion of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1986;10(10).
 51. Baloch ZW, LiVolsi VA. Etiology and significance of the "Optically clear nucleus." *Endocr Pathol*. 2002;13(4):289-299.
 52. DeLellis RA. Orphan Annie Eye Nuclei: A Historical Note. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(10).
 53. Johannessen J, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest*. 1980;43(3):287-296.
 54. Franssila KO. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid? *Cancer*. 1973.
 55. Koperek O, Asari R, Niederle B, et al. Desmoplastic stromal reaction in papillary thyroid microcarcinoma. *Histopathology*. 2011;58(6):919-924.
 56. Mizukami Y, Kurumaya H, Kitagawa T, et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland with fibromatosis-like stroma: A case report and review of the literature. *Mod Pathol*. 1995.
 57. K. C. Chan J, L. Carcangiu M, Rosai J. Papillary Carcinoma of Thyroid with Exuberant Nodular Fasciitis-like Stroma: Report of Three Cases. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:309-314.
 58. A. Bejarano P, E. Nikiforov Y, Scott Swenson E, et al. Thyroid Transcription Factor-1, Thyroglobulin, Cytokeratin 7, and Cytokeratin 20 in Thyroid Neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000;8:189-194.
 59. Buley ID, Gatter KC, Heryet A, et al. Expression of Intermediate Filament Proteins in Normal and Diseased Thyroid Glands. *J Clin Pathol*. 1987;40(2):136-142.

60. Mlynec M -L, Richter HJ, Leder L -D. Mucin in carcinomas of the thyroid. *Cancer*. 1985.
61. Damiani S, Fratamico F, Lapertosa G, et al. Alcian blue and epithelial membrane antigen are useful markers in differentiating benign from malignant papillae in thyroid lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(2):131-135.
62. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, et al. Diagnostic Usefulness of HBME1, Galectin-3, CK19, and CITED1 and Evaluation of Their Expression in Encapsulated Lesions With Questionable Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:700-708.
63. Casey MB, Lohse CM, Lloyd R V. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1. *Endocr Pathol*. 2003;14(1):55-60.
64. Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, et al. Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly expressed in encapsulated type; comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Hum Pathol*. 2007;38(10):1482-1488.
65. Baloch Z, Mete O, Asa SL. Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):91-112.
66. S. S, S.A. H, J. R, et al. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: A note of caution. *Am J Clin Pathol*. 2001.
67. Hazard JB. Small papillary carcinoma of the thyroid. A study with special reference to so-called nonencapsulated sclerosing tumor. *Lab Invest*. 1960;9:86—97.
68. Hubert John P. J, Kiernan PD, Beahrs OH, et al. Occult Papillary Carcinoma of the Thyroid. *JAMA Surg*. 1980;115(4):394-398.
69. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, et al. Renaming Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Gland: The Porto Proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003;11(4):249-251.
70. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer*. 1990;65(5):1173-1179.
71. Kaliszewski K, Zubkiewicz-Kucharska A, Kiełb P, et al. Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: A single-center experience. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1-6.
72. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased Incidence of Thyroid Carcinoma in France: A True Epidemic or Thyroid Nodule Management Effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14(12):1056-1060.
73. Gikas PW, Labow SS, DiGiulio W, et al. Occult Metastasis From Occult Papillary Carcinoma of The Thyroid. *Cancer*. 1967;20:2100-2104.
74. Schröder S, Böcker W, Dralle H, et al. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid a morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984;54(1):90-93.
75. Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:592-597.
76. Chan JK, Tsang WY. Endocrine malignancies that may mimic benign lesions. *Semin Diagn Pathol*. 1995;12(1):45—63.
77. Gupta S, Ajise O, Dultz L, et al. Follicular variant of papillary thyroid cancer - Encapsulated, nonencapsulated, and diffuse: Distinct biologic and clinical entities. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2012;138(3):227-233.
78. Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(8):809—817.
79. Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse Sclerosing Variant Is a Major Subtype of Papillary Thyroid Carcinoma in the Young. *Thyroid*. 2009;19(11):1225-1231.

80. L Carcangiu M, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;13:1041-1049.
81. Vukasović A, Kuna S, Trutin Ostović K, et al. Diffuse sclerosing variant of thyroid carcinoma presenting as Hashimoto thyroiditis: A case report. *Coll Antropol*. 2012;36 Suppl 2:219-221.
82. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: Clinical importance, surgical treatment, and follow-up study. *Cancer*. 1990;66(11):2306-2312.
83. Walsh J, Griffin TP, Ryan CB, et al. A Case Report Demonstrating How the Clinical Presentation of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Can Mimic Benign Riedel's Thyroiditis. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:1-3.
84. Thompson LDR, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol*. 2005;16(4):331-348.
85. Sheu SY, Schwertheim S, Worm K, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements. *Mod Pathol*. 2007;20(7):779-787.
86. Chow SM, Chan JKC, Law SCK, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma - Clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(5):446-449.
87. Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall-cell features. *Thyroid*. 2014;24(4):662-670.
88. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179-1181.
89. Morris LGT, Shaha AR, Tuttle RM, et al. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: A matched-pair analysis of survival. *Thyroid*. 2010;20(2):153-158.
90. Liu X. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2013;29(4):997-1003.
91. Sujoy V, Pinto A, Nosé V. Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Study of 10 Cases with Emphasis on CDX2 Expression. *Thyroid*. 2013;23(6):714-719.
92. Lam AKY, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: A distinctive type of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):R109-R121.
93. Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol*. 1999;12:400-411.
94. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: A new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):44-52.
95. Asioli S, Erickson LA, Righi A, et al. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: Histopathologic criteria to predict aggressive behavior. *Hum Pathol*. 2013;44(3):320-328.
96. Amacher AM, Goyal B, Lewis JS, et al. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma: A possible manifestation of high-grade transformation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):260-265.
97. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid*. 2014;24(6):958-965.
98. Lam AKY, Lo CY, Lam KSL. Papillary carcinoma of thyroid: A 30-yr clinicopathological review of the histological variants. *Endocr Pathol*. 2005;16(4):323-330.

99. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, et al. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: Incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(12):1478-1484.
100. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991–1992) from the republic of Belarus. *Cancer*. 1994;74(2):748-766.
101. Mizukami Y, Noguchi M, Michigishi T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Kanazawa, Japan: prognostic significance of histological subtypes. *Histopathology*. 1992;20(3):243-250.
102. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: Morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: A clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(11):1420-1426.
103. Silver CE, Owen RP, Juan PR, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive Variants of Papillary Thyroidcarcinoma. *Head Neck*. 2011;33:1052-1059.
104. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1256-1264.
105. Jung CK, Little MP, Lubin JH, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):276-285.
106. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, et al. Extensive clinical experience: Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4085-4090.
107. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol*. 2016;29(7):698-707.
108. Agrawal N, Akbani R, Aksoy B, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159:676-690.
109. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(3):184-199.
110. Shafique K, LiVolsi VA, Montone K, et al. Papillary Thyroid Microcarcinoma: Reclassification to Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): a Retrospective Clinicopathologic Study. *Endocr Pathol*. 2018;29(4):339-345.
111. Xu B, Farhat N, Barletta JA, et al. Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma (NI-EFV PTC) be diagnosed as non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)? *Endocrine*. 2018;97(1):147A.
112. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-580.
113. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2003;95(8):625-627.
114. Adeniran 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(2):216-222.
115. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: Genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(7):1454-1457.

116. Trovisco V, de Castro IV, Soares P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004;202(2):247-251.
117. Hou P, Liu D, Xing MM. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle.* 2007;6(3):377-379.
118. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, et al. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(1):71-77.
119. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, et al. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1170-1175.
120. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res.* 2008;68(17):7176-7182.
121. Ricarte-filho JC, Li S, Garcia-rendueles MER, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4935-4944.
122. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, et al. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997;57(9):1690-1694.
123. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1852-60.
124. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res.* 2009;69(11):4885-4893.
125. Bullock M, Ren Y, O'Neill C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(2):283-290.
126. Gandolfi G, Ragazzi M, Frasoldati A, et al. TERT promoter mutations are associated with distant metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):403-413.
127. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary Thyroid Cancer Treated at the Mayo Clinic, 1946 Through 1970: Initial Manifestations, Pathologic Findings, Therapy, and Outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986;61.
128. Samaan NA, Schultz PN, Ordonez NG, et al. A Comparison of Thyroid Carcinoma in Those Who Have and Have Not Had Head and Neck Irradiation in Childhood*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(2):219-223.
129. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, et al. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3553-3562.
130. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998;124(6):958-966.
131. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck.* 2014;36(10):1391.
132. Pisanu A, Reccia I, Nardello O, et al. Risk factors for nodal metastasis and recurrence among patients with papillary thyroid microcarcinoma: Differences in clinical relevance between nonincidental and incidental tumors. *World J Surg.* 2009;33(3):460-468.
133. Domínguez JM, Nilo F, Martínez MT, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: characteristics at presentation, and evaluation of clinical and histological features

- associated with a worse prognosis in a Latin American cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):6-13.
134. Baudin E, Cao C Do, Cailleux AF, et al. Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow-Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1107-1111.
 135. Luo Y, Zhao Y, Chen K, et al. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis risk factors in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2018;42(2):227-236.
 136. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer.* 1992;70(6):1585-1590.
 137. Kebebew E, Weng J, Bauer J, et al. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):466-470.
 138. Bansal M, Gandhi M, Ferris RL, et al. Molecular and histopathologic characteristics of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1586-1591. et al
 139. Kuhn E, Teller L, Piana S, et al. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature. *Endocr Pathol.* 2012;23(2):101-107.
 140. Park SY, Park YJ, Lee YJ, et al. Analysis of differential BRAF V600E mutational status in multifocal papillary thyroid carcinoma: Evidence of independent clonal origin in distinct tumor foci. *Cancer.* 2006;107(8):1831-1838.
 141. Wang W, Wang H, Teng X, et al. Clonal analysis of bilateral, recurrent, and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* 2010;41(9):1299-1309.
 142. Zhao Q, Ming J, Liu C, et al. Multifocality and total tumor diameter predict central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(3):746-752.
 143. Xiang T, Yan W, Zhou L. Retrospective analysis of prognostic factors in patients of papillary thyroid microcarcinoma. *Oncotarget.* 2018;9(85):35553-35558.
 144. Zhang Q, Wang Z, Meng X, et al. Predictors for central lymph node metastases in CN0 papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian J Surg.* 2018;42(4):571-576.
 145. Evans HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid, a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(1):77-80.
 146. Shi X, Liu R, Basolo F, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):264-274.
 147. Melo M, Da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):754-765.
 148. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2012;91(5):274-286.
 149. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association Between BRAF V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer. *JAMA.* 2013;309(14):1493-1501.
 150. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2718-2726.
 151. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. 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(6):1050-1058.
152. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-1095.
 153. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-953.
 154. Antonioli L, Yegutkin GG, Pacher P, et al. Anti-CD73 in cancer immunotherapy: awakening new opportunities. *Trends in cancer*. 2016;2(2):95-109.
 155. Massaia M, Perrin L, Bianchi A, et al. Human T cell activation. Synergy between CD73 (ecto-5'-nucleotidase) and signals delivered through CD3 and CD2 molecules. *J Immunol*. 1990;145(6):1664-1674.
 156. Dianzani U, Redoglia V, Bragardo M, et al. Co-stimulatory signal delivered by CD73 molecule to human CD45RAhiCD45ROlo (naive) CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*. 1993;151(8):3961-3970.
 157. Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al. Adenosine receptors: Therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759-770.
 158. Yegutkin GG, Auvinen K, Rantakari P, et al. Ecto-5'-nucleotidase/CD73 enhances endothelial barrier function and sprouting in blood but not lymphatic vasculature. *Eur J Immunol*. 2015;45(2):562-573.
 159. Jin D, Fan J, Wang L, et al. CD73 on tumor cells impairs antitumor T-cell responses: A novel mechanism of tumor-induced immune suppression. *Cancer Res*. 2010;70(6):2245-2255.
 160. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007;204(6):1257-1265.
 161. Wang L, Tang S, Wang Y, et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) promotes tumor angiogenesis. *Clin Exp Metastasis*. 2013;30(5):671-680.
 162. Allard B, Turcotte M, Spring K, et al. Anti-CD73 therapy impairs tumor angiogenesis. *Int J Cancer*. 2014;134(6):1466-1473.
 163. Wu XR, He XS, Chen YF, et al. High expression of CD73 as a poor prognostic biomarker in human colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2012;106(2):130-137.
 164. Zhang B, Song B, Wang X, et al. The expression and clinical significance of CD73 molecule in human rectal adenocarcinoma. *Tumor Biol*. 2015;36(7):5459-5466.
 165. Yang Q, Du J, Zu L. Overexpression of CD73 in prostate cancer is associated with lymph node metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2013;19(4):811-814.
 166. Kondo T, Nakazawa T, Murata SI, et al. Expression of CD73 and its ecto-5'-nucleotidase activity are elevated in papillary thyroid carcinomas [5]. *Histopathology*. 2006;48(5):612-614.
 167. Guo H, Li R, Zucker S, Toole BP. EMMPRIN (CD147), an inducer of matrix metalloproteinase synthesis, also binds interstitial collagenase to the tumor cell surface. *Cancer Res*. 2000;60(4):888-891.
 168. Ru NY, Wu J, Chen ZN, et al. HAB18G/CD147 is involved in TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and hepatocellular carcinoma invasion. *Cell Biol Int*. 2015;39(1):44-51.
 169. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer*. 2012;13:97-110.
 170. Kalluri R, Weinberg R. Kalluri R, et al. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 119: 1420-1428. *J Clin Invest*. 2009;119:1420-1428.
 171. Zhu S, Chu D, Zhang Y, et al. EMMPRIN/CD147 expression is associated with disease-

- free survival of patients with colorectal cancer. *Med Oncol*. 2012;30(1):369.
172. Chu D, Zhu S, Li J, et al. CD147 expression in human gastric cancer is associated with tumor recurrence and prognosis. *PLoS One*. 2014;9(6):1-7.
 173. Yang M, Yuan Y, Zhang H, et al. Prognostic significance of CD147 in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;115(1):19-26.
 174. Yu YH, Morales J, Feng L, et al. CD147 and Ki-67 overexpression confers poor prognosis in squamous cell carcinoma of oral tongue: A tissue microarray study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(5):553-565.
 175. Reimers N, Zafrakas K, Assmann V, et al. Expression of extracellular matrix metalloproteases inducer on micrometastatic and primary mammary carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. 2004;10(10):3422-3428.
 176. Xue YJ, Lu Q, Sun ZX. CD147 overexpression is a prognostic factor and a potential therapeutic target in bladder cancer. *Med Oncol*. 2011;28(4):1363-1372.
 177. Wei R, Wong JPC, Kwok HF. Osteopontin - A promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer*. 2017;8(12):2173-2183.
 178. Pagel CN, Wasgewater Wijesinghe DK, Taghavi Esfandouni N, et al. Osteopontin, inflammation and myogenesis: Influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle. *J Cell Commun Signal*. 2014;8(2):95-103.
 179. Subramani V, Thiagarajan M, Malathi N, et al. OPN - Revisited. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(6):ZE10-ZE13.
 180. Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: A bridge between bone and blood. *Br J Haematol*. 2006;134(5):467-474.
 181. O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(10):1648-1656.
 182. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol*. 2000;19(7):615-622.
 183. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, et al. Osteopontin - A possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(12):4473-4475.
 184. Higashi A, Dohi Y, Uraoka N, et al. The potential role of inflammation associated with interaction between osteopontin and CD44 in a case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by breast cancer. *Intern Med*. 2015;54(22):2877-2880.
 185. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: Role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19(5-6):333-345.
 186. Miyazaki KI, Okada Y, Yamanaka O, et al. Corneal wound healing in an osteopontin-deficient mouse. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1367-1375.
 187. Zhao H, Chen Q, Alam A, et al. The role of osteopontin in the progression of solid organ tumour. *Cell Death Dis*. 2018;9(3).
 188. Ng L, Wan T, Chow A, et al. Osteopontin Overexpression Induced Tumor Progression and Chemoresistance to Oxaliplatin through Induction of Stem-Like Properties in Human Colorectal Cancer. *Stem Cells Int*. 2015;2015.
 189. Jan HJ, Lee CC, Shih YL, et al. Osteopontin regulates human glioma cell invasiveness and tumor growth in mice. *Neuro Oncol*. 2010;12(1):58-70.
 190. Pan HW, Ou YH, Peng SY, et al. Overexpression of osteopontin is associated with intrahepatic metastasis, early recurrence, and poorer prognosis of surgically resected hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003;98(1):119-127.
 191. Sun T, Li P, Sun D, et al. Prognostic value of osteopontin in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12954.
 192. Ito T, Hashimoto Y, Tanaka E, et al. An inducible short-hairpin RNA vector against osteopontin reduces metastatic potential of human esophageal squamous cell carcinoma

- in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1308-1316.
193. Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Pellegrinelli A, et al. Osteopontin, E-cadherin, and β -catenin expression as prognostic biomarkers in patients with radically resected gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015;19(2):412-420.
 194. Zhao M, Liang F, Zhang B, et al. The impact of osteopontin on prognosis and clinicopathology of colorectal cancer patients: a systematic meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:12713.
 195. Kang KH. Osteopontin expression in papillary thyroid carcinoma and its relationship with the BRAF mutation and tumor characteristics. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(1):9-17.
 196. Sun Y, Fang S, Dong H, et al. Correlation between osteopontin messenger RNA expression and microcalcification shown on sonography in papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2011.
 197. Zheng X, Peng C, Gao M, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):121-130.
 198. Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, et al. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2015;112(2):149-154.
 199. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
 200. Zhang L, Yang J, Sun Q, et al. Risk factors for high-volume lymph node metastases in cN0 papillary thyroid microcarcinoma. *Gland surg*. 2019;8(5):550-556.
 201. Wang X, Lei J, Wei T, et al. Clinicopathological characteristics and recurrence risk of papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2371-2377.
 202. Agcaoglu O, Sengun B, Ozoran E, et al. Should we perform routine prophylactic central neck dissection in patients with thyroid papillary microcarcinoma? *Ann Ital Chir*. 2018.
 203. Jung YY, Lee CH, Park SY, et al. Characteristic tumor growth patterns as novel histomorphologic predictors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2013;44(12):2620-2627.
 204. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1023-1029.
 205. Sezer A, Celik M, Bulbul BY, et al. Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci*. 2017;17(2):144-151.
 206. Pontius LN, Youngwirth LM, Thomas SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with survival for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(7):555-562.
 207. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):309-312.
 208. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, et al. Prognostic Importance of Histologic Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241:640-646.
 209. Lee SH, Roh JL, Gong G, et al. Risk Factors for Recurrence after Treatment of N1b Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg*. 2019;269(5):966-971.
 210. Wang L, Zhou X, Zhou T, et al. Ecto-5'-nucleotidase promotes invasion, migration and adhesion of human breast cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(3):365-372.
 211. Sadej R, Spychala J, Skladanowski AC. Ecto-5'-Nucleotidase (eN, CD73) is Coexpressed with Metastasis Promoting Antigens in Human Melanoma Cells.

- Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2006;25:1119-1123.
212. Monteiro I, Vigano S, Faouzi M, et al. CD73 expression and clinical significance in human metastatic melanoma. *Oncotarget*. 2018;9(42):26659-26669.
 213. Stagg J, Smyth MJ. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. *Oncogene*. 2010;29(39):5346-5358.
 214. Zhang B. CD73: A novel target for cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2010;70(16):6407-6411.
 215. Coppola D, Szabo M, Boulware D, et al. Correlation of Osteopontin Protein Expression and Pathological Stage across a Wide Variety of Tumor Histologies. *Clin Cancer Res*. 2004;10(1 I):184-190.
 216. Kiss T, Ecsedi S, Vizkeleti L, et al. The role of osteopontin expression in melanoma progression. *Tumor Biol*. 2015;36(10):7841-7847.
 217. Briese J, Cheng S, Ezzat S, et al. Osteopontin (OPN) expression in thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2010;30(5):1681-1688.
 218. Miyauchi A, Ito Y, Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid*. 2018;28(1):23-31.
 219. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Irmak Urla Gündüz

Doğum tarihi ve yeri: 14.01.1990, İzmir

Mezun olduğu ilkokul: Ankara İlköğretim Okulu (1996-2004)

Mezun olduğu lise: Bornova Anadolu Lisesi (2004-2008)

Mezun olduğu üniversite: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014)

Uzmanlık eğitimi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (2015-2019)

E-mail: irmak.urla@istanbul.edu.tr

