

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. MİNE HEKİMGİL

TİROİDİN PAPİLLER KARSİNOMU OLGULARINDA SİKLİN D1, P27 VE MMP-9'UN
PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yeşim ERTAN

Dr. Gülrüh EMİROĞLU BÜBERAL

İZMİR 2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini hep üzerimde hissettiğim, bilgisi ve tecrübeleri ile hepimize ışık tutan, çalışkanlığı, disiplini, mesleğine olan sevgi ve saygısı ile bizlere ideal bir örnek olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mine HEKİMGİL'e,

Tüm asistanlık dönemimde yardım ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, sabır, ilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Yeşim ERTAN'a,

Bilgi ve tecrübelerini özveri ile bizlere aktaran, bu mesleği öğrenmemizde sonsuz emekleri olan, donanımlı bireyler olarak yetişmemizi sağlayan tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin istatistiksel analizinin yapılması ve yorumlanmasında da çok yardımcı olan Uzm. Dr. Banu Yaman'a,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Timur Köse'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Süleyman Tosun başta olmak üzere, tüm güler yüzlü laboratuvar, arşiv ve idari bölüm görevlilerimize,

Yaşamımın her anında desteğini yanımda hissettiğim, bana her zaman sevgi, huzur ve güven veren aileme,

Her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik eşime ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran kızım Defne'ye,

sonsuz teşekkür ve sevgilerimle.....

Ayrıca Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederiz.

Dr. Gülruh EMİROĞLU BÜBERAL

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Şekil dizini	iii-iv
Tablo dizini	v-vi
Grafik dizini	vii
Kısaltmalar	viii
Özet	ix-x
Abstract	xi-xii
1. Giriş	1-2
2. Genel bilgiler	3-45
3. Gereç-yöntem	46-51
4. Bulgular	52-73
5. Tartışma	74-87
6. Sonuçlar	88-90
7. Kaynaklar	91-102

Şekil dizini

Şekil 1: Tümör oluşumunda MAP Kinaz yolağı	7
Şekil 2. Tiroidin papiller karsinomu A. Kompleks dallanan papiller arşitektür B. Fibrovasküler kora sahip yer yer ödem de içeren papiller yapılar	21
Şekil 3. Tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özellikler	21
Şekil 4. Tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özellikler	22
Şekil 5. Tiroidin papiller karsinomu A. Psammom cisimcikleri B. İntratümöral skleroz	22
Şekil 6. A. Tiroidin papiller karsinomunda HBME-1 pozitifliği B. Sitokeratin 19 pozitifliği C. Galektin 3 pozitifliği D. TTF-1 pozitifliği	24
Şekil 7. Tiroidin papiller karsinomu folliküler varyant A. Düzensiz çeperli folliküller B. Klasik nükleer özellikler, koyu boyanan kolloid ve kolloidde yeniklik	26
Şekil 8. A-B. Tiroidin papiller karsinomu makrofolliküler varyant	27
Şekil 9. Tiroidin papiller karsinomu onkositik varyant	28
Şekil 10. Tiroidin papiller karsinomu ‘Warthin benzeri’ varyant A. İnflamatuvar hücreler ve çevresindeki onkositik tümör hücreleri B. Lenfoplazmositer hücreler ve çevresinde klasik nükleer özelliklere sahip onkositik tümör hücreleri	28
Şekil 11. Tiroidin papiller karsinomu berrak hücreli varyant A. Tümörde berrak stoplazmalı hücreler B. Klasik nükleer özellikler gösteren berrak hücreler	29
Şekil 12. A-B. Tiroidin papiller karsinomu diffüz sklerozan varyant	30
Şekil 13. A-B. Tiroidin papiller karsinomu yüksek silendirik hücreli varyant, boyu eninin en az üç katı yüksekliğindeki hücreler	30
Şekil 14. A-B. Tiroidin papiller karsinomu kolumnar hücreli varyant, supranükleer ve subnükleer vakuoller	31
Şekil 15. Şekil 15. Tiroidin papiller karsinomu, solid varyant A. Solid gelişim paterni B. Klasik papiller karsinom nükleer özellikleri	31

Şekil 16. A-B. Tiroidin papiller karsinomu kribriform varyant, skuamoid morulalar ve β -katenin pozitifliği	32
Şekil 17. A-B. Tiroidin papiller karsinomu, fasiitis benzeri stromalı varyant	32
Şekil 18. Tiroidin papiller karsinomu ‘Hobnail’ özellikleri baskın varyant	33
Şekil 19. A. Tiroidin papiller mikrokarsinomu B. Klasik nükleer özellikler	35
Şekil 20. Hücre siklusunda siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksi ekspresyonu	42
Şekil 21. Siklin, siklin bağımlı kinaz ve siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin G1/S hücre siklusu geçişinin düzenlenmesindeki rollerinin şematik gösterimi	45
Şekil. 22. ‘Mantle cell’ lenfomada nükleer siklin D1 pozitifliği	48
Şekil 23. Tonsil dokusunda nükleer p27 pozitifliği	49
Şekil 24. Siklin D1 boyanması A. Normal tiroid dokusundaki siklin D1 negatifliği B. Tümörde siklin D1 negatifliği C-D. Siklin D1 ile zayıf pozitiflik E-F. Siklin D1 ile güçlü pozitiflik	50
Şekil 25. A. Normal tiroid dokusundaki p27 pozitifliği B. Tümörde p27 negatifliği (lenfositlerde p27 pozitif) C-D. p27 ile zayıf pozitiflik E-F. p27 ile güçlü pozitiflik	51
Şekil 26. A-B. Tam kat kapsül invazyonu	57
Şekil 27. A-B. Tümörde tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni	58
Şekil 28. A-B. Tiroid kapsül invazyonu	59
Şekil 29. A-B. Tiroid dışı yayım	60
Şekil 30. A-B. Tümörde lenfovasküler invazyon	62
Şekil 31. A-B. Lenf nodülünde tiroidin papiller karsinomu metastazı	63
Şekil 32. A-B. Siklin D1 güçlü pozitifliği	64
Şekil 33.A-B. p27 güçlü pozitifliği	69

Tablo dizini

Tablo 1. Tiroid İİAB'lerinde Bethesda sistemi tanı kategorisi	10
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004'e göre TNM sınıflaması	14
Tablo 3. DSÖ 2004'e göre 45 yaş altındaki iyi diferansiye tümörlerde evreleme	14
Tablo 4. DSÖ 2004'e göre 45 yaş üstündeki iyi diferansiye tümörlerde evreleme	15
Tablo 5. DSÖ 2004'e göre medüller karsinom evrelemesi	15
Tablo 6. Anaplastik karsinom evrelemesi	16
Tablo 7. DSÖ 2004'e göre tiroid tümörleri sınıflaması	16
Tablo 8. Tiroidin papiller karsinomu varyantları	25
Tablo 9. Tiroidin papiller karsinomu folliküler varyant tanısında Lloyd kriterleri	26
Tablo 10. DSÖ 2004'e göre 45 yaş altı hastalarda papiller karsinomlarda evreleme	35
Tablo 11. DSÖ 2004'e göre 45 yaş üstü hastalarda papiller karsinomlarda evreleme	36
Tablo 12. Tiroidin papiller karsinomunda prognostik faktörler	37
Tablo 13. Siklin D1 ve p27 boyanma özelliği	549
Tablo 14. Cinsiyet hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım verileri	54
Tablo 15. Çap-sağ kalım verileri	54
Tablo 16. Histolojik varyantlara göre nüks, uzak metastaz ve hayatını kaybeden hasta sayısı	56
Tablo 17. Nüks eden, uzak metastaz yapan ve hayatını kaybeden hastalarda kapsül varlığı ve infiltratif gelişim paterni durumu	58
Tablo 18. Tiroid kapsül invazyonu – hastalıksız sağ kalım verileri	59
Tablo 19. Tiroid dışı yayım - sağ kalım verileri	60

Tablo 20. Tiroid kapsül invazyonu- Siklin D1 boyanma verileri	65
Tablo 21. Tiroid dışı yayım- siklin D1 boyanma verileri	66
Tablo 22. Lenfovasküler invazyon – siklin D1 boyanma verileri	66
Tablo 23. Lenf nodülü metastazı – Siklin D1 boyanma verileri	67
Tablo 24. Siklin D1 boyanması - hastalıksız sağ kalım verileri	68
Tablo 25. Tiroid kapsül invazyonu – p27 kaybı verileri	70
Tablo 26. p27 kaybı- lenfovasküler invazyon verileri	71
Tablo 27. p27 kaybı- hastalıksız sağ kalım verileri	72
Tablo 28. p27 boyanma derecesi - hastalıksız sağ kalım verileri	73

Grafik dizini

Grafik 1. A. Olguların 45 yaşa göre yaş dağılımı B. 60 yaşa göre yaş dağılımı	52
Grafik 2. Olguların cinsiyet dağılımı	53
Grafik 3. Cinsiyet- sağ kalım eğrisi	53
Grafik 4. Tümör boyutunun olgulara göre dağılımı	54
Grafik 5. Çap-sağ kalım eğrisi	55
Grafik 6. Olguların histolojik varyant göre dağılımı	55
Grafik 7. Tiroid dışı yayım- sağ kalım eğrisi	61
Grafik 8. Lenfovasküler invazyon – hastalıksız sağ kalım eğrisi	62
Grafik 9. Siklin D1 boyanması – hastalıksız sağ kalım eğrisi	67

Kısaltmalar

Retinoblastom	RB
Siklin bağımlı kinaz	SBK
Famılyal adenomatöz polıpozıs kolu	FAP
Ultrasonografı	USG
Bılgısayar tomografı	BT
Teknesyum perteknetat	Tc99m
Tıroid stimölan hormon	TSH
İnce iğne aspirasyon bıyopsısı	İİAB
Hector Battıfora Mesothelial cell	HBME-1
Etilendıamıntetraasetıkasıt	EDTA

ÖZET

Tiroidin papiller karsinomu, tüm tiroid malign tümörlerinin %85'ini oluşturup 10 yıllık sağ kalımları %90-95'tir. Tiroidin papiller karsinomunda tanı esas olarak nükleer özellikler ile konulur. Bu nükleer özellikler nükleus irileşmesi, ovalleşmesi, hücrelerin üst üste binmesi, nükleer berraklaşma, nükleer membran düzensizliği, çentik ve psödoinklüzion varlığıdır.

Bu çalışmada 2000-2005 yılları arasında tiroidin papiller karsinomu tanısı almış 93 olguda immunhistokimyasal yöntem ile siklin D1, p27 ve MMP-9 immunekspresyon düzeyleri, morfolojik ve klinik prognostik parametreler ve bu bulguların birbirleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmada olguların ortalama yaşı 46,3 olarak saptanmıştır. Olguların 78'i (%83,9) kadındır. 93 olgudan 48 (%51,6) olgu klasik varyant, 33 (%35,5) olgu folliküler varyant, 3 (%3,2) olgu onkositik varyant, 2 olgu (%2,2) makrofolliküler varyant, 2 olgu (%2,2) diffüz sklerozan varyant, 2 olgu (%2,2) solid varyant, 2 olgu (%2,2) 'Warthin benzeri' varyant, 1 olgu (%1,1) yüksek silendirik hücreli varyanttır.

Tiroidin papiller karsinomları mükemmel prognoza sahip tümörlerdir. Bu çalışmada da 5 yıllık sağ kalım oranı %94,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaş, tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu, tiroid dışı yayım, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz ile sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

İmmunhistokimyasal olarak siklin D1 ile prognostik faktörler ve sağ kalım ilişkileri anlamlı bulunamamıştır. Çalışmamızda tümörlerin hemen hemen hepsinde siklin D1 ile pozitiflik saptanmış, tümör dışı alanlarda ise siklin D1'in negatif olduğu izlenmiştir. Siklin D1'in tümörlerin hemen hemen hepsinde pozitif, tümör dışı alanlarda ise negatif olması, siklin D1'in benign-malign lezyon ayrımında bize destek olabileceğini düşündürmüştür. Fakat siklin D1'in tiroidin papiller karsinomunda prognozu öngörmede yararlı olamayacağı düşünülmüştür.

İmmunhistokimyasal olarak p27 kaybı ile tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır. Ayrıca p27

kaybı ile hastaliksız sağ kalım ve sağ kalım arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmuştur. p27 kaybının da siklin D1 gibi benign-malign lezyon ayırımında yararlı olabileceğini, ek olarak p27 kaybının prognozu öngörmede de değerli olabileceği düşünölmüştür.

Sonuç olarak yaş, tümör çapı, tiroid kapsöl invazyonu, tiroid dışı yayım, lenfovasköler invazyon ve uzak metastaz tiroidin papiller karsinomunda en önemli prognostik parametrelerdir. Bulgularımız, siklin D1'in benign-malign lezyon ayırımında rutin pratiğimizde de kullanabileceğimiz bir belirteç olduğunu ve p27 kaybının, tiroidin papiller karsinomunda prognozu öngörmede yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: tiroidin papiller karsinomu, prognoz, siklin D1, p27

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinomas that account for 85% of all the thyroid malignant tumors have 10 year survival rate as 90-95%. Diagnosis of the papillary thyroid carcinomas mainly depends on the nuclear features. The nuclear features are enlargement, elongation, overlapping and, clearing of the nuclei, irregularity of the nuclear membrane, presence of groove and pseudoinclusion.

In this study, expression of cyclin D1 and p27 by using immunohistochemical methods, morphological and clinical prognostic parameters and the relation of these features were examined in 93 patients who were diagnosed as papillary thyroid carcinoma between January 2000 and December 2005.

In this study, mean age was 46,3 (range 9-73) and 83,9% of the patients were female. Of the 93 cases 48 (51,6%) were classical variant, 33 (35,5%) follicular variant, 3 (3,2%) oncocytic variant, 2 (2,2%) macrofollicular variant, 2 (2,2%) diffuse sclerosing variant, 2 (2,2%) solid variant, 2 (2,2%) 'Warthin-like' variant, and 1 (1,1%) tall cell variant.

Papillary thyroid carcinomas are tumors that have excellent prognosis. In this study, 5 year survival rate of these tumors are found as 94,6%. And also in our study, significant relation was found between survival and age, tumor size, invasion of thyroid capsule, extrathyroidal extension and distant metastasis similar with the literature.

No significant relation was found between the immunohistochemical expression of cyclin D1 and prognostic parameters and survival. It is thought that cyclin D1 may not be useful to predict the prognosis of papillary thyroid carcinoma. However expression of cyclin D1 will be helpful for differential diagnosis of the benign and malignant thyroid lesions as most of the tumors were positive for cyclin D1 but non-neoplastic thyroid was negative for this marker in the present study.

Significant association was found between loss of p27 expression on immunohistochemically and tumor size, invasion of thyroid capsule and lymphovascular invasion. And also significant relation between the loss of p27 expression and disease free survival and survival was determined. We think that loss

of p27 expression will be helpful for differential diagnosis of the benign and malignant lesions similar to expression of cyclin D1, and also loss of p27 may be valuable to predict the prognosis of papillary thyroid carcinoma.

In conclusion, age, tumor size, invasion of thyroid capsule, extrathyroidal extension, lymphovascular invasion and distant metastasis are the most significant prognostic parameters of papillary thyroid carcinoma. Our results indicate that we can use cyclin D1 and p27 immunohistochemically for differential diagnosis of the benign and malignant lesions and loss of p27 expression may be helpful to predict the prognosis of papillary thyroid carcinoma.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, prognosis, cyclin D1, p27

1. GİRİŞ

Tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturan papiller karsinomda 10 yıllık sağ kalım %90-95 olarak bildirilmektedir (1).

Tiroidin papiller karsinomunda tanı esas olarak nükleer özellikler ile konulur, immunhistokimyasal belirleyiciler ise tanıda yardımcıdır. Bu nükleer özellikler nükleus irileşmesi, ovalleşmesi, üst üste binme, nükleer berraklaşma, nükleer membran düzensizliği, çentiklenme ve psödoinklüzion şeklindedir.

Tiroidin papiller karsinomunda folliküler, makrofolliküler, onkositik, berrak hücreli, solid, 'Warthin benzeri', kribriform, diffüz sklerozan, yüksek silendirik hücreli, kolumnar hücreli, 'hobnail' özellikleri baskın varyant gibi pek çok varyant vardır. Bu varyantlardan diffüz sklerozan, yüksek silendirik hücreli, kolumnar hücreli ve 'hobnail' özellikleri baskın varyantın kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir (2-6).

Siklin D1 ve p27 hücre siklusunda etkili olan proteinlerdir. Siklin D1 ekspresyon artışının ve p27 ekspresyon kaybının kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (7-10). Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ise bazal membranın majör komponenti olan tip 4 kollajeni ayrıştırır. Bazal membranın ayrışması invaziv büyüme ve metastazda esas olduğundan, MMP-9 invaziv büyüme ve metastazda rol oynamaktadır (11-12).

Bir hücrede çoğalma presentez (G1), DNA sentezi (S), premitoz (G2), mitoz (M) fazları olarak bilinen dört ayrı hücre siklus fazı ile gerçekleşir. Prolifere olan hücreler için diğer bir faz G0 fazıdır. G0 fazı istirahat fazı olup, bölünme için G1 fazına geçiş gerekir.

Hücre G0 fazında iken aktif, fosforile olmamış RB (retinoblastom) içerir. Bu evrede Rb, E2F'yi bağlayarak hücre çoğalmasını önler. Siklin D1, kromozom 11q13 de lokalize olup kontrol noktasının aşılıp, siklusun S fazına girişini düzenler. Siklin D1, mutajenik gelişme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörleri ile aktive edilerek SBK (siklin bağımlı kinaz) 2, 4 ve 5 ile kompleks oluşturur ve bu komplekslerden siklin D1-SBK4 kompleksi, RB proteinini fosforile ederek inhibisyona uğratır. RB

fosforillenince E2F transkripsiyon faktörünü bırakır ve hücre S fazına girer. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu, G1 fazının süresini kısaltarak hücresel proliferasyon hızını arttırır.

Siklinlerin aktivitelerini kontrol eden bir grup tümör supresör gen ise siklin/SBK inhibitörleri (SBKİ) dir. SBKİ INK ailesi ve CIP/KIP ailesi olmak üzere 2 gruptur. CIP/KIP ailesi p21CIP1, p27KIP1 ve p57KIP2 den oluşur. p27KIP1 proteini 12p13 de lokalize olan bir SBK inhibitörüdür. Sessiz hücrelerde p27KIP1, siklin D-SBK4 ile kompleks halinde bulunmaktadır. Hücrelere mitojenik bir uyarı geldiğinde siklin D-SBK4 kompleksinin miktarı giderek artar ve p27KIP1' in seviyesini geçerek onun inhibitör etkisine engel olur ve G1 fazından S fazına geçilir. Düzenli olarak kontrol edilmeyen SBK aktivitesi, artmış hücre çoğalmasına ve genomik instabiliteye neden olmaktadır. Bu durum; hücrenin ölümsüzlük kazanması veya kanserleşmesi ile sonuçlanır.

Matriksmetalloproteinazlar ekstraselüler matriksin komponentlerini ayrıştıran çinko bağlayıcı endopeptidazlar ailesidir. MMP-9 (gelatinaz B) bazal membranın majör komponenti olan tip 4 kollajeni ayrıştıtır. Bazal membranın ayrışması, invaziv büyüme ve metastazda esastır.

Sonuç olarak, bu çalışmada 2000-2005 yılları arasında tiroidin papiller karsinomu tanısı almış olgulardan uygun olanlarında immunhistokimyasal yöntem ile siklin D1, p27 ve MMP-9 ekspresyon düzeyleri, morfolojik ve klinik prognostik parametreler ve bulguların birbirleri ile korelasyonu araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem malignitesi olup, gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Yılda tüm dünyada yeni olgu sayısı 122.000'dir (13).

Epitelyal tümörler arasında, follikül epitel hücrelerinden gelişenler C hücrelerinden gelişenlere göre daha fazladır. Folliküler hücreden köken alan karsinomların büyük çoğunluğu 10 yıllık sağ kalımları %90'ın üzerinde olan iyi diferansiye karsinomlardır. Folliküler hücreden köken alan diğer tiroid tümörleri ise az diferansiye karsinom ve anaplastik karsinomdur. İyi diferansiye tiroid karsinomlarını tiroidin papiller karsinomu ve folliküler karsinomu oluşturur.

Tiroid kanserleri en sık gençlerde ve orta yaş yetişkinlerde görülür, çocuklarda ise nadirdir. Tiroidin papiller karsinomunda ortalama tanı yaşı 40'lı yaşların ortaları, 50'li yaşların başları iken, folliküler ve medüller karsinomda 50'li yaşlar, az diferansiye ve anaplastik karsinomlarda ise 60'lı yaşlardır. Çeşitli çalışmalar tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha sık olduğunu göstermiştir, ancak cinsiyete bağlı bu farklılık, çocuklarda ve yaşlılarda daha azdır. Bu gözlem, tiroid kanseri patogenezinde seks hormon reseptörlerinin spesifik bir duyarlılığa sahip olabileceğini desteklemektedir (14).

Tiroid kanserlerinde yaşa bağlı insidans oranı, yılda 100.000 kişide erkeklerde %0,8-5, kadınlarda ise %1,9-19,4 arasında değişiklik gösterir. Danimarka, Hollanda, Slovakya'da daha düşük oranda görülür iken İsveç, Fransa, Japonya ve Amerika'da daha yüksek oranda görülmektedir. En yüksek oranlar Hawaii, İzlanda ve İsrail'de bildirilmiştir. Amerika epidemiyolojik verilerine göre, Amerika'da yaşam boyu tiroid kanseri gelişme riski 1/120 iken tiroid kanserinden ölüm ortalama 1/1700'dür (15). Tiroid kanserlerinde 1970'ten beri insidans artarken, mortalite azalmaktadır. İnsidansın artmasındaki en önemli rol küçük tümörleri tanıma yöntemlerindeki gelişmedir (16).

Amerika'nın ulusal sağlık enstitüsünün, sağ kalım-epidemioloji ve son veri programının (SEER) verilerine göre 1999'dan 2008'e tiroid kanserlerinin sıklığında yedi kat artış olduğu ve bu artışın büyük bir kısmının Evre-1 kanserler ve mikrokarsinomlar olduğu belirtilmiştir (15). Aynı zamanda beş yıllık sağ kalım da %99,4'ten %99,8'e yükselmiştir (15).

Türkiye'de tiroid kanserinin sıklığı ile ilgili yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır. Marmara Bölgesi'nde 108 otopsinin incelendiği bir çalışmada otopsilerin 36'sında tiroid patolojisi saptanmış, bunların da 4'ünde (%3,7) tiroidin papiller mikrokarsinomu saptanmıştır. Bu sıklık kanser insidansı verilen 100.000 nüfus için oranlanınca, tespit edilen tiroid kanseri vakalarının gerçekte olandan çok daha az olduğu belirtilmiştir (17).

2.2. Etiyoloji

Tiroid kanserlerinin gelişiminde çevresel, genetik, hormonal faktörler ve bunların birbirleriyle ilişkisi önemlidir. Çevresel faktörler genotoksik ve genotoksik olmayan faktörler olarak ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyoda bağlı, genotoksik olmayan etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimölasyonu sonucu ortaya çıkar.

Tiroidin papiller karsinomu radyasyonla ilişkisi en fazla olan tiroid kanseridir. Eksternal radyasyon veya radyoaktif iyot alımıyla ilişkili olabilir (18). Çocuklardaki tiroid kanserindeki çarpıcı yükseliş 1986 Çernobil nükleer kazasından sonra Belarus'ta raporlanmıştır. Bütün dünyada çocuklarda tiroid kanseri insidansı milyonda bir iken, Belarus'ta Çernobil nükleer kazasından sonra 10 yıl içinde bu oran 30 katına, Çernobil'e yakın bir bölge olan Gomel'de 100 katına ulaşmıştır (19). Çernobil nükleer kazasına maruz kalan ve tiroid kanseri gelişmiş olan çocukların çoğunun yaşı 14'ün altındadır ve bu sonuç, sporadik tiroid kanseri gelişmiş olan çocuklardaki kanser görölme yaşından çok küçüktür (20). Belarus'ta patlama sırasında bir yaşında olan çocuklarda tiroid kanseri gelişme riski normale göre 237 kat fazla iken, patlama sırasında 6 yaşında olan çocuklarda risk 6 kat fazladır. Küçük ocukların daha fazla etkilenmesinin nedeni yetişkinlere göre iyot tutulumunun daha fazla olması ve radyoaktif iyot içeren süte daha fazla maruz kalmalarıdır (19).

On centigray (cGy) gibi düşük radyasyon dozları ile başlayıp 1000 cGy'e kadar çıkan eksternal radyasyon ve tiroid kanseri arasında doğrusal bir ilişki vardır. 1000 cGyden fazla dozlarda tiroid dokusu tamamen tahrip olduğu için tiroid kanseri gelişme riski azalır (21).

Radyasyon, RET ve TRK genlerinin yeniden düzenlenimi için gerekli olan DNA'da çift kırığa yol açar. DNA'daki bu hasar papiller kanserlerin radyasyonla ilişkisinin folliküler tümörlere göre neden daha sık olduğunu açıklamaktadır. Radyasyon özellikle RET/PTC3 gen değişimine yol açarak tiroidin papiller karsinomuna neden olur.

Tiroidin folliküler karsinomu, özellikle diyetteki iyot eksikliğine bağlıdır (22). Hem iyot eksikliği hem de genetik etkilerin varlığı folliküler karsinomun nodüler guatr ile ilişkisini ortaya koyar (23). İyot eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan yüksek TSH düzeylerinin büyümeyi uyarması, dishormonogenezde sıklıkla folliküler karsinom oluşması gözlemini destekler. Hem dishormonogenezde hem de Cowden sendromunda görülen multiple adenomların folliküler karsinoma dönüşebilmesi, adenomdan karsinoma geçiş olabileceğini gösteren bir bulgudur (24).

İyot fazlalığında ise papiller tiroid karsinomu insidansı artar. İyot eksikliği olan bölgelerde iyot tedavisiyle papiller karsinom sıklığı artar ancak bunun papiller karsinomun mutlak insidansının artmasıyla mı ya da folliküler karsinom insidansının azalmasıyla mı ilgili olduğu kesin değildir (25).

Lenfositik tiroidit ve tiroidin papiller karsinomu arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişkinin, papiller karsinomun otoimmün cevabı arttırması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (26).

Tiroid karsinomları etiyolojisinde hormonal faktörler de rol oynamaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmektedir. Cinsiyete bağlı bu farklılık, çocuklarda ve yaşlılarda daha azdır. Bu gözlem, tiroid kanseri patogeneğinde seks hormon reseptörlerinin spesifik bir duyarlılığa sahip olabileceğini desteklemektedir. Menarş yaşı gibi diğer reproduktif faktörler de papiller tiroid karsinomuyla ilişkilendirilmiştir ancak bunlar daha zayıf etkilere sahiptir (14).

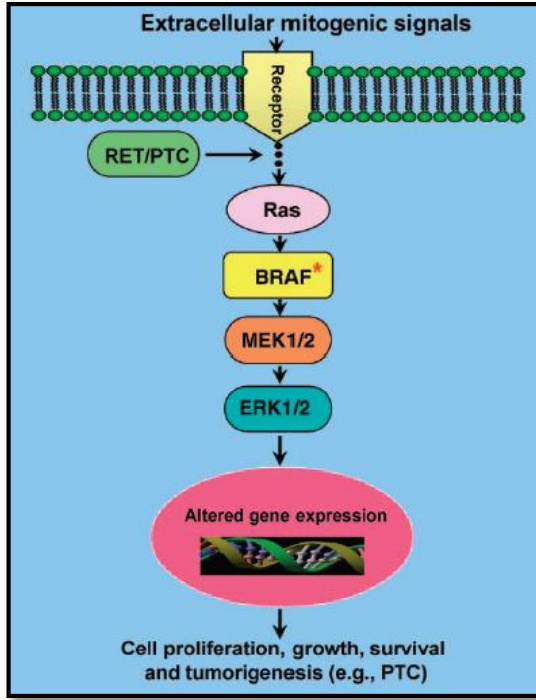
2.3. Genetik

Medüller tiroid karsinomu olgularının yaklaşık %25'i MEN2A, MEN2B, familial medüller tiroid karsinomu sendromlarıyla ilişkilidir. Neredeyse tüm olgular RET onkogen mutasyonu gösterir. Papiller tiroid karsinomunda da güçlü fakat henüz tam açıklanmamış bir ailesel faktör vardır. Örneğin etkilenen bireylerin çocuklarında normal popülasyona göre papiller tiroid karsinomu dört kat daha sık görülür (27). Ayrıca papiller tiroid karsinomu ile meme kanseri ve karotid cisimciğinin paraganglioması arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir (28). Cowden sendromu ve familial adenomatöz poliposis koli (FAP) sendromlu hastalarda folliküler karsinom sıklığı artmıştır.

Son zamanlarda tiroid karsinogenezisinin anlaşılmasında önemli gelişmeler olmuştur. Papiller karsinomda karakteristik olan RET ve TRK yeniden düzenlenimi genellikle radyasyonun neden olduğu DNA çift zincir kırıklarıyla ilişkilidir. RET mutasyonu ayrıca medüller tiroid karsinomunda da görülür. Normalde tiroid follikül epitel hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni, tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Papiller tiroid karsinomunda kromozom 10'un parasentrik inversiyonu veya kromozom 10 ile 17 arasındaki resiprokal translokasyon, RET geninin tirozin kinaz bölgesini bu iki kromozom üzerindeki yapısal olarak aktif genlerin transkripsiyonel denetimi altına sokar. Böylece şekillenen yeni füzyon genleri RET/PTC (RET/ papiller tiroid karsinomu) olarak bilinmektedir ve tiroid papiller karsinomlarının %20'sinde aşırı ekspresyonu gözlenir. Hereditör medüller tiroid karsinomlu olguların ise %95'inde RET nokta mutasyonu saptanmış, sporadik medüller karsinomlu olguların %20-30'unda nokta mutasyonu izlenmiştir (29). RET/PTC1 yeniden düzenlenimi en sık görülen tipidir. Bunu RET/PTC3 takip eder (30-31). Radyasyon ile ilişkili tip RET/PTC3'tür (32). Benzer şekilde, yapısal olarak tirozin kinaz bölgesini aktive eden NTRK1'in inversiyonu veya translokasyonu papiller tiroid karsinomlarının %5-10'unda görülür.

Hücreye mitojenik bir sinyal geldiğinde tirozin kinaz reseptörünün beta kuyruğu aktive olur. RAS fosforilenir ve aynı zamanda GDP, GTP'ye dönüşür. RAS fosforillenince aktif hale geçer ve RAF' ı aktive eder. BRAF RAF ailesindendir. RAS, MAP kinaz yolu aktivasyonuna yol açar. Bu aktivasyon sonucu sürekli hücre

proliferasyonu ve sonunda tümör oluşumu gerçekleşir (Şekil 1).



Şekil 1: Tümör oluşumunda MAP Kinaz yolağı (33)

Foliküler adenom ve karsinomlar yaygın olarak RAS mutasyonu içerir (34). Foliküler karsinomların %20-50'sinde RAS mutasyonu görülür. 61. kodondaki N- ve H-RAS gen mutasyonları sıktır. RAS mutasyonu tiroidin papiller karsinomu olgularının %10'undan azında izlenir ancak bir araştırmada tiroidin papiller karsinomu foliküler varyant olgularının %43'ünde N-RAS mutasyonu izlendiği bulunmuştur (35).

Ayrıca tiroidin papiller karsinomu olgularında %70'e varan oranlarda BRAF nokta mutasyonu izlenir. BRAF 7q24 kromozomunda lokalizedir. RAS aktivasyonu sonucu BRAF MAP kinaz yolunu aktive ederek bir dizi olayı başlatır. 600. kodondaki BRAF nokta mutasyonu ile valin glutamata dönüşür ve MAP kinaz yolu aktive olur (36).

Foliküler karsinomlarda ayrıca PPAR γ yeniden düzenlenimi görülür (34). En sık PAX8/PPAR γ olmak üzere çeşitli PPAR γ füzyon genleri vardır. PAX8/PPAR γ ligand uyarılabilir transkripsiyonun denetimini kaldırır, apoptozisi engeller, proliferasyonu yükseltir. PAX8/PPAR γ yeniden düzenlenimi foliküler adenomlarda daha az görülür (37).

Ayrıca tiroid karsinomlarında beta-katenin, p53 ve PTEN mutasyonu görülebilir (38-40).

2.4. Klinik

Tiroid karsinomları histolojik tipi göz önüne alınmaksızın genellikle solid tek veya multipl kitleler, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, dispne ve ağrı şikayetleri ile karşımıza çıkar. İleri yaş, erkek hasta, ailede tiroid kanseri öyküsü olanlar, uzun süredir var olan ve hızlı büyüyen 4 cm'den büyük lezyon, radyasyon maruziyeti, ses kısıklığı, vokal kord paralizisi ve radyoaktif iyodu tutmayan yani soğuk nodül varlığında malignite akla gelmelidir. Tek bir nodülün malign olma olasılığı multinodüler olandan daha fazladır. Fizik muayenede klinisyen tiroidi palpe ederken tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda lenfadenopati olup olmadığını değerlendirmelidir.

2.4.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) lezyonun boyutunu saptamada, solid-kistik doğasını belirlemede, ince iğne aspirasyon biyopsisi yaparken kılavuzluk etmesi açısından özellikle önemlidir. Bilgisayar tomografi (BT) trakeaya veya mediastene invazyon kuşkusuna olduğunda USG'ye göre tercih edilir.

2.4.2. Sintigrafi

Nodüler tiroid hastalığında büyük ölçüde teknesyum perteknetat (Tc99m) kullanılır. Nodülün radyoaktif iyot tutulumu yüksekse sıcak nodül, tutulum var fakat normalden az ise ılımlı, normalden çok az ise soğuk nodül olarak ifade edilir. Soğuk nodüllerde malignite riski daha yüksektir. Bununla birlikte çoğu soğuk nodül benignedir; adenom, kist veya fokal tiroiditte görülür. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin kullanımının artması sayesinde nükleer sintigrafinin günümüzdeki kullanımı azalmıştır.

2.4.3. Serum Tiroid Stimulan Hormon (TSH) seviyeleri

TSH seviye anormallikleri tiroid maligniteli hastalarda nadiren görülür. Bununla birlikte artmış TSH tiroidit ve lenfoma ile ilişkili olabilir. Düşük TSH seviyeleri ise toksik tiroiditte izlenir. Tiroidin papiller ve folliküler karsinomlarının her ikisinde de dolaşımdaki tiroglobulin seviyeleri artar, ancak benign lezyonlarda da tiroglobulin artışı görülebilir. Bu yüzden tiroglobulin seviyeleri tanı koymada yardımcı değildir. Tiroglobulin total tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot tedavisi almış hastalarda rekürrens veya uzak metastazı göstermede faydalıdır (41).

2.4.4. Serum kalsitonin seviyeleri

Serum kalsitonin seviyesi medüller karsinom tanı ve takibinde önemlidir. Nodüler tiroid hastalığı olanlarda da seviyeleri yükselmektedir ancak bunların bir kısmında rezeksiyon materyallerinde mikroskopik odak şeklinde medüller karsinom veya C hücre hiperplazisi olduğu izlenmiştir (42).

2.4.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İİAB günümüzde tiroid nodülü tanı ve takibinde önemli bir yer tutmaktadır. İİAB benign nodüllerde gereksiz cerrahi tedaviyi önlemede önemlidir. Benign olanlar normal tiroid, folliküler nodüler hastalık veya makrofolliküler adenom şeklinde olabilir. Malign kategoride papiller karsinom, medüller karsinom, az diferansiye ve indiferansiye karsinom, lenfoma, metastatik tümörler ve diğer tümörler olabilir. Folliküler adenom veya karsinom arasındaki ayrım, kapsül veya damar invazyonunu sitoloji ile değerlendiremeyeceğimiz için, İİAB ile yapılamaz. Çoğu seride İİAB'nin sensitivitesi %65-98, spesifitesi %72-100 ve pozitif prediktif değeri %50-96'dır. Yanlış negatiflik oranı %1-11 arasında iken, yanlış pozitiflik oranı % 0-7'dir. Tiroid İİAB'lerinin raporlandırılmasında standardizasyonu sağlayabilmek için, 2007 yılında Bethesda'da (The National Cancer Institute-NCI) bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Bethesda Sistemi olarak isimlendirilen bu sınıflama, tüm tiroid İİAB'lerinin 6 genel tanısal kategoriden biri ile raporlandırılmasını hedefler (**Tablo 1**) (43-45).

Tablo 1. Tiroid İİAB’lerinde Bethesda sistemi tanı kategorisi (43)

Tanı kategorisi	Malignite riski (%)	Genel klinik yaklaşım
Tanısal değil/yetersiz	1-4	Ultrason eşliğinde İİAB tekrarı
Benign	0-3	Klinik izlem
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz foliküler lezyon	5-15	İİAB tekrarı
Foliküler neoplazi ya da foliküler neoplazi kuşkusu	15-30	Lobektomi
Malignite şüphesi	60-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi

Bethesda sistemine göre bu 6 tanısal kategori şu şekildedir:

2.4.5.1. Tanısal değil / Yetersiz

Tiroid nodülü olan hastalarda optimal klinik yaklaşımı sağlayacak yararlı tanısal bilgiyi elde edebilmek için, uygulanan İİAB’nin söz konusu lezyonu en iyi şekilde temsil etmesi gerekir. Bir İİAB’ne yeterli diyebilmek için 15-20 folliküler hücre içeren en az altı hücre grubu içermelidir. Ancak sitolojik atipi gösteren solid nodüllerde, inflamasyon içeren solid nodüllerde ve kolloidal nodüllerde bahsedilen yeterlilik kriterini aramamak gerekir. ‘Tanısal değil / yetersiz’ olarak değerlendirilen biyopsilerde en erken 3 ay sonra İİAB tekrarı önerilir

2.4.5.2. Benign

Çoğu tiroid nodülü benign olduğu için, İİAB ile en çok tanı alan grup (tüm olguların %65’i) ‘benign’ kategorisindedir. İİAB ile en sık örneklenen lezyon folliküler nodüler hastalıktır. Folliküler nodüler hastalık, sitopatolojik olarak, balpeteği şeklinde tabakalar oluşturmuş follikül epitel hücreleri yanı sıra değişen miktarlarda kolloid, makrofajlar ve bazı olgularda Hurtle hücreleri ile karakterizedir. Graves hastalığının sitolojik özellikleri spesifik değildir ve kesin tanı için klinik korelasyon gerekir. Yaymalar sıklıkla sellülerdir ve folliküler nodüler hastalığıtakine benzer şekilde bol kolloid ve değişen miktarlarda follikül hücreleri içerir. Nükleuslar

sıklıkla iri, veziküler ve belirgin nükleollüdür. Alev hücreleri belirgin olabilir. Fakat alev hücreleri graves için spesifik değildir; diğer nonneoplastik tiroid lezyonlarında, folliküler neoplazilerde ve papiller karsinomlarda da görülebilir. Lenfositik tiroiditte yaymalar hipersellülerdir. Lenfoid hücre popülasyonu polimorfik olup, küçük matür lenfositler, daha büyük reaktif lenfoid hücreler ve bazen plazma hücreleri içerir. ‘Benign’ olarak değerlendirilen hastalar genellikle 6-18 ay aralıklarla klinik olarak takip edilir.

2.4.5.3. Önemi belirsiz atipi / Önemi belirsiz folliküler lezyon

‘Önemi belirsiz atipi’ kategorisi yapısal ve/veya nükleer atipi içeren, ancak folliküler neoplazi açısından şüpheli, malignite açısından şüpheli ya da malign olarak sınıflandırılmayan hücrelerden oluşan örnekler için kullanılır. Tiroid İİAB’lerinin %3-18’inde önemi belirsiz atipi olduğu bildirilmiştir.

‘Önemi belirsiz atipi / Önemi belirsiz folliküler lezyon’ tanısı koyulan durumlar şunlardır:

-‘Folliküler neoplazm / folliküler neoplazm yönünden kuşkulu’ diyebilmek için diğer kriterleri bulunmayan, ancak belirgin miktarda mikrofollikül yapıları olan yaymalar. Bu durum az miktarda kolloid içeren hiposellüler yaymalarda çok sayıda mikrofollikül olduğu durumlarda görülebilir.

-Az miktarda kolloid içeren hiposellüler yaymalarda çok sayıda Hurtle hücrelerinin bulunması

-Yayma preparatta havada kuruma ya da pıhtılaşma artefaktı gibi bazı artefaktların bulunması durumunda, folliküler hücre atipisinin değerlendirilememesi

-Klinik olarak Hashimoto tiroiditi ya da folliküler nodüler hastalık düşünülen olguların orta derecede ya da belirgin sellüler yaymalarının hemen tamamen Hurtle hücrelerinden oluşması

-Fokal olarak tiroidin papiller karsinomunu düşündüren çentiklenme, soluk kromatinli büyümüş nükleus, nükleer kenar ve şekil bozuklukları gibi özellikler içeren, ancak genel olarak benign görünen örnekler

-Kist döşeyici epiteli çentiklenmeler, belirgin nükleol, elonge nükleus ve stoplazma ve /veya psödoinklüzyonlar nedeniyle atipik görünen, ancak genel olarak benign görünümlü örnekler

-Radyoaktif iyot ya da karbimazol gibi ilaç tedavisi alan hastalarda ve kistik dejenerasyon, hemoraji gibi değişiklikler sonucu tamir aşamasında olan dokularda az sayıda follikül hücresinde nükleer irileşme ve nükleol belirginliği içeren örnekler

-‘Malignite yönünden kuşkulu’ diyebilmek için yeterli düzeyde olmayan atipik lenfoid infiltratın varlığı

‘Önemi belirsiz atipi / önemi belirsiz folliküler lezyon’ olarak değerlendirilen olgularda klinik korelasyon ve çoğu olguda uygun bir süre sonra İİAB tekrarı önerilir.

2.4.5.4. Foliküler neoplazm / Foliküler neoplazm yönünden kuşkulu

Belirgin hücresel kalabalıklaşma ve/veya mikrofollikül oluşumu ile karakterize yapısal değişiklik gösteren follikül hücrelerinden ibaret sellüler yaymalardan oluşan örnekler için kullanılır. Nispeten üniform görünümde olan follikül epitel hücreleri normal boyutta ya da büyümüş olabilir, stoplazmaları genellikle dardır. Bazı olgularda nükleol belirginliği içeren nükleer atipi görülebilir. Kolloid hiç bulunmaz ya da az miktardadır. ‘Foliküler neoplazm yönünden kuşkulu’ olarak değerlendirilen olgulara lobektomi yapılması önerilir.

2.4.5.5. Malignite yönünden kuşkulu

‘Malignite yönünden kuşkulu’ terimi malignite yönünden oldukça kuşku uyandıran sitopatolojik özellikleri bulunan, ancak kesin tanı verilemeyen olgular için kullanılır. Folliküler karsinom yönünden kuşkulu olgular bu grup içine alınmaz. Lenfositik tiroidit, kistik dejeneratif değişiklikler, radyoaktif iyot ya da karbimazol tedavisi gibi çeşitli benign durumlarda papiller karsinom için kuşku uyandıran hücreler görülebilir. Lenfositik tiroiditte nükleer çentiklenme, nükleol belirginliği ve kromatin berraklaşması görülebilir. Kimi olgularda nükleer değişiklikler odaksal değil, yaygın olarak izlenir, ancak hafif düzeyde olup tanısal değildir. Özellikle papiller karsinomun folliküler varyantında nükleer değişiklikler odaksal değil, yaygın olarak izlenir, ancak hafif düzeyde olup tanısal değildir. Hyalinize trabeküler

tümörün nükleer oluklanma, psödoinklüzyon gibi birçok morfolojik özelliği papiller karsinoma benzer. Histolojik olarak iyi sınırlı olması, trabeküler büyüme paterni göstermesi ve intratrabeküler hyalin materyal içermesi ile papiller karsinomdan ayrılabilir. Ancak bu özellikleri İİAB yaymalarında ayırt etmek mümkün olmadığı için olguların çoğu ‘malign’ ya da ‘malignite yönünden kuşkulu’ olarak değerlendirilir. ‘Malignite yönünden kuşkulu’ olarak değerlendirilen hastalara lobektomi veya totale yakın tiroidektomi uygulanır.

2.4.5.6. Malign

Sitomorfolojik özellikler net olarak maligniteyi yansıtıyor ise ‘malign’ olarak tanı verilir ve alt tiplendirme yapılabiliyor ise malignitenin türü ile ilgili yorum yazılır. Bu grup, tiroid İİAB’lerinin yaklaşık %3-7’sini oluşturmakta olup, en sık papiller karsinom izlenmektedir. Malign nodüllere genel olarak total tiroidektomi uygulanmaktadır. Ancak lenfoma, metastatik tümör ya da anaplastik karsinom ile uyumlu bulguları olan hastalara tiroidektomi uygulanmaz.

2.5. Evreleme

Daha önce T1 1cm ve daha küçük tümörler olarak kabul edilir iken, günümüz TNM sınıflamasında T1 2 cm ve daha küçük tümörler olarak değişmiştir. Böylece artık T1 mikrokarsinomun patolojik tanımıyla aynı değildir. 4 cm ve daha küçük tümörler ise T2 grubuna girer (**Tablo 2**). Tiroidin iyi diferansiye karsinomlarında 45 yaş altı hastalar uzak metastazı yoksa herhangi bir T veya N’ye sahip olsa da evre 1’dir (**Tablo 3**). 45 yaş üstü hastalar evre 1-4 arasında sınıflandırılır (**Tablo 4**). Ayrıca anaplastik karsinom hastaları direkt olarak T4 kabul edilir (**Tablo 6**) (1).

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004'e göre TNM sınıflaması (1)

TNM Sınıflaması			
T- Primer tümör			
TX: Primer tümör değerlendirilememiş			
T0: Primer tümöre ait bulgu yok			
T1: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı			
T2: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük ve tiroide sınırlı			
T3: Tümörün en büyük çapı 4 cm'den büyük ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi bir çapta minimal tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon var (sternohyoid kas veya peritiroidal yumuşak doku)			
T4a: Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özafagus veya rekürren laringeal siniri invaze etmiş			
T4b: Tümör prevertebral fasya veya karotid arter veya mediastinal damarları invaze etmiş			
N- Bölgesel lenf nodülü			
NX: Bölgesel lenf nodülü tutulumu değerlendirilememiş			
N0: Bölgesel lenf nodülü metastazı yok			
N1: Bölgesel lenf nodülü metastazı var			
N1a: Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian lenf nodülü metastazı var			
N1b: Tek taraflı veya iki taraflı servikal ya da superior mediastinal lenf nodülü metastazı var			
M- Uzak metastaz			
MX: Uzak metastaz değerlendirilememiş			
M0: Uzak metastaz yok			
M1: Uzak metastaz var			

Tablo 3. DSÖ 2004'e göre 45 yaş altındaki iyi diferansiye tümörlerde evreleme (1)

Papiller ve folliküler karsinom (< 45 yaş)			
Evre 1	T (herhangi bir)	N (herhangi bir)	M0
Evre 2	T(herhangi bir)	N (herhangi bir)	M1

Tablo 4. DSÖ 2004’e göre 45 yaş üstündeki iyi diferansiye tümörlerde evreleme (1)

Papiller ve folliküler karsinom (>45yaş)			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
Evre 4A	T1	N1A	M0
	T2	N1A	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
Evre 4B	T3	N1b	M0
	T4A	N1b	M0
	T4b	N(herhangi)	M0
Evre 4C	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

Tablo 5. DSÖ 2004’e göre medüller karsinom evrelemesi (1)

Medüller Karsinom Evrelemesi			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
Evre 4A	T1	N0	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a, 1b	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
Evre 4B	T3	N1b	M0
	T4b	N(herhangi)	M0
Evre 4C	T(herhangi)	N(herhangi)	M0

Tablo 6. DSÖ 2004'e göre anaplastik karsinom evrelemesi (1)

Anaplastik karsinom evrelemesi			
(Tümü evre 4'tür)			
Evre 4A	T4a	N(herhangi)	M0
Evre 4B	T4b	N(herhangi)	M0
Evre 4C	T(herhangi)	N(herhangi)	M0

2.6. Tiroid tümörleri sınıflaması

Tablo 7. DSÖ 2004'e göre tiroid tümörleri sınıflaması (1)

<u>Tiroid karsinomları</u>
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Medüller karsinom
Anaplastik karsinom
Az diferansiye karsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Eozinofille birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom
Müsinöz karsinom
Mikst medüller ve foliküler hücre karsinomu
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren içsi hücreli tümör
<u>Tiroid adenomu ve ilişkili tümörler</u>
Foliküler adenom
Hyalinize trabeküler tümör
<u>Diğer tiroid tümörleri</u>
Teratom
Primer lenfoma ve plazmasitom
Ektopik timoma
Anjiosarkom
Düz kas tümörleri
Periferik sinir kılıfı tümörleri
Paraganglioma
Soliter fibröz tümör
Foliküler dendritik hücreli tümör
Langerhans hücre histiositozu
Sekonder tümörler

2.7. Tiroidin Papiller Karsinomu

Tiroidin en sık görülen tümörü olup, primer tiroid malignitelerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Tiroidin follikül epitel hücrelerinden köken alır.

2.7.1. Epidemiyoloji

Tiroidin papiller karsinomu çoğunlukla 20-50 yaşlar arasında görülür. Kadınlarda erkeklere göre dört kat daha sıktır. Ancak 50 yaş üzerinde kadın üstünlüğü daha az oranda karşımıza çıkar (14). Özellikle 45 yaş altında sağ kalım %90'ın üzerinde olup, mükemmeldir. Tiroidin papiller karsinomu 15 yaş altında çok nadir gözükmesine rağmen çocukluk çağı tiroid maligniteleri arasında en sık görülendir.

Tüm dünyada papiller karsinom sıklığı artmaktadır. Örneğin, Amerika'da 1980'de 10000 yeni olguya tanıya konulurken, 2004'te bu rakam 22000'dir. İnsidanstaki artışa rağmen, mortalite oranı gerilemektedir. İnsidansın artmasındaki en önemli rol küçük tümörleri tanıma yöntemlerindeki gelişmedir. Tiroidin papiller karsinomu otopsilerde %5-35 oranında saptanmaktadır (13).

2.7.2. Etiyoloji

Tiroidin papiller karsinomu radyasyon ile ilişkisi en fazla olan tiroid kanseridir. Tiroid tümörleri etiyojijisinde anlatıldığı gibi radyasyon, RET ve TRK yeniden düzenlenimi için gerekli olan DNA'da çift kırığa yol açar. Radyasyon özellikle RET/PTC3 gen değişimine yol açarak tiroidin papiller karsinomuna neden olur (1).

İyot eksikliğinde foliküler karsinom insidansı artar iken, iyot fazlalığında ise papiller tiroid karsinomu insidansı artar.

Lenfositik tiroidit ve tiroidin papiller karsinomu arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişkinin, papiller karsinomun otoimmun cevabı arttırması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (26).

Etiyolojide hormonal faktörler de rol oynamaktadır. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmektedir. Cinsiyete bağlı bu farklılık, çocuklarda ve yaşlılarda daha azdır. Bu gözlem, tiroid kanseri patogenezinde seks hormon reseptörlerinin spesifik bir duyarlılığa sahip olabileceğini desteklemektedir (14).

2.7.3. Genetik

Tiroidin papiller karsinomunun bazı genetik sendromlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar FAP sendromu, Cowden sendromu, Lynch sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve ataksiya telenjektazidir.

Tiroidin papiller karsinomunda en sık yapısal genetik değişiklik RET/PTC yeniden düzenlenimidir. RET/PTC yeniden düzenlenimi genellikle radyasyonun neden olduğu DNA çift zincir kırıklarıyla ilişkilidir. Yetişkin papiller karsinomların %20-30'unda görülür (46-47). Çocuklarda ve genç erişkinlerde bu oran daha yüksektir (%45-60) (48-49). Radyasyona maruz kalmış hastaların ise %50-80'inde görülür (50-51). RET protoonkogeni, tirozin kinaz reseptörünü kodlar, RET/PTC1 yeniden düzenlenimi en sık görülen tipidir. Bunu RET/PTC3 takip eder (30-31). Radyasyon ile ilişkili tip RET/PTC3'tür (32).

Tiroidin papiller karsinomu olgularının %10'unda TRK yeniden düzenlenimi görülür (52, 53). TRK'nın tirozin kinaz bölgesine TPM3, TPR veya TFG geni bağlanır (54-57). Tüm TRK yeniden düzenlenimleri benzer sıklıklarda görülür (52, 53). TRK-TPM3 radyasyon ile ilişkili formdur (58).

Tiroidin papiller karsinomunda en çok 61. kodondaki N-RAS mutasyonu olmak üzere RAS mutasyonu olguların %10'undan azında görülür (59, 60). Bununla birlikte folliküler varyantta N-RAS mutasyonu %43 oranında izlenir (35).

Ayrıca tiroidin papiller karsinomu olgularında %70'e varan oranlarda BRAF nokta mutasyonu izlenir. BRAF 600. kodonda lokalizedir ve MAP kinaz yolunu aktive eder (1). BRAF gen mutasyonu erkeklerde, lenf nodülü ve uzak metastaz gibi kötü klinikopatolojik özellikleri olan tiroidin papiller karsinomu olgularında daha sık görülür ancak prognoza etkisi hala tartışmalıdır (61).

FAP ilişkili kribriform varyantta β -katenin ve nadir olarak somatik APC mutasyonu izlenir. Bu mutasyonlar klasik papiller karsinomda görülmez (62).

2.7.4. Klinik

Tiroidin papiller karsinomunda hastalar kliniğe klasik olarak boyunda şişlik şikayetiyle başvururlar ve tiroiddeki kitleleri sintigrafide soğuk nodüller şeklindedir. Hastalar servikal lenfadenopati şikayeti ile de başvurabilir.

2.7.4.1. Tiroid fonksiyon testleri

Tiroid karsinomu, tiroid bezinin fonksiyonlarını nadiren etkiler, bu sebeple tiroid fonksiyon testleri tiroid karsinomu tanısında yardımcı değildir. Rutin kan testleri, TSH düzeyleri veya diğer tiroid fonksiyon testleri karsinom ayırıcı tanısında belirleyici değildir, fakat fonksiyonel değerlendirme için önemlidir.

Tiroglobulin ise total tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot tedavisi almış papiller ve folliküler karsinom hastalarında rekürrens veya uzak metastazı göstermede faydalıdır (41).

2.7.4.2. İİAB

İİAB yaymalarında tiroidin papiller karsinomu tipik olarak kalabalık, üst üste binmiş nükleuslardan oluşan sinsityal-benzeri tek tabakalı yassı hücre kümeleri şeklinde izlenir. Kalabalıklaşma, üst üste binme yanı sıra nükleuslarda belirgin fasetleşme görülmesi, nükleer çentiklenme bu hücrelerin benign folikül epitel hücrelerinden ayrımında oldukça önem taşır. İntranükleer psödoinklüzyonlar papiller karsinom yaymalarının %50-100'ünde görülür. Ancak papiller karsinom için spesifik olmayıp, medüller karsinom, az diferansiye karsinom, anaplastik karsinom da bulunabilirler. Multinükleer dev hücreler de spesifik olmamakla birlikte sıklıkla izlenir. Psammom cisimcikleri İİAB yaymalarında histolojik kesitlere göre daha az sıklıkla izlenir. Zeminde genellikle az miktarda kolloid izlenir. Hemoraji ve kistik değişikliğin göstergesi olarak hemosiderin yüklü makrofajlar da bazı yaymalarda oldukça belirgindir. İİAB ile papiller karsinom olarak değerlendirilen hastalara cerrahi tedavi uygulanır.

2.7.4.3. Görüntüleme

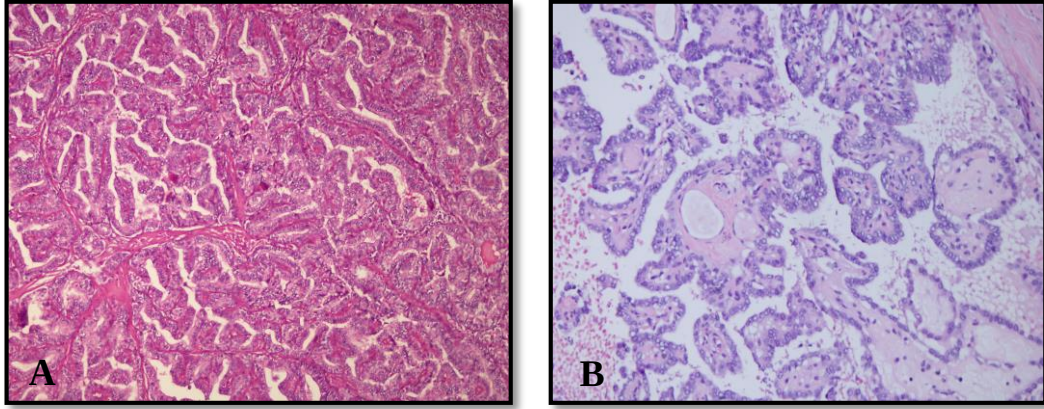
USG lezyonun boyutunu saptamada, solid-kistik doğasını belirlemede, ince iğne aspirasyon biyopsisi yaparken kılavuzluk etmesi açısından özellikle önemlidir. Bilgisayar tomografi (BT) trakeaya veya mediastene invazyon kuşkusu olduğunda USG'ye göre tercih edilir.

2.7.5. Makroskobi

Tiroidin papiller karsinomunda makroskobik görünüm oldukça değişkendir. Tümör çapı mikroskobik odaklardan çok büyük çaplara kadar değişkenlik gösterebilir. Multifokalite sıktır. Çoğunlukla gri-beyaz renkli, sınırları düzensiz hatta bazen çevre tiroid parankimine invazyon gösteren kitlelerdir. Çoğu tümör kistik değişiklik gösterir ve nadiren tümör neredeyse bütünüyle kistikdir. Bazı tümörlerde kalsifikasyon izlenebilir.

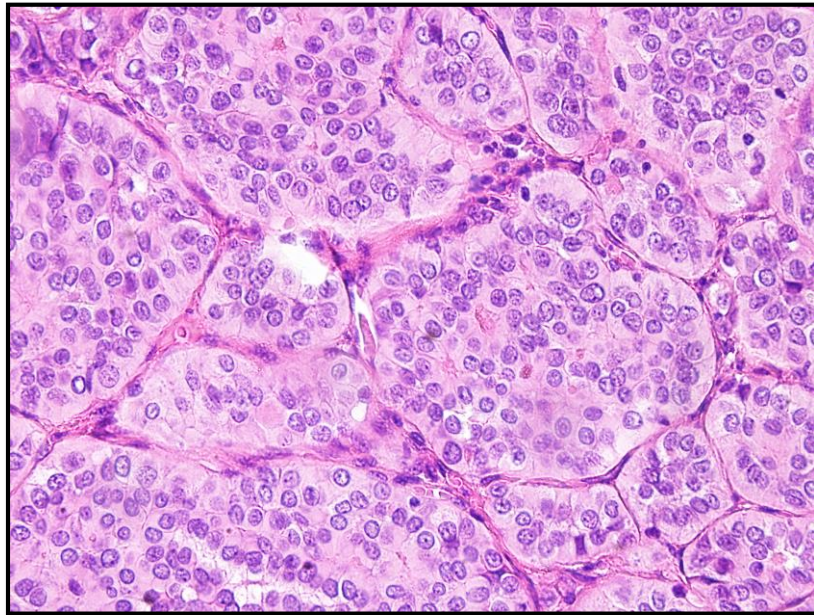
2.7.6. Histopatoloji

Tiroidin papiller karsinomunun klasik tipi papiller yapılardan oluşurken, histolojik alt tiplerinde farklı yapısal özelliklerle karşımıza çıkabilir. Klasik tip santralindeki fibrovasküler koru çevreleyen tek sıralı veya stratifiye kolumnar hücreler ile döşeli kompleks dallanmalar gösteren, rastgele dizilmiş papiller yapılardan meydana gelir. Stroma ödemli veya hyalinize olabilir; lenfosit, köpüklü makrofaj ve hemosiderin içerebilir (**Şekil 2**). Tiroid foliküllerinde hiperplazi olduğunda da bazen papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papiller yapılar uniform nükleuslu kolumnar epitel ile döşeli olup santralinde fibrovasküler kor bulunmaz (1).

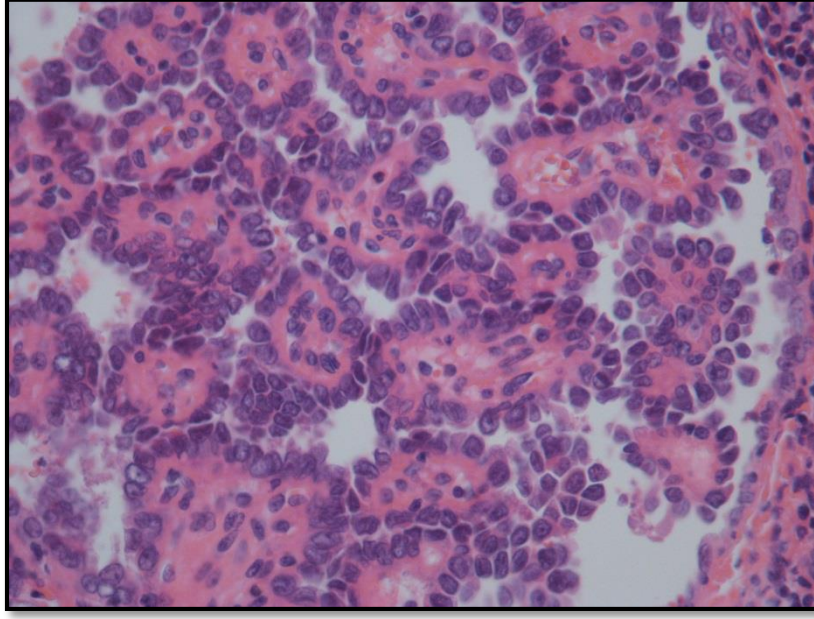


Şekil 2. Tiroidin papiller karsinomu **A.** Kompleks dallanan papiller arşitektür **B.** Fibrovasküler kora sahip yer yer ödem de içeren papiller yapılar

Tiroidin papiller karsinomu tanısı tümör hücrelerinin nükleer özellikleri ile konur. Bu özellikler arasında nükleus irileşmesi, ovalleşmesi, üst üste binmesi, berraklaşma, nükleer membran düzensizliği, çentiklenme ve psödoinklüzyonlar sayılabilir. (**Şekil 3,4**) Çentiklenme nükleusun uzun eksenine paralel yarıklı şekilde uzanan nükleer kıvrımlardır. Bu çekirdek özellikleri tüm papiller karsinomlarda görülebilen bulgulardır. Olguların hemen hemen tamamında görülür (1). Psödoinklüzyon stoplazmik invajinasyon sonucu oluşur. Olguların %80-85'inde görülür (63). Mitoz çok azdır veya yoktur (64).



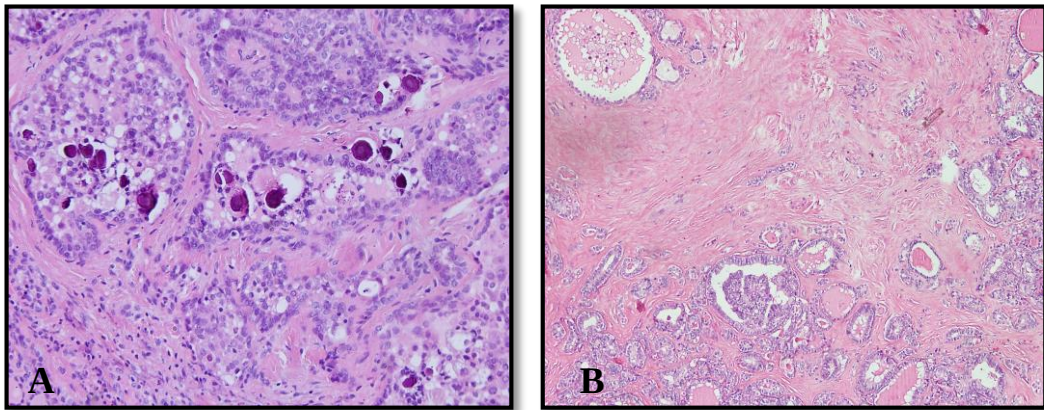
Şekil 3. Tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özellikler



Şekil 4. Tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özellikler

Nükleer özelliklere ek olarak psammom cisimcikleri olguların %20-50'sinde görülür. Psammom cisimcikleri konsantrik lamellar tarzda mikro kalsifikasyonlardır. Psammom cisimcikleri tümör stromasında, tümör hücreleri arasında veya lenfatik boşluklarda görülebilir. Benign lezyonlarda görülmesi beklenmez (**Şekil 5A**) (1).

Ayrıca skuamöz metaplazi yanısıra intratümöral skleroz ve peritümöral lenfosit infiltrasyonu da sık görülen bulgulardır (**Şekil 5B**) (1).



Şekil 5. Tiroidim papiller karsinomu **A.** Psammom cisimcikleri **B.** İntratümöral skleroz

2.7.7. İmmunhistokimya

Tiroidin papiller karsinomunda tanı esas olarak histopatoloji ile konulur. Ancak yine de papiller karsinom tanısını destekleyen immunhistokimyasal belirleyiciler vardır. Bu belirleyicilerden en çok kullanılanları Sitokeratin 19, HBME-1 (Hector Battifora Mesothelial Cell) ve Galektin-3'tür. Bu üç belirleyiciyi kombine olarak kullanmak spesifiteyi artırır (65). Bu üç belirleyici dışında papiller karsinom tanısını desteklediği düşünülen ve bu yönde araştırılan belirleyiciler de vardır. Bunlar S100, HLA-DR, östrojen reseptörü, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratindir (1).

HBME-1 ilk olarak Battifora tarafından tanımlanmıştır. Mezotel hücrelerinin mikrovilluslarındaki membran antijenidir. Mezotelyomada pozitifdir. Membranöz boyanma gösterir. Galektin-3 ve Sitokeratin-19'a göre daha spesifiktir (%96) (**Şekil 6A**) (66).

Sitokeratin 19 düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin olup, basit ve glandüler epitelde immunreaktivite gösterir. Lenfositik tiroiditte ve önceki aspirasyon sahasına ait reaktif alanlarda da immunreaktivite gösterebilir (**Şekil 6B**) (1, 67, 68).

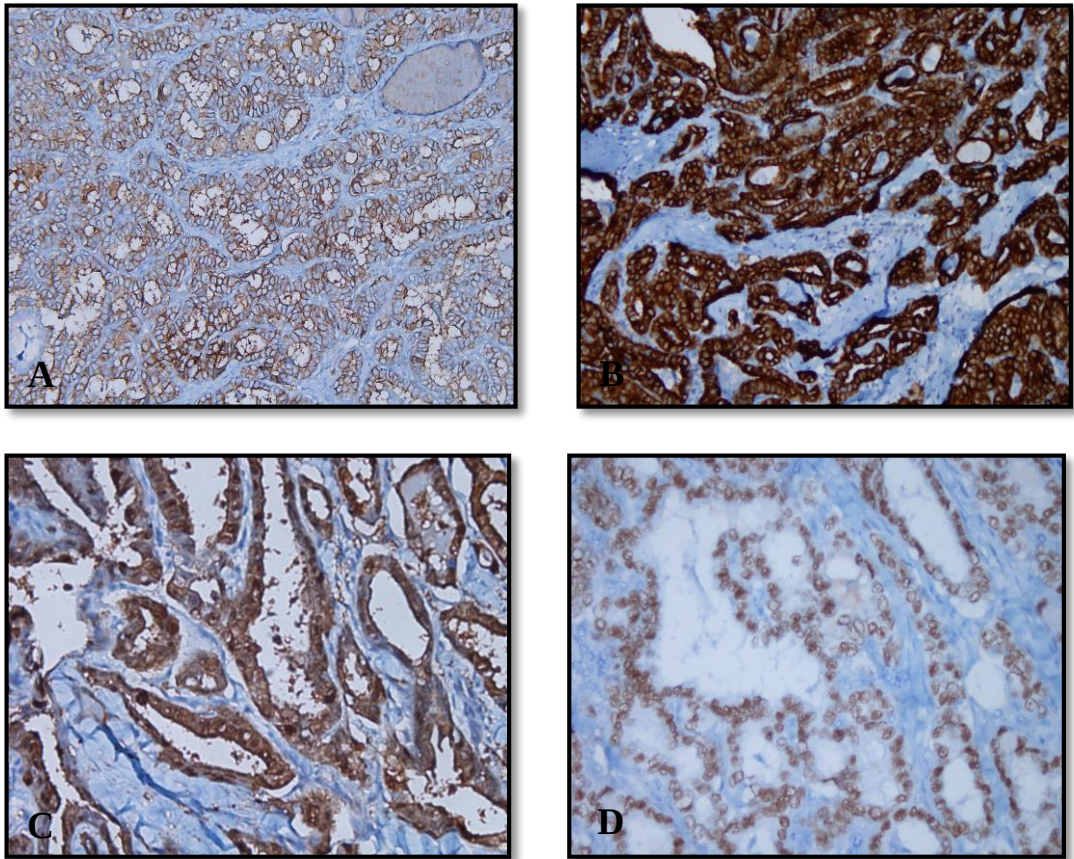
Galektin-3 beta galaktozidaz bağlayan lektin ailesi üyesidir. 14 farklı galektin vardır. Galektin-3 birçok doku ve hücre tipinde stoplazmada ve/veya nükleusta, hücre yüzeyinde ve ekstraselüler alanda bulunabilmektedir. İntraselüler galektin-3 nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda ve apoptozisten korunmada görev alır. Stoplazma membranındaki ve ekstrasellüler ortamdaki galektin-3 ise hücreler arası ve hücre matriks ilişkilerinde görev alır. Galektin-3 artışı laminin ve fibronektine yapışmayı artırarak tümör hücre invazyonu ve uzak metastazda rol oynar (68-70). Galektin-3 ayrıca büyük hücreli lenfoma, kolorektal karsinom, meme karsinomu, melanom, beyin tümörleri ve hepatoselüler karsinomda da pozitif olabilmektedir (**Şekil 6C**) (71).

Siklin D1 ve p27 hücre siklusunda etkili olan proteinlerdir. Siklin D1 normal tiroid follikül epitel hücreleri tarafından eksprese edilmez. Malign tiroid tümörlerinde daha fazla olmak üzere, tiroid tümörlerinde eksprese edilir. Siklin D1 ekspresyonunun artışının kötü prognozla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (72-74). p27 ise normal tiroid follikül epitel hücreleri tarafından eksprese edilir. Tiroid tümörlerinde

p27 ekspresyonunun azalması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda p27 kaybının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmektedir (75).

Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriksin komponentlerini ayrıştıran çinko bağlayıcı endopeptidazlar ailesidir. Matriks metalloproteinaz 9 (gelatinaz B) bazal membranın majör komponenti olan tip 4 kollajeni ayrıştırır. Bazal membranın ayrışması, invaziv büyüme ve uzak metastazda esastır (76,77).

Tiroidin papiller karsinomu metastazları TTF-1 ve tiroglobulin reaktif iken, primeri akciğer olan tümörler TTF-1 pozitif olabilir fakat tiroglobulin negatiftir (**Şekil 6D**). Akciğer ve tiroid dışı alanlardaki papiller karsinomlar ise tipik olarak TTF-1 ve tiroglobulin negatiftir (1).



Şekil 6. A. Tiroidin papiller karsinomunda HBME-1 pozitifliği B. Sitokeratin 19 pozitifliği C. Galektin 3 pozitifliği D. TTF-1 pozitifliği

2.7.8. Histopatolojik varyantlar

Tiroidin papiller karsinomu birtakım morfolojik kriterlere göre alt gruplara ayrılırlar (1). **Tablo 8**'de histopatolojik varyantlar verilmiştir. Bunlardan diffüz

sklerozan varyant, yüksek silendirik hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant ve hobnail özellikleri baskın varyant kötü prognoza sahiptir (1, 2, 3)

Tablo 8. Tiroidin papiller karsinomu varyantları (1)

<u>Tiroidin papiller karsinomu varyantları</u>
• Foliküler varyant • Makrofoliküler varyant • Onkositik varyant • ‘Warthin benzeri’ varyant • Berrak hücreli varyant • Diffüz sklerozan varyant • Yüksek silendirik hücreli varyant • Kolumnar hücreli varyant • Solid varyant • Kribriform varyant • Fasiitis benzeri stromalı varyant • Fokal insüler komponentli varyant • İğsi veya dev hücreli varyant • Kombine papiller ve medüller varyant • ‘Hobnail’ özellikleri baskın varyant

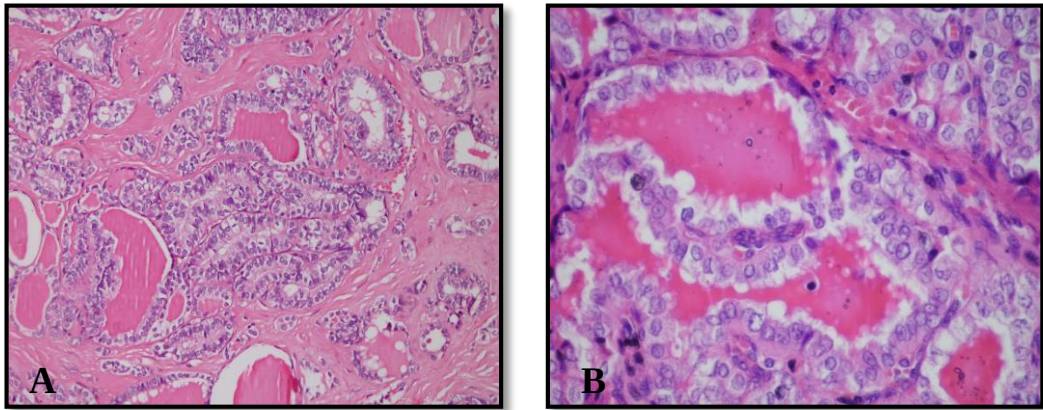
2.7.8.1. Folliküler varyant

Klasik varyanttan sonra en sık görülen varyanttır. Tümör gerçek papiller yapılar olmadan küçük-orta boyutlu düzensiz şekilli folliküllerden oluşmaktadır (**Şekil 7**). Follikülleri çevreleyen hücreler tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özelliklerini gösterir. Bu tümörlerin yaklaşık 1/3’ü kapsüllüdür. Bu tümörlerde lenf nodülü metastazı klasik tipe göre daha az, hematojen metastaz ise daha sıktır. Hematojen metastaz daha sık görülmesine rağmen, prognozları klasik tip ile aynıdır. (78). Bu özelliği ile folliküler karsinoma benzer. Papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinin görülmesi, tiroidin papiller karsinomu folliküler varyantı diğer folliküler paternli lezyonlardan ayırır. Folliküler varyant tanısı Lloyd ve arkadaşlarının tanımladığı kriterlere göre konulur. Foliküler varyant tanısı

koyabilmek için bu kriterlerden üç majör, veya iki major, dört minör kriter gereklidir (79) (**Tablo 9**). Folliküler varyantta, intranükleer inklüzyon klasik tipe göre daha azdır (1).

Tablo 9. Tiroidin papiller karsinomu folliküler varyant tanısında Lloyd kriterleri (79)

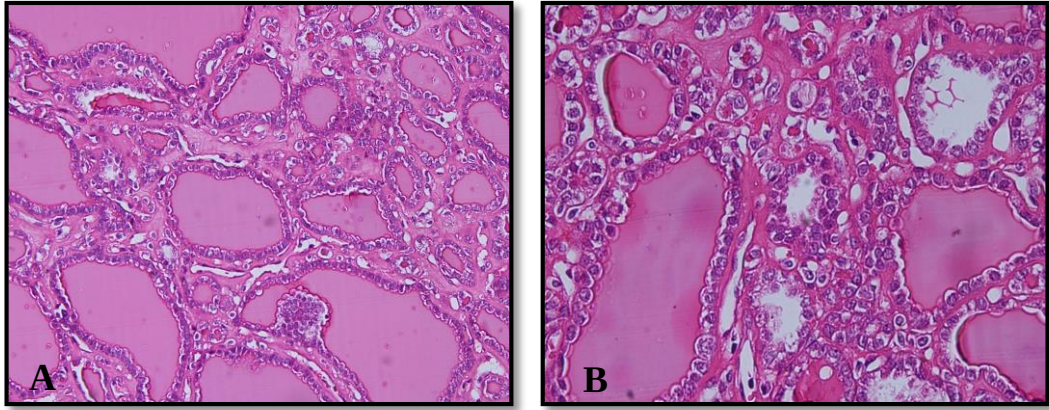
Major kriterler
Psödoinklüzyon
Nükleer çentiklenme
Buzlu cam görünümü
Büyük, üst üste binmiş nükleuslar
Düzensiz şekilli nükleuslar
Minör kriterler
Koyu boyanan kolloid
Düzensiz çeperli folliküller
Kolloidde yeniklik
Uzamış (elonge) folliküller
Follikül lümeninde multinükleer makrofajlar



Şekil 7. Tiroidin papiller karsinomu folliküler varyant **A.** Düzensiz çeperli folliküller **B.** Klasik nükleer özellikler, koyu boyanan kolloid ve kolloidde yeniklik

2.7.8.2. Makrofolliküler varyant

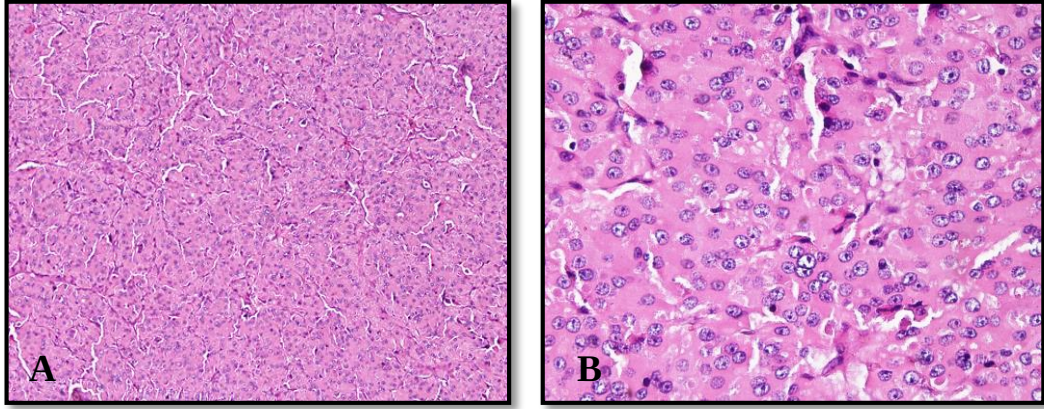
Nadir görülen bir varyanttır. Lümenleri kolloid ile dolu makrofolliküllerden oluşur. Çoğu kapsüllüdür. Hiperplastik nodül veya makrofolliküler adenomla karışabilir. Tümör kesitinin %50'den fazlası makrofolliküllerden oluşur (**Şekil 8**) (1). Makrofolliküllerin çoğu hiperkromatik nükleuslu hücrelerle döşelidir. Folliküllerin bazıları ise iri buzlu cam nükleuslu, çentiklenme ve psödoinklüzyon içeren hücreler ile döşelidir. Bu varyant iyi prognozludur ve lenf nodülü metastazı insidansı düşüktür (80, 81).



Şekil 8. A-B. Tiroidin papiller karsinomu makrofolliküler varyant

2.7.8.3. Onkositik varyant

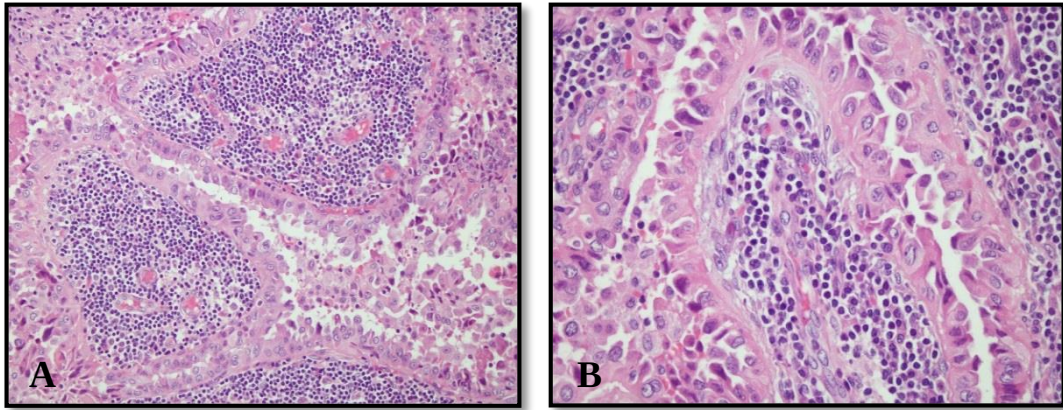
Makroskopik olarak iyi sınırlı veya kapsüllü, kızıl-kahve renktedirler. Bazıları gri-beyaz görünümde olabilir. Papiller veya folliküler arşitektüre sahip olabilirler. Hücreler, stoplazmadaki mitokondri artışına bağlı olarak yoğun eozinofilik, ince granüler stoplazmalı poligonal bazıları kolumnar şekilli hücrelerdir. Nükleer özellikler klasik papiller karsinom nükleer özelliklerini gösterir, farklı olarak belirgin eozinofilik nükleoller görülebilir (**Şekil 9**) (82,83). Prognozu klasik papiller karsinom ile benzerdir.



Şekil 9. Tiroidin papiller karsinomu onkositik varyant

2.7.8.4. ‘Warthin benzeri’ varyant

Histolojik olarak tükrük bezinin warthin tümörüne benzer. Tümör Hashimoto tiroiditi zemininde gelişir. Tümör papiller yapılar gösterir ve papillaları döşeyen tümör hücreleri yoğun eozinofilik stoplazmalıdır. Papiller yapıların stroması lenfoplazmositik infiltrasyon içermekte olup, arada germinal merkezler izlenir (**Şekil 10**). İyi prognoza sahiptir (84, 85).

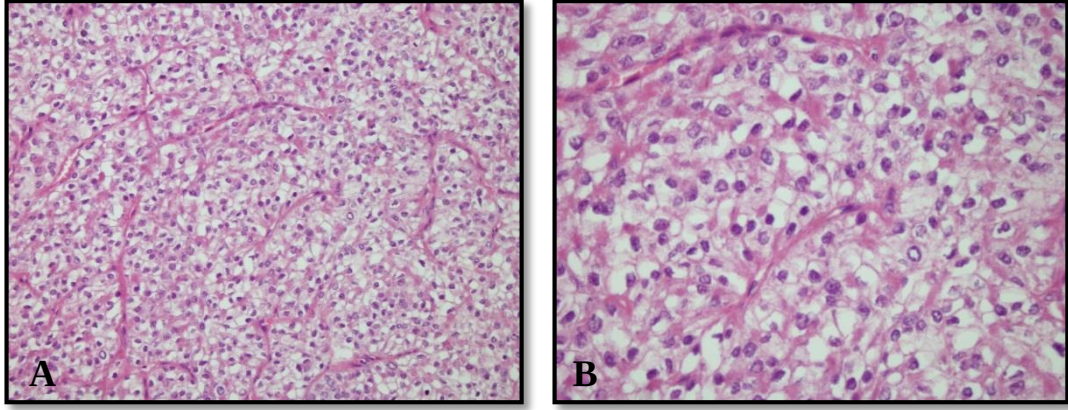


Şekil 10. Tiroidin papiller karsinomu ‘Warthin benzeri’ varyant **A.** İnflamatuar hücreler ve çevresindeki onkositik tümör hücreleri **B.** Lenfoplazmositer hücreler ve çevresinde klasik nükleer özelliklere sahip onkositik tümör hücreleri

2.7.8.5. Berrak hücreli varyant

Tiroidin papiller karsinomu klasik varyantta ve folliküler varyantta berrak hücreler çoğunlukla bulunabilir. Tümör çok nadir olarak izole tümör hücrelerinden oluşur. Tümör hücrelerinde karakteristik nükleer özelliklerle birlikte, berrak

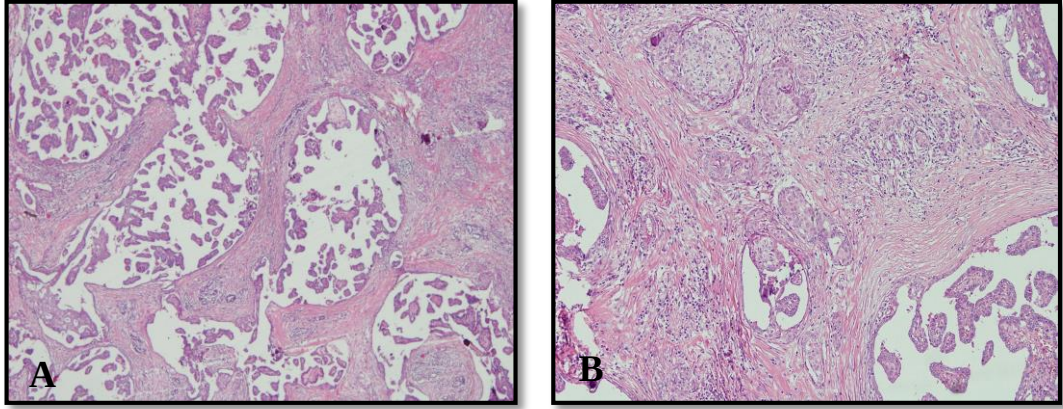
stoplazma izlenir (**Şekil 11**). Hücreiçi ve hücre dışı alcian-blue pozitif müsin sıklıkla görülür. Başka bölgelere metastazlarında, diğer organların metastazlarıyla karışabilir, ayırımı TTF-1 ve tiroglobulin pozitifliği önemlidir (86, 87).



Şekil 11. Tiroidin papiller karsinomu berrak hücreli varyant **A.** Tümörde berrak stoplazmalı hücreler **B.** Klasik nükleer özellikler gösteren berrak hücreler

2.7.8.6. Diffüz sklerozan varyant

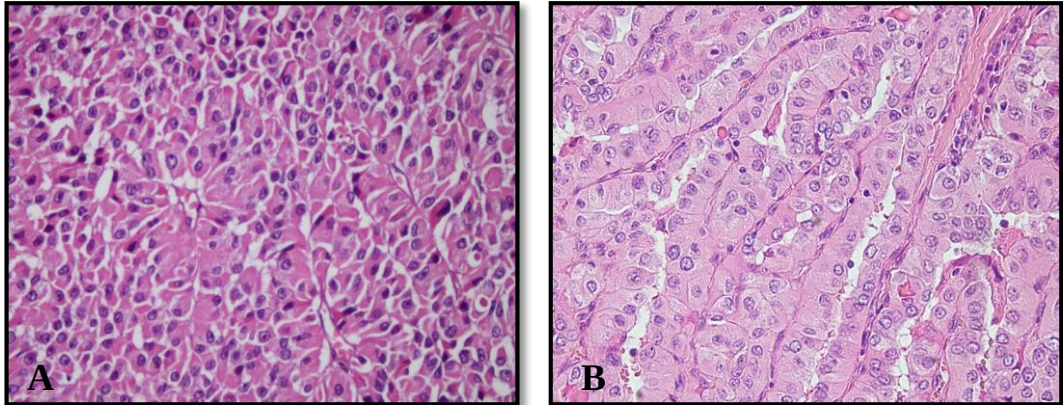
Nadir bir varyanttır. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür (2). Belirgin bir kitle oluşturmada bir veya her iki tiroid lobunda diffüz yayılım ile karakterizedir. Tümörde lenfovasküler boşluklar içerisinde küçük papiller yapılar izlenir. Yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cisimcikleri, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis ile karakterizedir (**Şekil 12**). Bu özelliklerin hepsi klasik varyantta da görülebilmektedir, ancak diffüz sklerozan varyantta tüm özelliklerin bir arada olması gereklidir (1, 2). Tümör dışı tiroid dokusunda sıklıkla lenfositik tiroidit vardır. Diffüz sklerozan varyant sıklıkla lenf nodülü metastazı ve uzak metastaz özellikle de akciğere metastaz yapmaktadır. Sağ kalım oranı klasik papiller karsinomdan daha düşüktür (1, 2).



Şekil 12. A-B. Tiroidin papiller karsinomu diffüz sklerozan varyant

2.7.8.7. Yüksek silendirik hücreli varyant

Daha çok ileri yaş erkek hastalarda görülür. Tümör hücrelerinin boyları enlerinin en az üç katı yükseklikte olup, hücreler geniş eozinofilik stoplazmaya ve papiller karsinom klasik nükleer özelliklerine sahiptir (**Şekil 13**). Çentiklenme ve psödoinklüzyon klasik varyanta göre daha sıktır. Nekroz, mitoz, tiroid dışı yayılım, lenf nodülü metastazı ve uzak metastaz sık görülmektedir. Prognozu klasik varyanta göre oldukça kötü olup, yüksek mortalite oranına sahiptir (3).

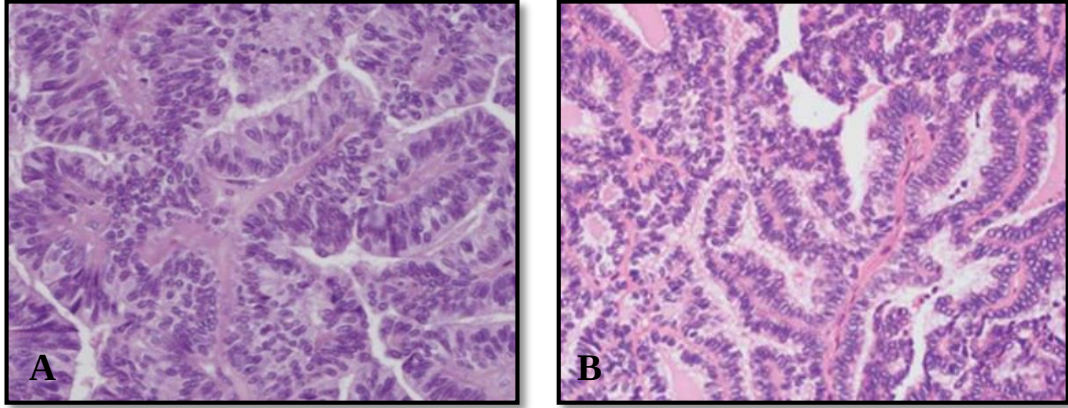


Şekil 13. A-B. Tiroidin papiller karsinomu yüksek silendirik hücreli varyant, boyu eninin en az üç katı yüksekliğindeki hücreler

2.7.8.8. Kolumnar hücreli varyant

Bu nadir varyant erken sekretuar endometriumu andıran supranükleer ve subnükleer stoplazmik vakuoller içeren psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşur

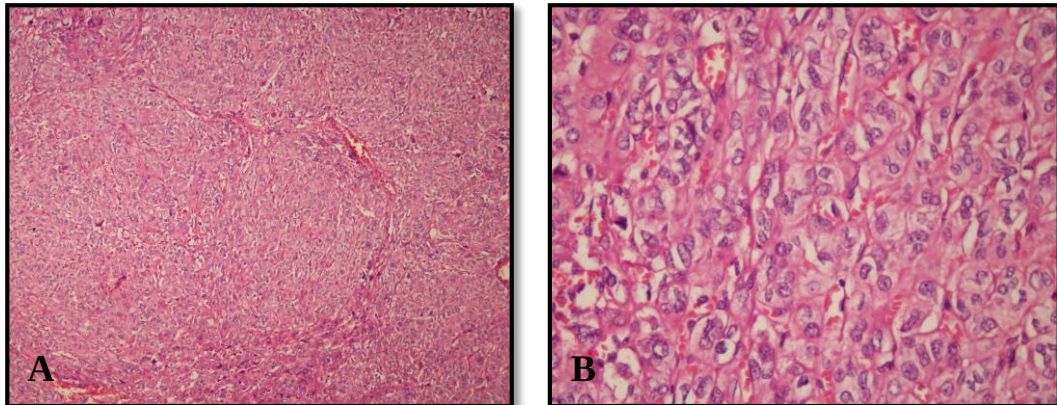
(Şekil 14). Klasik papiller karsinomun karakteristik geniş boş nükleusları bazı tümörlerde sadece fokal olarak bulunurken, hiperkromatik nükleuslar baskındır. Papiller, folliküler, trabeküler ve solid paternler görülebilir. Metastazlarında diğer adenokarsinomlardan ayırımı zor olup, TTF-1 ve tiroglobulin pozitifliği ayırıcıdır. Klinik olarak agresif seyirlidir (4).



Şekil 14. A-B. Tiroidin papiller karsinomu kolumnar hücreli varyant, supranükleer ve subnükleer vakuoller (88, 89)

2.7.8.9. Solid varyant

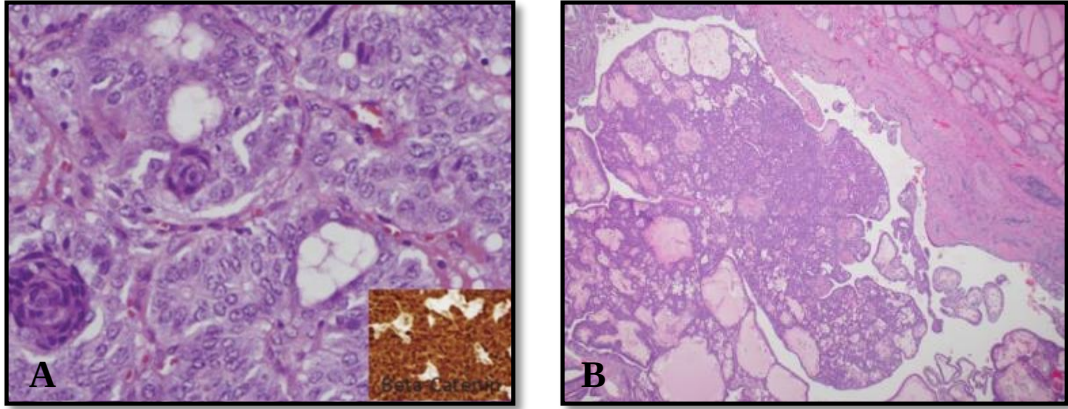
Papiller karsinoma özgü nükleer özellikler gösteren hücrelerin oluşturduğu solid yapılardan ibarettir (**Şekil 15**). Daha çok çocuklarda görülür. Olguların yaklaşık 1/3'ünde damar invazyonu ve tiroid dışı yayılım bulunmaktadır (1, 88).



Şekil 15. Tiroidin papiller karsinomu, solid varyant **A.** Solid gelişim paterni **B.** Klasik papiller karsinom nükleer özellikleri

2.7.8.10. Kribriform varyant

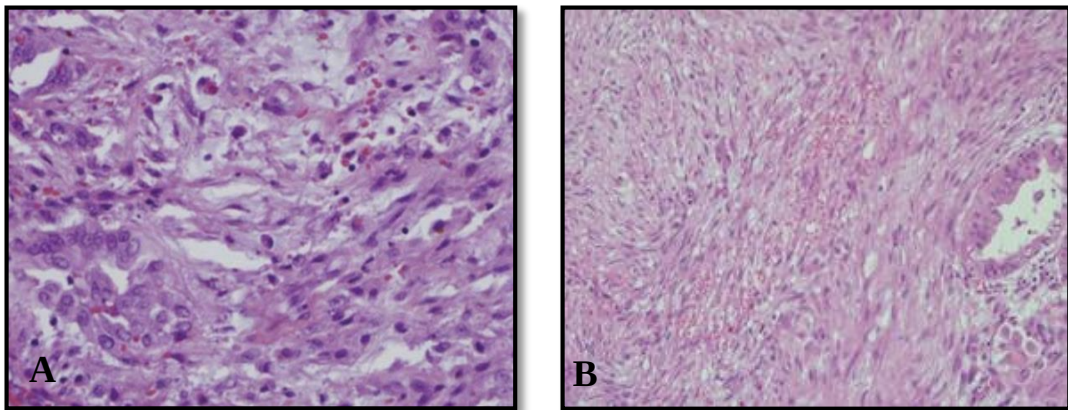
Bu varyant tipik olarak FAP ve Gardner sendromlu hastalarda izlenir. Daha çok genç kadınlarda görülür ve multifokaldır. Fokal papiller arşitektür, kribriform özellikler, solid ve iğsi hücre alanları yanı sıra skuamoid morulalar izlenir. Nükleusların çoğu hiperkromatik olup, yer yer berrak nükleuslar görülür. Tümörde β -katenin nükleer ve stoplazmik pozitifdir (Şekil 16).



Şekil 16. A-B. Tiroidin papiller karsinomu kribriform varyant, skuamoid morulalar ve β -katenin pozitifliği (88, 90)

2.7.8.11. Fasiitis benzeri stromalı varyant

Çok nadir görülen bu varyant, histolojik olarak nodüler fasiitis veya fibromatozise benzer. Stromada fibrozis görülüp, zeminde mukus ve eritrosit ekstravazasyonu izlenir (Şekil 17). Arada iğsi hücreler dikkati çeker. Bu varyantın prognozu tam bilinmemekte olup kötü prognozlu olduğu düşünülmektedir (88).



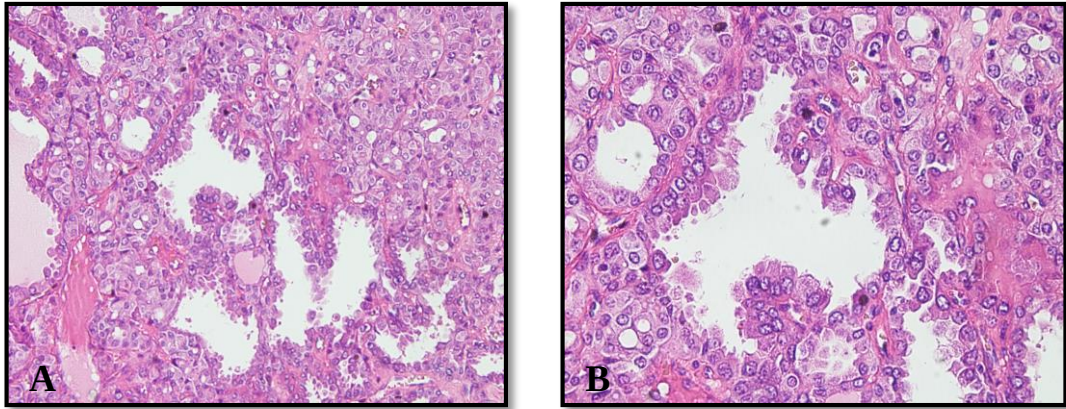
Şekil 17. A-B. Tiroidin papiller karsinomu, fasiitis benzeri stromalı varyant (88, 91)

2.7.8.12. İğsi ve dev hücreli varyant

Tiroidin papiller karsinomu nadiren fokal indifferansiye komponent içerir. İndifferansiye veya iğ hücreli komponent dominant ise, tümörler indifferansiye karsinomlar olarak sınıflandırılmalıdır (1).

2.7.8.13. ‘Hobnail’ özellikleri baskın varyant

Yeni tanımlanan bir varyanttır. Daha çok yaşlı kadınlarda görülür. Apikal yerleşimli kabara çivisi benzeri hücreler bulunur. Hücreler yüksek nükleus/stoplazma oranına sahiptir. Hücrelerde polarite kaybı ve pleomorfizm sıktır (**Şekil 18**). Prognozu klasik varyanta göre oldukça kötü olup, yüksek mortalite oranına sahiptir (5, 6). Overin seröz papiller karsinomu, memenin mikropapiller karsinomu, mesane, böbrek, akciğer adenokarsinomu metastazlarından ayrılmalıdır.



Şekil 18. Tiroidin papiller karsinomu ‘Hobnail’ özellikleri baskın varyant

2.7.8.14. Kombine papiller ve medüller karsinom

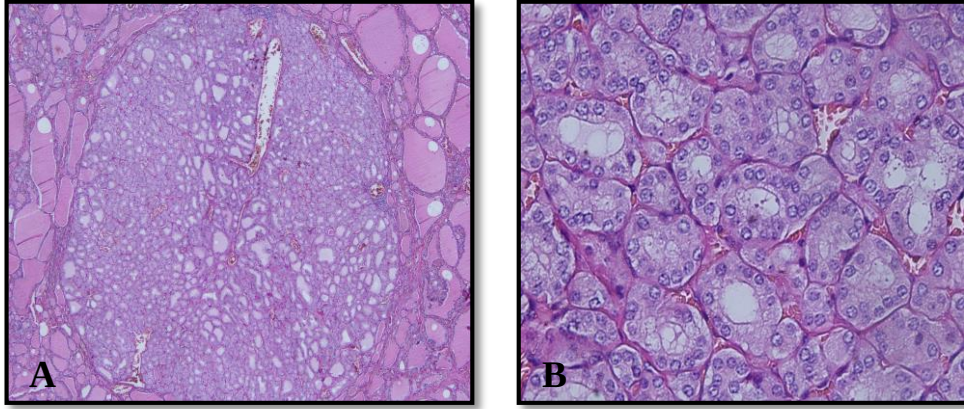
Kombine papiller ve medüller karsinomda, tiroidin papiller karsinomu ve medüller karsinom komponentleri iç içe geçmiştir. Genellikle tümörün %25’inden azını papiller karsinom oluşturur. Her iki komponent nükleer özellikleriyle tanınabilir. Büyük, geniş nükleusa sahip hücreler tiroglobulin reaktiftir, kalsitonin negatiftir; granüler kromatine sahip yuvarlak ve ovoid hücreler ise kalsitonin reaktiftir, tiroglobulin ise negatiftir. Her iki komponent de TTF-1 pozitifdir (92).

2.7.9. Tiroidin papiller mikrokarsinomu

Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük çaptaki papiller karsinomları papiller mikrokarsinom olarak adlandırılır (**Şekil 19**). ‘Okkült’ veya ‘Latent’ papiller karsinom olarak da adlandırılır. Papiller karsinomun en yaygın formu olup, otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (93). Küçük boyutlu olduğu için, makroskopik olarak farkına varılmayabilir. Genellikle tiroid kapsülüne yakın yerleşir, sıklıkla sklerotik ve kapsülsüzdür. Bazen kapsüllü de olabilir. 1 mm’den küçük boyutta olanlar genellikle folliküler patern gösterir ve stromal skleroz göstermez iken, daha büyük boyutlu mikrokarsinomlar (ortalama çap 2mm) belirgin desmoplastik stroma gösterir. Papiller patern baskın olan mikrokarsinomlar daha büyük tümörlerdir, fakat bunlar daha nadirdir. (ortalama 5 mm) (1).

Nadiren tiroidin papiller mikrokarsinomu, servikal lenf nodülü metastazı ile tanınabilir. Bu nadir lezyonlar, insidental mikrokarsinomlar ile karşılaştırıldığında farklı immunhistokimyasal özelliklere sahiptir. Bu tümörlerde p27 kaybı ve siklin D1 artışı izlenir (72, 74, 75).

Tiroidin papiller mikrokarsinomu mükemmel prognoza sahiptir, ancak çocukluk çağında daha agresif seyir gösterir, erişkinlerde nadiren lenf nodülü metastazı yapabilir. İnsidental mikrokarsinomlarda eğer tümör tek lobda ise lobektomi yeterlidir. USG’de multifokal olduğu gösterilmiş olgularda total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası kötü prognostik özellikler yoksa, tamamlayıcı tiroidektomiye ve radyoaktif iyot tedavisine gerek yoktur. Ancak lenf nodülü tutulumu, trakea ve özafagus invazyonu ve tiroid kapsül dışı invazyon var ise tamamlayıcı tiroidektomi, gerekirse boyun diseksiyonu ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanır (94).



Şekil 19. A. Tiroidin papiller mikrokarsinomu **B.** Tiroidin papiller karsinomu klasik nükleer özellikler

2.7.10. Evreleme

Tiroidin iyi diferansiye karsinomlarında 45 yaş altı hastalar, uzak metastazı yoksa herhangi bir T veya N'ye sahip olsa da evre 1'dir (**Tablo 10**). 45 yaş üstü hastalar evre 1-4 arasında sınıflandırılır (**Tablo 11**).

Tablo 10. DSÖ 2004'e göre 45 yaş altı hastalarda papiller karsinomlarda evreleme (1)

Tiroidin papiller karsinomu (< 45 yaş)			
Evre 1	T (herhangi bir)	N (herhangi bir)	M0
Evre 2	T(herhangi bir)	N (herhangi bir)	M1

Tablo 11. DSÖ 2004’e göre 45 yaş üstü hastalarda papiller karsinomlarda evreleme (1)

Tiroidin papiller karsinomu (>45yaş)			
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1	M0
Evre 4A	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4A	N1b	M0
Evre 4B	T4b	N(herhangi)	M0
Evre 4C	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

2.7.11. Prognostik faktörler

Tiroidin papiller karsinomu olgularında 10 yıllık sağkalım %90’ın üzerindedir. Nüks veya ölüm riskinin değerlendirilmesinde, tümörün epidemiyolojik, biyolojik, klinik, patolojik ve moleküler özellikleri gibi birçok potansiyel prognostik faktör incelenmiştir (**Tablo 12**).

Tablo 12. Tiroidin papiller karsinomunda prognostik faktörler

Tiroidin papiller karsinomunda prognostik faktörler
Hastaya ait faktörler
Yaş
Cinsiyet
Otoimmün tiroid hastalığı
Tümöre ait faktörler
Çap > 4cm
Histolojik varyant
Multifokalite
İnfiltratif patern
Tiroid kapsül invazyonu
Tiroid dışı yayım
Damar invazyonu
Tümör nekrozu
Lenf nodülü metastazı
Uzak metastaz
Moleküler faktörler
Onkogenler, antionkogenler ve onkogen tarafından kodlanan proteinler
Tedavi ilişkili faktörler
Primer cerrahinin genişliği
Prognostik skarlama sistemleri
EORTC
AGES
AMES
MACIS

2.7.11.1. Yaş ve cinsiyet

Tiroidin papiller karsinomunda yaşı artması ile hastalık nüksü ve kansere bağlı ölüm riski artar. Yaşlı hastalarda klinik relaps, ilk tedaviden sonra daha kısa sürede oluşur, nüks ve ölüm arasındaki zaman aralığı daha kısadır. İleri yaş hastalarda tanı anında lokal agresif tümöre ve uzak metastaza daha sık rastlanılır, daha agresif histolojide tümörler görülür (95,96). Kadınlarda prognoz çoğu çalışmada erkeklere göre daha iyi bulunmuştur (97).

2.7.11.2. Tümör çapı

Çok sayıda çalışmada tümör çapının artışı ile tümöre spesifik mortalite ve nüks riskinin arttığı belirtilmiştir (97). 2 cm'den küçük tümörler mükemmel prognoza sahip iken, 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz kötüdür (97,98).

2.7.11.3. Histolojik varyant

Tiroidin papiller karsinomunda diffüz sklerozan varyant, yüksek silendirik hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant ve 'hobnail' özellikleri baskın varyant kötü prognoza sahiptir (1, 2, 3, 88).

2.7.11.4. Multifokalite

Birden fazla tümör odağı bulunan olgularda, uzak metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (1).

2.7.11.5. İnfiltratif gelişim paterni

Tümör çevresinde kapsül bulunmayıp, tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni izlenmesi diğer bir kötü prognostik faktördür (1).

2.7.11.6. Tiroid kapsül invazyonu

Tiroid kapsül invazyonunun beş yıllık sağ kalımı belirgin derecede azalttığı bildirilmiştir (99).

2.7.11.7. Tiroid dışı yayım

Prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerin başında gelmektedir (1). Minimal tiroid dışı yayım (pT3) sternotiroid kasa ve peritiroidal dokuya yayılımdır.

Yaygın tiroid dışı yayım (pT4A, pT4B) ise larinks, trakea, özofagus, rekürren laringeal sinir, prevertebral fasya, mediastinal damarlar ve karotis artere invazyondur. Tiroid kapsülü bir psödokapsül olduğu için ve burada da yağ doku olabileceğinden, patolog tarafından bu yağ doku invazyonu yanlışlıkla minimal tiroid dışı yayım olarak değerlendirilebilir. Bu yüzden gerçek tiroid dışı yayım diyebilmek için kas invazyonu varlığını görmek gerekmektedir. Ayrıca istmustaki kas invazyonu varlığını tiroid dışı yayım olarak değerlendirmemek gerekir (1, 100).

2.7.11.8. Lenfovasküler invazyon

Tiroidin papiller karsinomu olgularının %2-14'ünde damar invazyonu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda lenfovasküler invazyonun, uzak metastaz ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (101, 102)

2.7.11.9. Lenf nodülü metastazı

Bazı çalışmalarda bölgesel lenf nodülü metastazının tümör rekürrensi ve mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise bu bulgunun sağ kalımı belirgin ölçüde etkilemediği belirtilmiştir (103).

2.7.11.10. Uzak metastaz

Tanı anında uzak metastaz kötü prognoz göstergesidir. En sık akciğer, kemik ve santral sinir sistemine metastaz görülür. Uzak metastazlı olgularda beş yıllık izlemde ölüm oranları %36 ile %47 arasında değişir. 15 yıllık izlemde %70'lere çıkar (104).

2.7.11.11. Primer cerrahinin genişliği

Total tiroidektomi daha az kanser nüksü ve mortalite ile ilişkilidir (1, 105). Bir seride tümörler 1,5 cm veya daha büyük, multifokal tümörlü, lokal invazyonu veya servikal metastazı olan hastalarda subtotal tiroidektomiden sonra %22, total tiroidektomiden sonra %11,3 olarak saptanmıştır (106).

2.7.11.12. Prognostik skorlama sistemleri

Tiroid karsinomlarında prognozu belirlemede pek çok risk grubu tanımlanmıştır. İlk tanımlanan sistem EORTC (European Organization for Research

and Treatment of Cancer) sistemidir (1). Bu sınıflama yaş, cinsiyet, tümör tipi, tiroid dışı yayım ve uzak metastaza dayanır. EORTC sınıflaması dışında AGES (yaş, derece, invazyon ve tümör çapı), AMES (yaş, uzak metastaz, invazyon ve tümör çapı), MACİS (uzak metastaz, yaş, rezeksiyonun yeterliliği, lokal invazyon ve tümör çapı) sınıflamaları en çok kullanılan sınıflamalardır. Bu sınıflamalar da EORTC ile aynı özelliklere dayanır. Farklı olarak AMES cinsiyet içerir, MACİS'te rezeksiyonun yeterliliği eklenmiştir, ve sadece AGES dereceyi kullanır (107). Bu sınıflamaların hiç birinde lenf nodülü metastazı prognostik faktör olarak kullanılmamaktadır. TNM sınıflamasında ise tümör çapı ve çevreye invazyonu, lenf nodülü tutulumu ve uzak metastaz değerlendirilir. Ayrıca papiller ve folliküler karsinomlar kendi arasında yaşa göre evrelere ayrılır.

2.7.12. Tedavi

Tirodin papiller karsinomunda en uygun tedavi total tiroidektomi ve beraberinde radyoaktif iyot tedavisidir. Klinik olarak metastatik lenf nodülü saptanan hastalarda, mutlaka lenf nodülü diseksiyonu da uygulanmalıdır. Klinik olarak lenf nodülü metastazı saptanmayan olgularda rutin santral boyun diseksiyonu yapılması konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır (108).

2.8. Hücre siklusu, karsinogenez ve gen ürünleri

Normal hücre proliferasyonu ancak o hücrenin ve bulunduğu organın uygun koşullarında, çevresel uyaranların da uygun olduğu koşullarda hücrenin nükleusu tarafından karar verilerek oluşan kontrollü bir olaydır. Bu olayın gerçekleşmesinde çok sayıda hücre içi ve hücre dışı sinyaller hücre proliferasyonuna katılır (109).

Bir hücrede çoğalma sentez öncesi (G1), DNA sentezi (S), mitoz öncesi (G2), mitoz (M) fazları olarak bilinen dört ayrı hücre siklus fazı ile gerçekleşir. Prolifere olan hücreler için diğer bir faz G0 fazıdır. G0 fazı istirahat fazı olup, bölünme için G1 fazına geçiş gerekir (109).

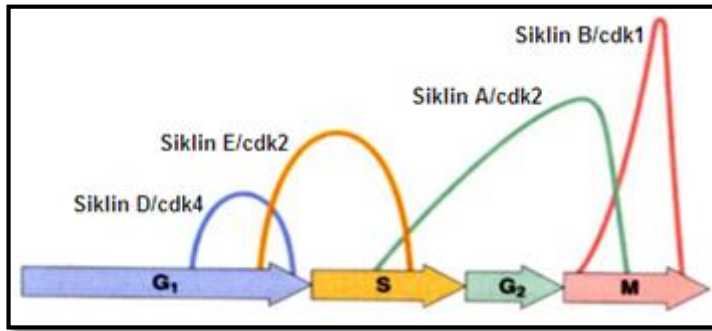
Hücre siklusu, hücre dışı uyarılarla başlayan, kompleks hücre içi ve hücre dışı moleküler mekanizmalar arası etkileşimler sonucu gerçekleşen bir olaylar bütünüdür. Hedef hücre, gelen sinyalleri yüzeyindeki reseptörleri aracılığıyla algılar; hücre dışı sinyaller hücre içi sinyallere dönüşür ve sonrasında da hücre sel yanıt oluşur. Bu zincirleme reaksiyonun oluşumunu sinyal ileti sistemi sağlar. Sinyal ileti sistemleri ardışık protein kinazların oluşturduğu bir ağdır. Sinyal ileti sistemleri bilgiyi spesifik gen ekspresyonları düzenlemelerinin gerçekleştirildiği nükleusa taşır. Bu düzenleme sıklıkla genlerin transkripsiyonun düzeyinde gerçekleşir ve bu transkripsiyonu düzenleyen faktörlere transkripsiyon faktörleri denilir (109).

Nükleusa gelen sinyaller hücre siklusunu başlatırlar. Hücre siklusunun farklı evreleri boyunca hücrelerin düzenli olarak ilerlemesi siklinler, siklin bağımlı kinazlar (SBK) ve bunların inhibitörleriyle yönetilir. Siklinler dışında hücre siklusunun kontrolü, siklusun bir sonraki evreye geçişini geciktiren kontrol noktalarında gerçekleşir (109).

SBK'ler hücrelerin bir sonraki evreye geçebilmeleri için gerekli olan kritik hedef proteinlerini fosforilleyerek siklusu harekete geçirir. SBK'ler tüm hücre siklusu boyunca inaktif formda eksprese olurlar; siklinler adı verilen protein ailesine bağlanarak fosforile olduktan sonra aktif forma geçerler. SBK'lerin tersine siklinler, hücre siklusunun özel evrelerinde sentezlenir ve fonksiyonları SBK'leri aktive etmektir. Bu görevlerini tamamladıktan sonra siklin düzeyleri hızla düşer. 15'den fazla siklin tanımlanmıştır. Siklinler arasındaki bu farklılık, hücre siklusunun farklı fazları arasındaki ekspresyonlarına bağlıdır. Bunlardan siklin D ailesi (D1,D2,D3), siklin C ve siklin E hücre siklusunun G1/S evresinde maksimum ekspresyona sahip iken, siklin A ve siklin B siklusun S/G2 evresinde eksprese edilir (109).

Hücreye mitojenik bir uyarı geldiğinde ilk artan siklin D olup, G1 fazının ortasında görülür, ancak daha sonra S fazında saptanamaz. Siklin D diğer siklinler gibi stabil olmayıp, ubiquitin-proteazom yoluyla parçalanır. Hücre siklusunun G1 fazında siklin D, SBK4'e bağlanarak SBK4'ü aktive eder ve siklin D-SBK4 kompleksini oluşturur. Bu kompleks retinoblastoma duyarlılık proteinini (RB) fosforile ederek hücre siklusunda kritik bir rol oynar. RB fosforilasyonu hücre siklusu için moleküler bir açma-kapama düğmesidir. Hipofosforile durumda iken RB, transkripsiyon faktörü E2F ve bir alt birim olan DP1 ile sıkı bir inaktif kompleks

oluşturarak hücre replikasyonunu önler. RB fosforilasyonu bu kompleksi ayrıştırır ve E2F'nin transkripsiyonel aktivitesini etkinleştirir. RB'nin fosforilasyonu hücre siklusunun ilerlemesindeki ana engeli ortadan kaldırır ve hücre replikasyonunu uyarır. E2F etkinleşmesi, siklin E, siklin A ve hücrenin geç G1 kısıtlama noktasından geçişi için gerekli diğer proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. S fazında ilerleme ve DNA replikasyonunun başlaması, siklin E ve SBK-2 arasındaki aktif kompleks oluşumuyla gerçekleşir. Aktive E2F ve DNA replikasyonu için gerekli olan siklin E ve polimeraz transkripsiyonunu artırarak DNA sentezini uyarır. Daha sonra bir kontrol mekanizması olmaksızın G2 fazına geçilir. Hücre siklusunda diğer karar noktası G2/M geçişidir. Bu geçişi, mitotik profazdaki olayları düzenleyen A-SBK2 kompleksini oluşturan E2F aracılı siklin A transkripsiyonu başlatır. Hücreyi profazın ilerisine iten ana mediyatör olan siklin B/ SBK1 kompleksi, bir protein fosfataz (Cdc25) ile aktive olur ve erken profazda nükleusta birikmeye başlar. Siklin B/SBK1 aktivasyonu nükleer zarfın yıkılmasına yol açarak mitozu başlatır. Siklin A ve B ile SBK'ler arasında oluşturulan kompleksler G2/M geçişinde mikrotübül stabilitesinde azalma, sentrozomların ayrılması, kromatin kondensasyonu gibi kritik olayları kontrol eder. Mitozdan çıkış siklin B-SBK1'in inaktivasyonunu gerektirir. Yeni bölünen hücreler daha sonra G1'e dönebilir, yeni bir sıklusa başlayabilirler veya dinlenmeye geçebilirler (**Şekil 20**) (109).



Şekil 20. Hücre siklusunda siklin-siklin bağımlı kinaz komplekslerinin ekspresyonu
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

Siklin D1 kromozom 11q13'te lokalize olup, kontrol noktasının aşılıp, siklusun S fazına girişini düzenler. Bu genin aşırı ekspresyonu G1 fazının süresini kısaltarak hücrel proliferasyon hızını artırır. Siklin D1 SBK 2,4 ve 5 ile kompleks

oluşturur ve bu komplekslerden siklin D1-SBK4 kompleksi Rb proteinini fosforile ederek inhibisyona uğratar (109,110).

Siklin-SBK komplekslerinin aktivitesi, SBK inhibitörleri adı verilen inhibitörler ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. SBK inhibitörleri iki ana sınıfa ayrılır: INK/4a ve Cip/Kip aileleri. Bu inhibitörler tümör baskılayıcı olarak fonksiyon görürler ve sıklıkla tümörlerde değişikliğe uğrarlar.

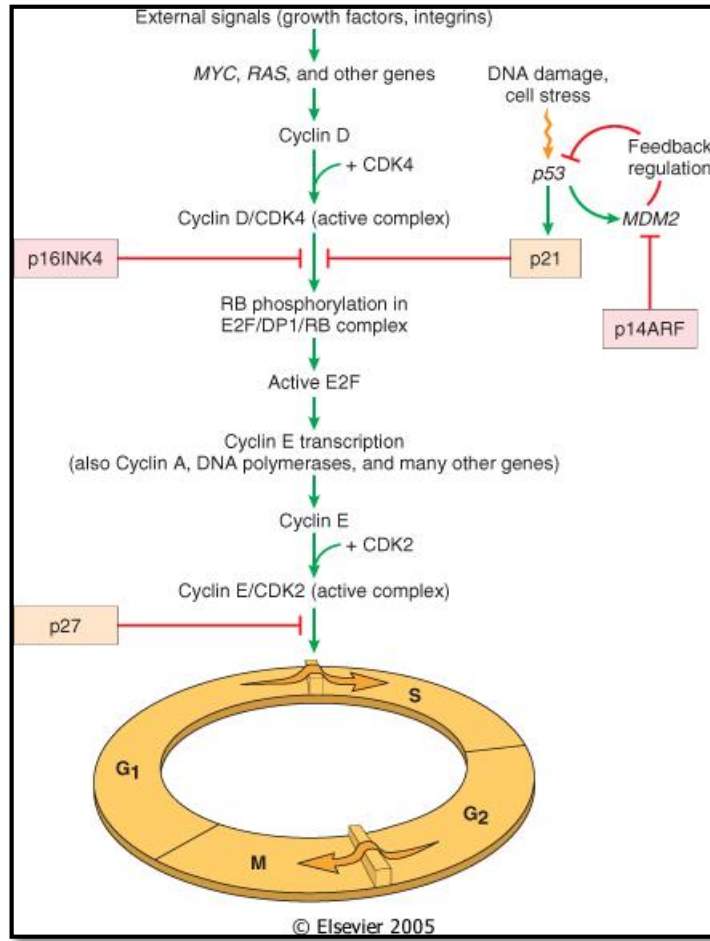
İnsan INK4a/ARF lokusu hücre siklusunu bloke eden ve tümör baskılayıcı gibi davranan 2 proteini kodlar; p16INK4a ve p14ARF. P16INK4a, CDK4'e bağlanmak için siklin D ile yarışır ve siklin D-SBK-4 kompleksinin RB'yi fosforilleme yeteneğini inhibe ederek hücre siklusunun geç G1 fazında durmasına neden olur. P16INK4a, insan kanserlerinde sıklıkla hipermetilasyon ile inaktive olur veya mutasyona uğrar. INK4a lokusu p53 üzerinde etkili ikinci bir gen ürünü olan p14ARF'yi kodlar. P16INK4a ve p14ARF hücre siklusunu bloke etseler de hedefleri farklıdır; p16INK4a siklin D-SBK4 üzerinde etkili olurken; p14ARF p53 parçalanmasını önler (109).

Cip/Kip ailesi p21CIP1, p27KIP1 ve p57KIP2'den oluşur. Cip/Kip ailesindeki proteinler siklin-SBK komplekslerini inhibe ederek hücre siklusunu durdururlar (109, 111). P21 DNA hasarına karşı oluşan cevapta G1 baskılanmasından sorumludur. P27 ise antimitojenik sinyallere karşı oluşan cevapta, büyümeyi düzenler. P57 ise proliferasyon ve diferansiyasyonda görevlidir. P21, p27 ve p57 hücre döngüsünün negatif kontrolünden ve tümör baskılanmasından sorumlu moleküllerin fonksiyonlarının saptanması ve bu fonksiyonların neoplastik süreçteki etkilerinin belirlenmesi, klinik tanı, tedavi ve prognoz belirlenmesinde faydalı olmaktadır (109).

p27KIP1 kromozom 12p13'te lokalize olan bir SBK inhibitörüdür. Prolifere hücrelerde p27KIP1 SBK'ler ile kompleks haldedir. Sessiz hücrelerde p27KIP1, siklin D-CDK4 ile kompleks halinde bulunmaktadır. Hücreler hücre siklusuna girmek için uyarıldıklarında siklin D-SBK4 kompleksinin miktarı giderek artar ve p27KIP1'in seviyesini geçerek onun inhibitör etkisine engel olur. TGF- β 'dan etkilenen hücrelerde SBK-4 sentezi azalır ve p27KIP1, siklin E-SBK2 kompleksine girerek her iki kinaz enziminin aktivitesini kaybetmesine yol açar. Sonuç olarak Rb

hipofosforile halde korunur ve hücre döngüsü G1 fazında durdurulur. Stabil hücrelerde p27KIP1 seviyesi yüksektir. Ancak G1 faz süresince mitojenik uyarı ile hızla seviyesi azalır. p27KIP1, TGF- β 'nın kontakt inhibisyonuna veya büyümeyi geçici olarak durdurmasına neden olarak G1 fazında hücre siklusunu durdurur. TGF- β büyümeyi inhibe edici etkisini büyük oranda Rb yolunu düzenleyerek yapar (109, 111, 112).

Hücre siklusunda biri G1/S geçiş bölgesinde, diğeri G2/M geçişinde olmak üzere iki ana kontrol noktası bulunur. S fazı hücre siklusunda geri dönüşü olmayan bir noktadır. Bir hücre çoğalma için son kararını vermeden önce G1/S kontrol noktası DNA hasarını kontrol eder. Eğer DNA hasarı varsa DNA onarım makinesi ve hücre siklusunu durduran mekanizmalar harekete geçer. Hücre siklusunun ilerlemesindeki gecikme DNA onarımı için zaman kazandırır; eğer hasar onarılamazsa hücreyi öldürmek üzere apoptotik yollar aktive olur. Sonuçta G1/S kontrol noktası, DNA defektleri içeren hücrelerin replikasyonunu engeller. G2/M kontrol noktası, DNA replikasyonunun tamamlanmasını denetler ve hücrenin güvenli bir şekilde mitozla başlamasını ve kardeş kromatidlerin ayrılmasını denetler. G1/S kontrol noktasında hücre siklusu durmasına en çok hücre siklusu inhibitörü p21'i uyaran p53 aracılık eder. G2/M kontrol noktasında hücre siklusunun durması p53 bağımlı ve p53'den bağımsız mekanizmalarla gerçekleşir. Hücre siklusundaki kontrol noktalarındaki defekt, kanser hücrelerindeki genetik instabilitenin en önemli nedenlerinden biridir (**Şekil 21**) (109,113).



Şekil 21. Siklin, siklin bağımlı kinaz ve siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin G1/S hücre siklusu geçişinin düzenlenmesindeki rollerinin şematik gösterimi (109)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2000-2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tiroidin papiller karsinomu tanısı almış 440 olgu yeniden değerlendirildi. Bu olgulardan hastanın ileride gereklilik durumunda yeterli dokusu kalmayacağı düşünülerek 201 mikrokarsinom olgusu ve konsültasyon olan 59 olgu çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 180 olgunun 85'inin klinik ve prognostik verilerine ulaşamadığı için bu olgular da çalışmaya alınmadı. Ayrıca iki olgunun lenfoma nedeniyle kaybedildiği bilgisine ulaşıldı. Bu olgular da, sağ kalım analizlerinde hatalı bilgi vereceği için çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza kalan 93 olgu dahil edildi

Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.03.2013 tarih ve 13-3/6 karar no'su ile etik kurul onayı almıştır.

Olguların genel bilgileri, izlem süreleri, radyoaktif iyot tedavisi alıp almadığı, alıyorsa kaç kere aldığı, nüks veya uzak metastaz bilgileri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalından ve bunun yanı sıra hastane bilgi sistemindeki telefon numaralarından hastalara veya yakınlarına ulaşılarak edinildi. Olgularda nüks ve/veya uzak metastaz saptanması hastalık progresyonu olarak kabul edildi. Olguların makroskopik verilerine Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından ulaşıldı.

Olguların arşivde bulunan hematoksilen eozin boyalı preparatları tekrar değerlendirildi. Tümörün histolojik tipi ve özellikleri Dünya Sağlık Örgütü 2004'e göre değerlendirildi. Her bir olgu için tümör çapı, tümör histolojik alt tipi, multifokalite, kapsül varlığı, kapsül invazyonu yapıp yapmadığı, kapsülsüzse tiroid dokusuna doğru infiltratif patern gösterip göstermediği, tiroid kapsülüne uzaklığı, tiroid dışı yayım, lenfovasküler invazyon ve lenf nodülü diseksiyonu yapıldıysa lenf nodülü metastazı açısından değerlendirildi. Histolojik incelemede tümörde psammom cisimciği varlığı, tümör hücrelerinde nükleer berraklaşma, membran düzensizliği, çentiklenme, psödoinklüzyon, nükleol belirginliği olup olmadığına bakıldı. Bunların yanı sıra olgularda tümör dışı alanlar değerlendirildi. Olguların yaşı 45 yaş ve 60 yaş sınırına göre iki farklı şekilde değerlendirildi. Tümör çapı 4 cm ve altı ve 4 cm üzeri olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Kapsülün tam kat tutulması

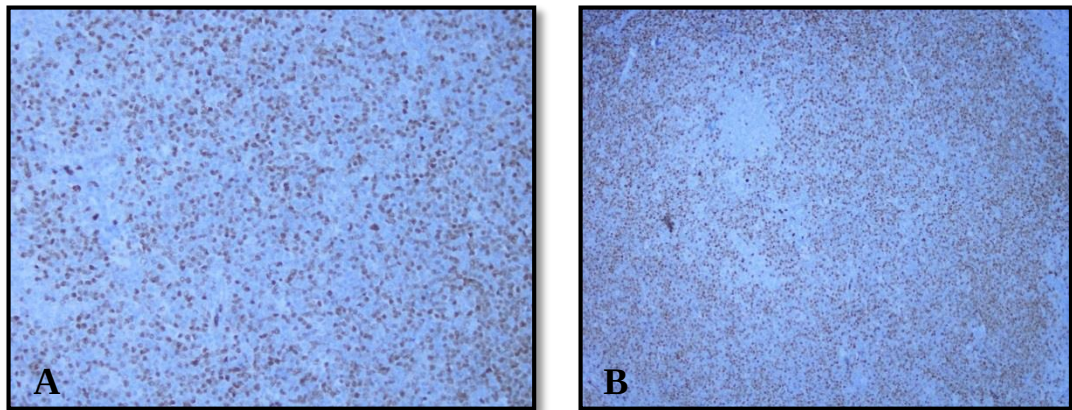
kapsül invazyonu olarak değerlendirildi. Endotel ile örtülü ya da trombüsle birlikte bulunan tümör hücrelerinin intravasküler sahada yer aldığı durumlar ise vasküler invazyon olarak kabul edildi. Vasküler lümen içinde serbest tümör hücrelerinin varlığı, artifisyel olarak lümene yerleşmiş olabileceğinden, vasküler invazyon olarak kabul edilmedi. Tümör dışı alanlar olağan, folliküler nodüler hastalık, lenfositik tiroidit veya Hashimoto tiroiditi olarak değerlendirildi. Diğer parametreler ise var veya yok olarak değerlendirildi.

Olgulara ait arşivimizde bulunan formalin tespitli parafine gömülü doku bloklarından hematoksilin eozin boyaması için bir adet, immunhistokimyasal yöntemle siklin D1, p27 ve MMP-9 çalışılmak üzere üç adet 5 mikron kalınlığındaki seri kesitler pozitif yüklü lam üzerine alındı. Siklin D1 (sp4, 1/50, Thermo Scientific) ve p27 (SX53G8, 1/25, DakoCytomation) için immunhistokimyasal boyama yöntemi olarak biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3, 3' diaminobenzidin tetrahidroklorit kromajeni içeren hazır kit (*ultraView™ Universal DAB Detection Kit*, Catalog number 760–500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) ile tam otomatik immünohistokimya boyama cihazı (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. (60 dakika standart kaynatma sistemi kullanıldı) Doku kesitleri 50°C'da en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm IHC boyama süreci BenchMark XT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Primer antikor 37°C'de 32 dakika inkübe edildi. Cihazda zıt boyaması hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları otomatik olarak (Dako CoverStainer, CS100-10073) yapılarak işlem sonlandırıldı.

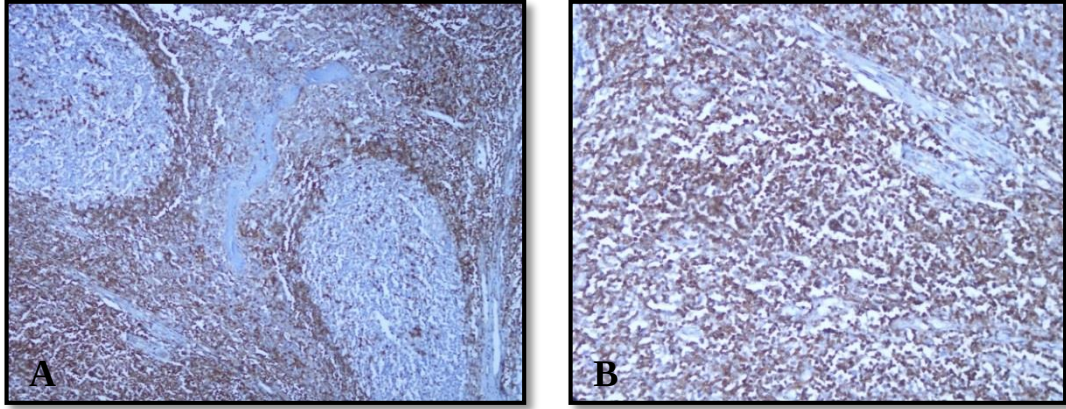
MMP-9 (2C3, Santa Cruz Biotechnology) antikoruna için aynı immunhistokimyasal boyama yöntemi (otomatik) (30 ve 60 dakikalık kaynatma sistemleri kullanıldı) uygulandığında, data sheet ve literatürde önerilen kontrol doku olarak boyanması gereken kalpteki myositlerin, kolon ve mide epitelinin boyanmadığı, sadece yağ dokusunun boyandığı izlendi. 1/100'den 1/20'ye kadar dilüsyonlar denendi, güçlendirici olarak Dako Amplifier eklendi, ancak yine bir boyanma gözlenmemesi üzerine otomatik olarak enzim (4 ve 8 dakikalık inkübasyon süreli proteaz 1) uygulandı. Tüm bu denemelerin sonucunda boyanma elde

edilemediği için elde boyama uygulandı. Elde boyama için sırasıyla şu işlemler uygulandı. Pozitif yüklü lam üzerine alınan kesit 50 derecede en az iki saat kurutulduktan sonra, 4 defa 5'er dakika ksilolde bekletildi. Daha sonra konsantre alkolden (%95) seyreltik alkole (%70) doğru 5 ayrı alkol havuzundan geçirildi. Ardından 5 dakika distile suda bekletildi. Daha sonra pH'ı 8,1 olan etilendiamintetraasetikasit (EDTA) tamponunda düdüklü tencerede 2,5 dakika kaynatıldı. Ardından pH'ı 6 olan sitrat tamponunda düdüklü tencerede 2,5 dakika kaynatıldı. Kaynatma işleminden sonra oda ısısına kadar soğuması beklendi. Soğuduktan sonra distile suda 5 dakika bekletildi. Ardından %3'lük hidrojen peroksitte 5 dakika bekletilen kesitler distile su ile 3 defa 5'er dakika yıkandı. Daha sonra 1/20 MMP-9 antikor dilüsyonunda 25°C'de 1 saat inkübe edilen kesitler, 3 kez 5'er dakika PBS solüsyonu ile yıkandı. Kürsümüzde bulunan Dako IHC using the Envision kitinde 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra üç kez 5'er dakika PBS solüsyonu ile yıkandıktan sonra, DAB solusyonunda (Ultravision Plus Detection System, Large Volume, DAB plus substrate system (RTU)) 10 dakika bekletildi. Distile su ile yıkandı ve zıt boyaması hematoksilin ile tamamlanarak, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları yapılarak işlem sonlandırıldı. Tüm bu işlemlere rağmen MMP-9 antikoruna bir boyanma elde edemediğimiz için MMP-9 antikoruna çalışma dışı bırakıldı.

Pozitif kontrol olarak siklin D1 için 'Mantle cell' lenfoma, p27 için tonsil dokusu kullanıldı. İnternal pozitif kontrol olarak p27 için lenfositler kullanıldı. Pozitif kontrol için seçilen ancak primer antikorun damlatılmadığı örnekler ise negatif kontrol olarak kabul edildi.



Şekil. 22. 'Mantle cell' lenfomada nükleer siklin D1 pozitifliği

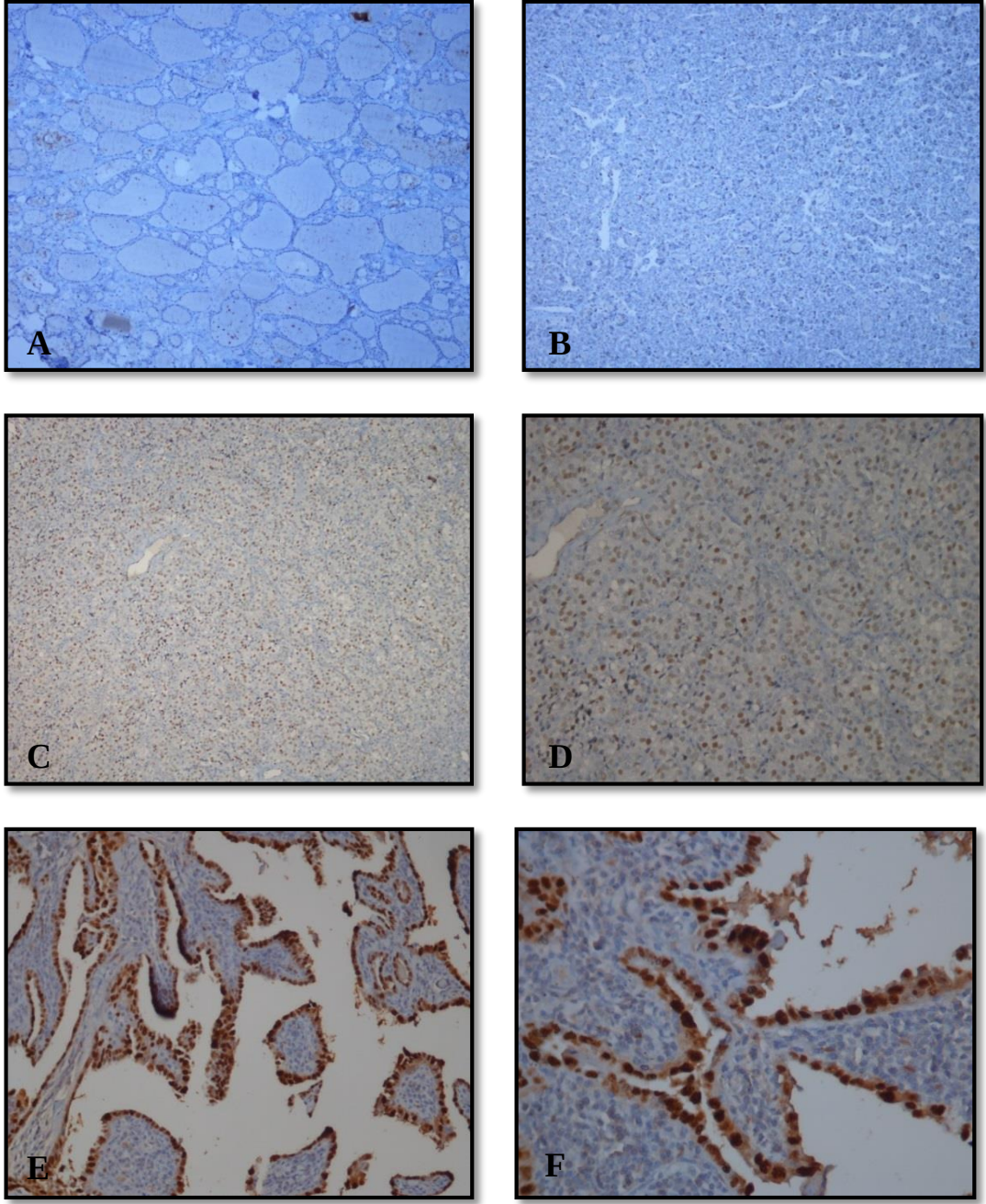


Şekil 23. Tonsil dokusunda nükleer p27 pozitifliği

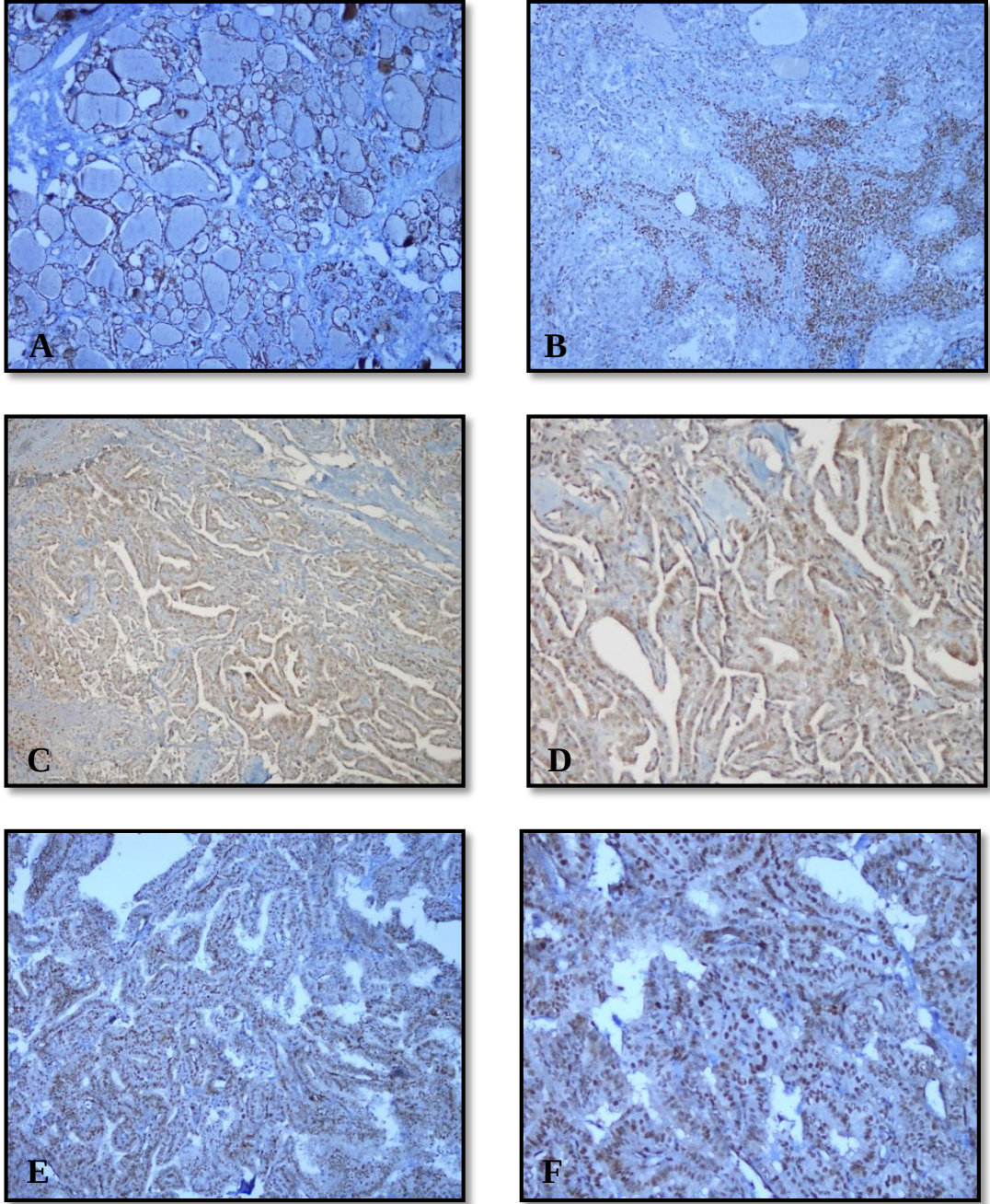
İHK incelemede siklin D1 ve p27 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. En küçük büyütmeden bile boyanmanın seçilebildiği olgular güçlü pozitiflik olarak değerlendirildi, boyanmanın seçilemediği olgular ise zayıf pozitiflik olarak değerlendirildi. Her tümörde boyanmanın en yoğun olduğu alan seçildi ve bu alanda 1000 hücre sayıldı. 1000 hücrenin kaçının boyandığı sayılıp, 10'a bölündü. Boyanmanın yaygınlığı siklin D1 için diffüz (%50 ve üzeri) veya fokal (%50'den az) olarak; p27 için ise diffüz (%30 ve üzeri) veya fokal (%30'dan az) olarak değerlendirildi. Boyanmanın şiddeti ise soluk veya güçlü olarak semikantitatif olarak değerlendirildi (**Tablo 13**). Ayrıca p27 için %10'un altındaki boyanma p27 kaybı olarak kabul edilip ayrıca değerlendirildi.

Tablo 13. Siklin D1 ve p27 boyanma özelliği

Boyanma yok	0
Diffüz veya fokal soluk	1
Fokal güçlü	2
Diffüz güçlü	3



Şekil 24. Siklin D1 boyanması **A.** Normal tiroid dokusundaki siklin D1 negatifliği **B.** Tümörde siklin D1 negatifliği **C-D.** Siklin D1 ile zayıf pozitiflik **E-F.** Siklin D1 ile güçlü pozitiflik



Şekil 25. A. Normal tiroid dokusundaki p27 pozitifliği B. Tümörde p27 negatifliği (lenfositlerde p27 pozitif) C-D. p27 ile zayıf pozitiflik E-F. p27 ile güçlü pozitiflik

İstatistiksel analiz yöntemleri PC ortamında çalışan IBM SPSS (Sürüm 20.0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada “Kaplan-Meier” sağ kalım analizi, “Log-Rank (Mantel-Cox)”, “Pearson Ki-Kare” ve “Fisher’s exact” testleri uygulandı. Tüm analizler için p değeri 0,05’in altında olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

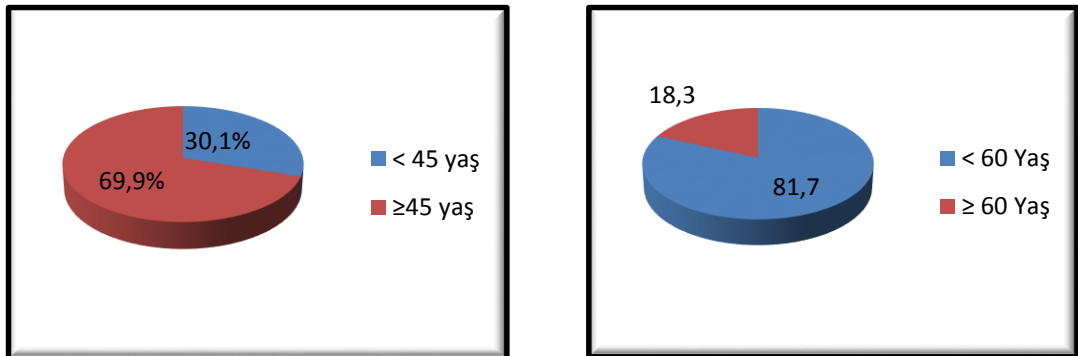
Çalışmamızda 93 olgunun tamamı günümüze kadar izlenmiş olup ortalama izlem süresi 133,2 aydır (en az 3 ay, en fazla 176 ay). 3 ay izlenen olgu operasyon sonrası 3.ayda hayatını kaybetmiştir.

4.1. Nükleer özellikler

93 olgunun tamamında (%100) nükleus irileşmesi, nükleer membran düzensizliği ve çentiklenme görülmüştür. Berraklaşma ise 93 olgunun 81'inde (%87,1) dikkati çekmiştir. 93 olgunun 88'inde (%94,6) nükleol belirginliği, 29'unda (%31,2) psödoinklüzyon, 22'sinde (%23,7) psammom cisimciği izlenmiştir.

4.2. Demografik veriler

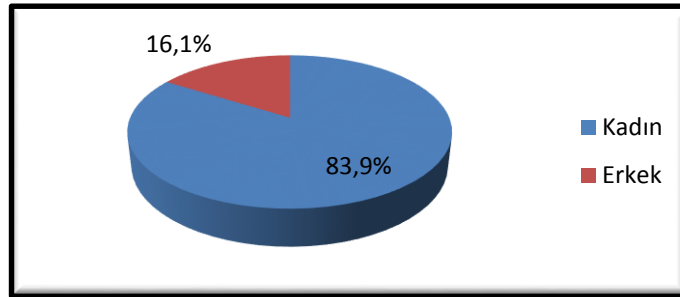
Çalışmaya alınan 93 olguda, ortalama yaş 46,3; median yaş ise 49 (Min: 9, max:73) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde 28'inin (%30,1) 45 yaş altı, 65'inin (%69,9) 45 yaş ve üstünde olduğu görülmüştür (**Grafik 1A**). Nüks eden olguların tamamı (3 olgu), uzak metastaz yapan olguların çoğunluğu (7 olgunun 6'sı), hayatını kaybeden hastaların tamamı (5 olgu) 45 yaş ve üstünde olmakla birlikte, yaş ile nüks ($p=0,551$), uzak metastaz ($p=0,362$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,264$) ve sağ kalım ($p=0,318$) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.



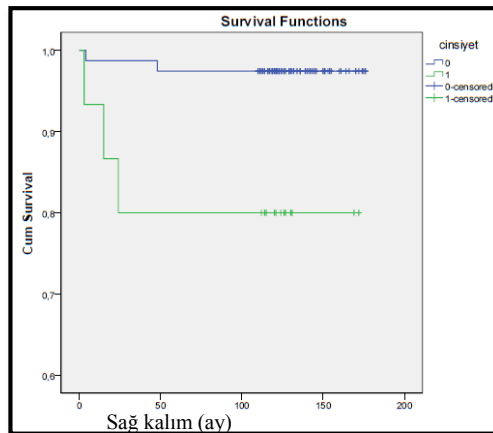
Grafik 1. A.Olguların 45 yaşa göre yaş dağılımı **B.** 60 yaşa göre yaş dağılımı

Çalışmada olguların yaşları 60 yaşa göre incelendiğinde ise olguların 76'sı (%81,7) 60 yaş altı, 17'si (%18,3) ise 60 yaş ve üzerindedir (**Grafik 1B**). İstatistik 60 yaşa göre değerlendirildiğinde, yaş ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.

Olguların 78'i (%83,9) kadın, 15'i (%16,1) erkektir (**Grafik 2**). Cinsiyet ile nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,333$). 78 kadın olgunun 3'ünde (%3,8), 15 erkek olgunun ise 4'ünde (%26,6) uzak metastaz izlenmiş olup, cinsiyet ile metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Kadınlarda hastalıksız sağ kalım $168,2\pm3,8$ ay iken, erkeklerde hastalıksız sağ kalım $130,7\pm16,8$ aydır. Erkek cinsiyet ile hastalıksız sağ kalım arasında güçlü bir ilişki bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır ($p=0,05$). Cinsiyet ile sağ kalım arasındaki ilişkide ise 15 erkek olgunun 3'ü (%20) hayatını kaybetmiş olup, erkek cinsiyet ile sağ kalım arasındaki ilişki güçlü bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır ($p=0,05$) (**Grafik 3**) (**Tablo 14**).



Grafik 2. Olguların cinsiyet dağılımı



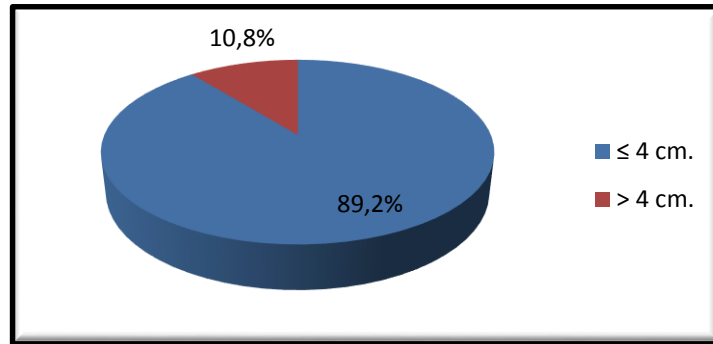
Grafik 3. Cinsiyet- sağ kalım eğrisi (mavi-kadın, yeşil-erkek)

Tablo 14. Cinsiyet hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım verileri

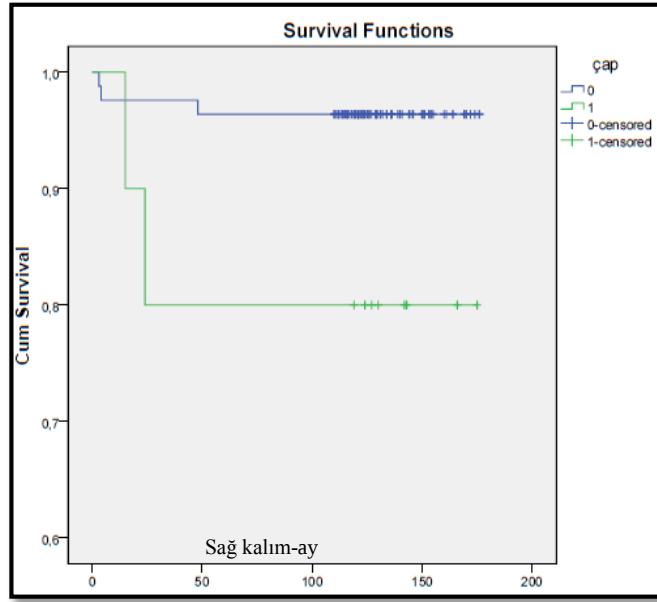
n = 93	Hastalıksız sağ kalım (ay)		Sağ kalım (ay)	
Kadın (n=78, %83,9)	168,2±3,8	p=0,05	172,2±2,7	p=0,05
Erkek (n=15, %16,1)	130,7±16,8		140,4±16,4	

4.3. Tümör boyutu

Olgulara ait materyallerin makroskopik değerlendirmesinde, tümörlerin en küçüğü 1,1 cm, en büyüğü 7 cm olup; olguların 83'ünde (%89,2) tümörün en büyük çapı 4 cm ve altında, 10'unda (%10,8) ise 4 cm'nin üstünde saptanmıştır (**Grafik 4**). Tümör çapı ile nüks (p=1,000), uzak metastaz (p=0,112) ve hastalıksız sağ kalım (p=0,163) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur. Ancak hayatını kaybeden 5 olgudan 2'sinin çapı 4 cm'nin üstünde olup, çap ile sağ kalım ilişkisi anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,029) (**Tablo 15**) (**Grafik 5**).

**Grafik 4.** Tümör boyutunun olgulara göre dağılımı**Tablo 15.** Çap-sağ kalım verileri

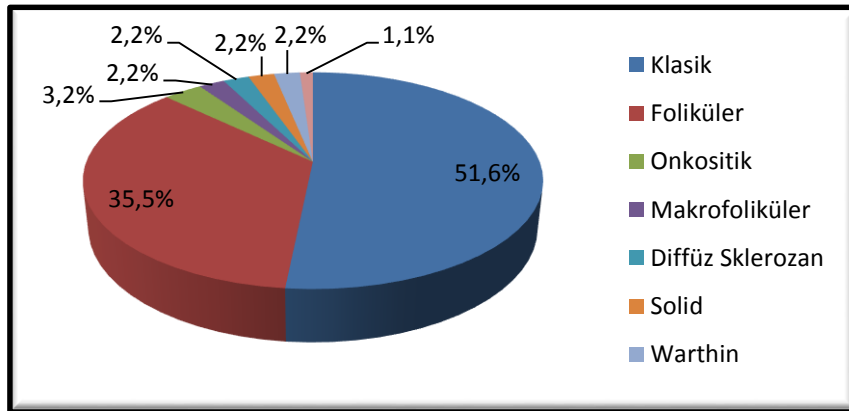
n=93	Hastalıksız sağ kalım (ay)		Sağ kalım (ay)	
Çap ≤4cm (n=83)	165,3±4,3 ay	p=0,163	170,3±3,3	p=0,029
Çap >4cm (n=10)	142,7±20,5		143,9±19,7	



Grafik 5. Çap-sağ kalım eğrisi (mavi: ≤ 4 cm, yeşil: > 4 cm)

4.4. Histolojik varyant

93 olgudan 48 (%51,6) olgu klasik varyant, 33 (%35,5) olgu folliküler varyant, 3 (%3,2) olgu onkositik varyant, 2 olgu (%2,2) makrofolliküler varyant, 2 olgu (%2,2) diffüz sklerozan varyant, 2 olgu (%2,2) solid varyant, 2 olgu (%2,2) ‘Warthin benzeri’ varyant, 1 olgu (%1,1) yüksek silendirik hücreli varyanttır.



Grafik 6. Olguların histolojik varyant göre dağılımı

Olgular arasında nüks eden 3 olgu da klasik varyant olgusudur.

48 klasik varyant olgusunun 4'ü (%8,3), 33 folliküler varyant olgusunun 1'inde (%3) metastaz saptanmıştır. Ayrıca literatürde kötü prognozlu olduğu bilinen 2 diffüz sklerozan varyant morfolojili olgumuzdan 1'i (%50), ve olgularımız arasında bulunan 1 (%100) yüksek silendirik hücreli varyant olgusu uzak metastaz yapmıştır (2-3).

48 klasik varyant olgusundan 2'si (%4,1), 33 folliküler varyant olgusunun 1'i (%3) hayatını kaybetmiştir. Yine benzer şekilde literatürde kötü prognozlu olduğu bilinen diffüz sklerozan varyant morfolojili 2 olgumuzdan 1'i (%50), ve olgularımız arasında bulunan 1 (%100) yüksek silendirik hücreli varyant olgusu hayatını kaybetmiştir (**Tablo 16**) (2-3).

Tablo 16. Histolojik varyantlara göre nüks, uzak metastaz ve hayatını kaybeden hasta sayısı

Histolojik Varyantlar	Olgu sayısı n=93	Nüks n=3	Metastaz n=7	Hayatını kaybetmiş n=5
Klasik	48	3 (%6,25)	4 (%8,3)	2 (%4,1)
Folliküler	33	0 (%0)	1 (%3)	1 (%3)
Onkositik	3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Makrofolliküler	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Diffüz sklerozan	2	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)
Solid	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
'Warthin benzeri'	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Yüksek silendirik hücreli	1	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)

4.5. Multifokalite

93 olgunun 27'sinde (%29) multifokalite izlenmiş olup, hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde (%100) de tümör tek bir odaktan oluşmaktadır. Multifokalite ile

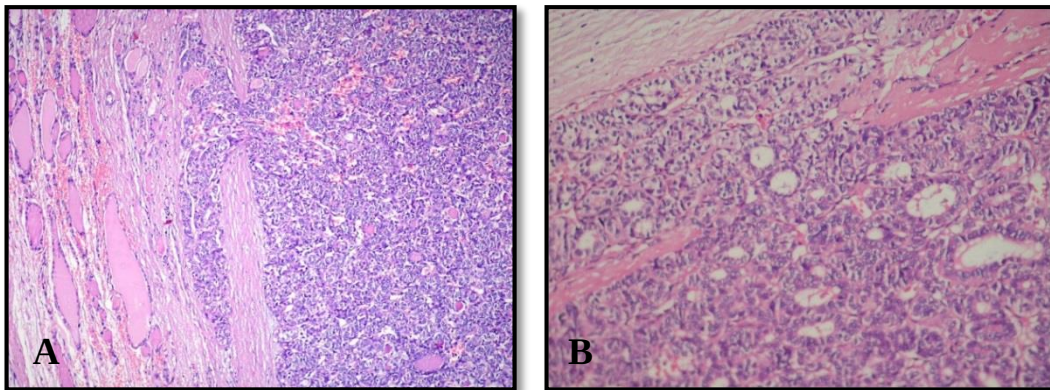
nüks ($p=0,554$), uzak metastaz ($p=0,103$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,100$) ve sağ kalım ($p=0,317$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

4.6. Kapsül

93 olgunun 64'ünde (%68,8) kapsül izlenmez iken, 27'sinde (%29) kapsül izlenmiştir. Uzak metastaz yapan 7 hastanın 2'sinde (%29,6) tümör kapsülü izlenmiş, 5'inde (%71,4) izlenmemiştir. Kapsül varlığı ile nüks ($p=0,549$) ve uzak metastaz ($p=0,891$) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Hayatını kaybeden 5 hastadan 1'inde (%20) tümör kapsülü bulunur iken, 4'ünde (%80) bulunmamaktadır. Sağ kalım kapsülü bulunmayan olgularda $166,2\pm4,8$ ay; kapsülsüz olgularda $170,4\pm5,5$ ay olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak kapsül varlığı ile hastalıksız sağ kalım ($p=0,711$) ve sağ kalım ($p=0,582$) ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

4.7. Kapsül invazyonu

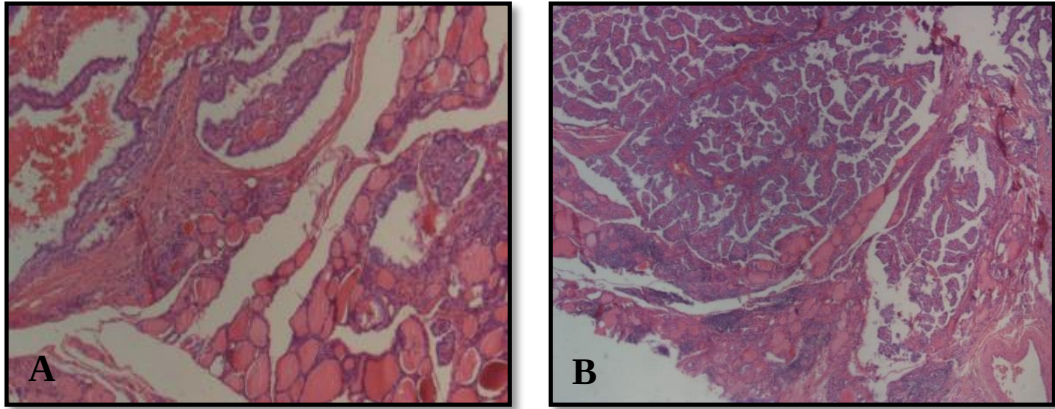
Kapsülü olan 29 olgunun 8'inde (%27,5) kapsül invazyonu görülmüştür (**Şekil 26**). Nüks eden 3 hastamızda da tümör çevresinde kapsül izlenmemiştir. Uzak metastaz yapan 7 olgumuzun 2'sinde kapsül bulunup, 2'sinde de kapsül invazyonu izlenmiştir. Hayatını kaybeden 5 olgudan 1'inde tümör kapsülü bulup, bu olguda kapsül invazyonu izlenmiştir. Kapsül invazyonu ile uzak metastaz ($p=0,069$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,069$) ve sağ kalım ($p=0,276$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.



Şekil 26. A-B. Tam kat kapsül invazyonu

4.8. İnfiltratif gelişim paterni

64 kapsülsüz olgunun 49'unda (%52,7) tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni gözlenmiştir (**Şekil 27**). 64 kapsülsüz olgunun 49 (%52,7)'unda tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni gözlenmiş olup, 49 hastanın 5'inde uzak metastaz izlenmiş, 4'ü hayatını kaybetmiştir (**Tablo 17**). Tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni ile nüks ($p=0,715$), uzak metastaz ($p=0,329$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,671$), sağ kalım ($p=0,565$) ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.



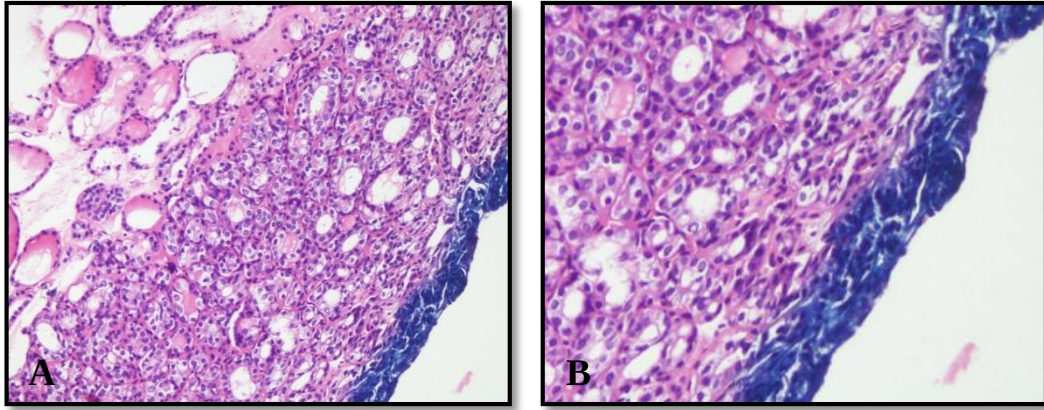
Şekil 27. A-B. Tümörde tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni

Tablo 17. Nüks eden, uzak metastaz yapan ve hayatını kaybeden hastalarda kapsül varlığı ve infiltratif gelişim paterni durumu

	Nüks Sayı, %	Uzak metastaz sayı, %	Hayatını kaybeden sayı, %
Kapsül var, kapsül invazyonu yok	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Kapsül var, kapsül invazyonu var	0 (%0)	2 (%28,5)	1 (%20)
Kapsül yok, infiltratif gelişim paterni yok	1 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)
Kapsül yok, infiltratif gelişim paterni var	2 (%66,6)	5 (%71,5)	4 (%80)
Toplam	3 (%100)	7 (%100)	5 (%100)

4.9. Tiroid kapsül invazyonu

93 olgunun 25'inde (%26,9) tiroid kapsül invazyonu izlenmiş, 68'inde (%73,1) izlenmemiştir (**Şekil 28**). Olgulardan nüks eden 3 hastanın 2'sinde (%66,6), uzak metastaz yapan 7 hastanın 7'sinde (%100), hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde (%100) tiroid kapsül invazyonu görülmüştür. Tiroid kapsül invazyonu ile nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,077$). Tiroid kapsül invazyonu ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p=0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur (**Tablo 18**).



Şekil 28. A-B. Tiroid kapsül invazyonu

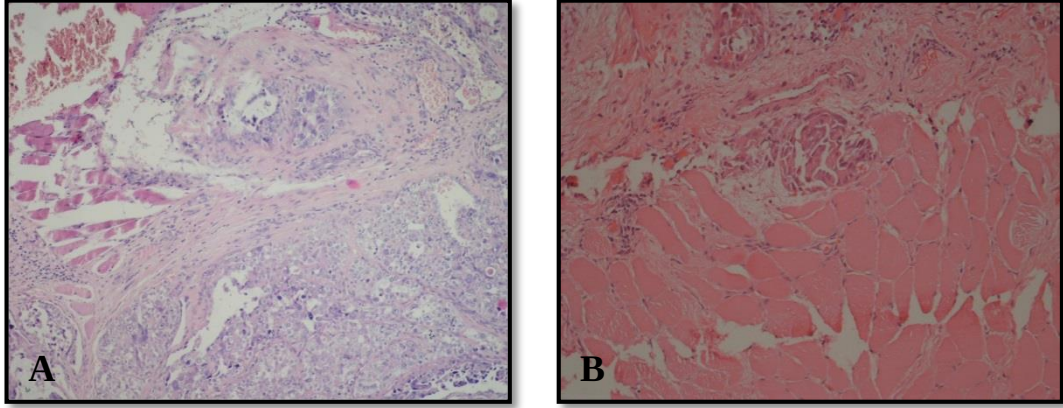
Tablo 18. Tiroid kapsül invazyonu – hastalıksız sağ kalım verileri

n=93	Hastalıksız sağ kalım (ay)	p<0,000
Tiroid kapsül invazyonu yok (n=68)	174,1±1,9	
Tiroid kapsül invazyonu var (n=25)	131,9±14,0	

4.10. Tiroid dışı yayım

93 olgunun 11'inde (%11,8) tiroid dışı yayım izlenmiş olup, 82'sinde (%88,2) izlenmemiştir (**Şekil 29**). Nüks eden 3 olgunun 2'sinde (%66,6) tiroid dışı yayım görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p<0,001$). Uzak metastaz yapan 7 hastanın 5'inde (%71,4) tiroid dışı yayım izlenmiştir ve istatistiksel

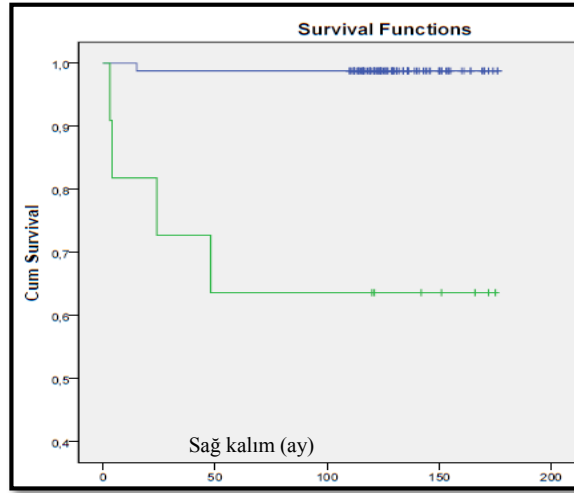
olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hastalıksız sağ kalım tiroid dışı yayım göstermeyen olgularda $170,4\pm3,2$ ay, tiroid dışı yayım gösteren olgularda $106,8\pm23,1$ ay olarak hesaplanmıştır (**Tablo 19**). Sağ kalım tiroid dışı yayım göstermeyen olgularda 174 ± 2 ay, tiroid dışı yayım gösteren olgularda $118,5\pm22,8$ ay olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak istatistiksel olarak tiroid dışı yayım hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkisi anlamlı bulunmuştur (**Grafik 7**).



Şekil 29. A-B. Tiroid dışı yayım

Tablo 19. Tiroid dışı yayım - sağ kalım verileri

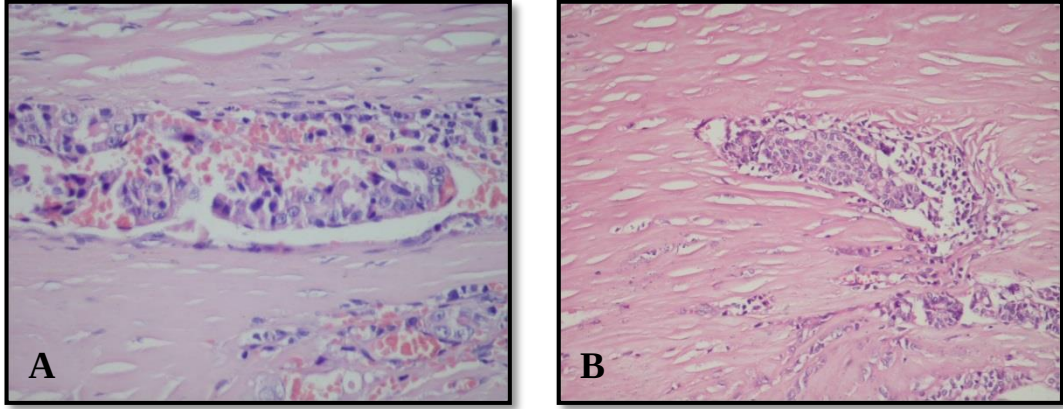
n=93	Hastalıksız sağ kalım (ay)		Sağ kalım (ay)	
Tiroid dışı yayım yok (n=82,%88,2)	170,4 $\pm$ 3,2	p<0,001	174 $\pm$ 2	p<0,001
Tiroid dışı yayım var (n=11,%11,8)	106,8 $\pm$ 23,1		118,5 $\pm$ 22,8	



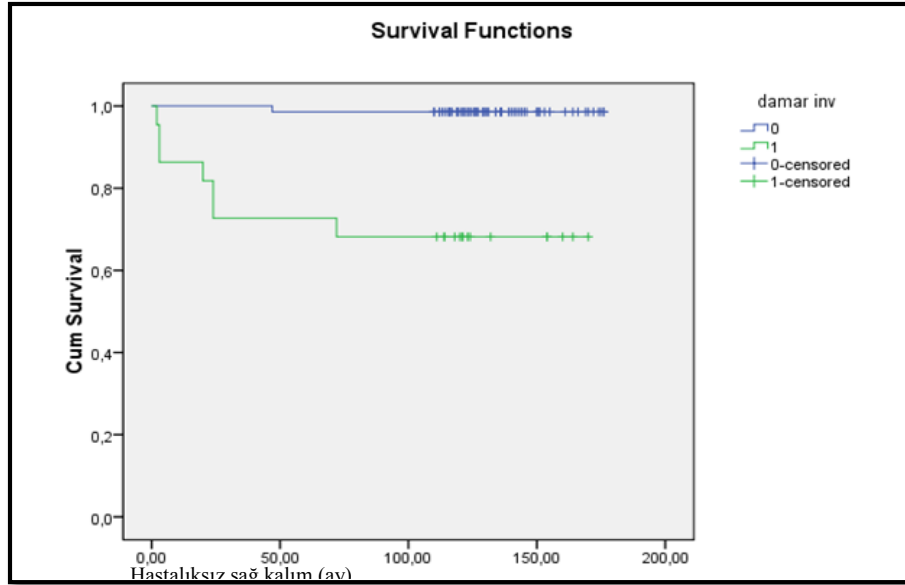
Grafik 7. Tiroid dışı yayım- sağ kalım eğrisi (mavi: tiroid dışı yayım yok, yeşil: var)

4.11. Lenfovasküler invazyon

93 olgunun 22'sinde (%23,7) lenfovasküler izlenir iken, 71 (%76,3) olguda izlenmemiştir (**Şekil 30**). Nüks eden 3 hastanın 2'sinde (%66,6) lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p=0,043$). Uzak metastaz yapan 7 hastanın 5'inde (%71,4) lenfovasküler invazyon görülmüş ve uzak metastaz ile lenfovasküler invazyon ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hastalıksız sağ kalım lenfovasküler invazyon göstermeyen olgularda $174,2\pm1,8$ ay, lenfovasküler invazyon gösteren olgularda $122,6\pm15$ ay olarak hesaplanmıştır. Hastalıksız sağ kalım ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde (%100) de lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, sağ kalım ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkide anlamlı veriler elde edilmiştir ($p<0,001$) (**Grafik 8**).



Şekil 30. A-B. Tümörde lenfovasküler invazyon



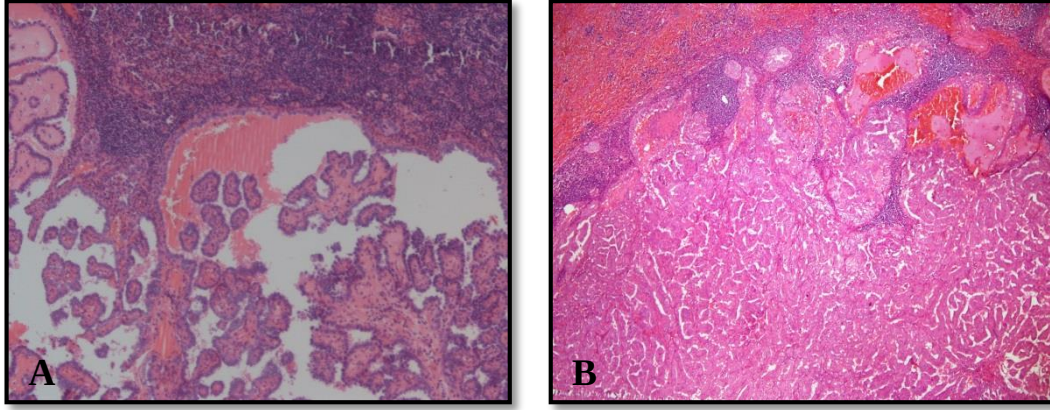
Grafik 8. Lenfovasküler invazyon – hastaliksız sağ kalım eğrisi (mavi: lenfovasküler invazyon yok, yeşil: lenfovasküler invazyon var)

Lenfovasküler invazyon gösteren 22 olgunun 7'sinde (%31,8) lenf nodülü metastazı saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$).

4.12. Lenf nodülü metastazı

93 olgunun 14'ünde (%15,1) lenf nodülü metastazı saptanır iken, 79 olguda (%84,9) saptanmamıştır (**Şekil 31**). Uzak metastaz yapan 7 olgunun 2'sinde (%28,5) lenf nodülü metastazı izlenir iken, hayatını kaybeden 5 olgunun 1'inde (%20) lenf

nodülü metastazı izlenmiştir. Lenf nodülü metastazı ile nüks ($p=1,000$), uzak metastaz ($p=0,284$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,345$) ve sağ kalım ($p=0,751$) arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilememiştir.



Şekil 31. A-B. Lenf nodülünde tiroidin papiller karsinomu metastazı

4.13. Tümör dışı alanlar

93 olgunun 49'unda (%52,7) folliküler nodüler hastalık, 19'unda (%20,4) lenfositik tiroidit, 3'ünde (%3,2) ise Hashimoto tiroiditi izlenmiştir. 22 (%23,7) olguda ise tiroidin diğer alanlarının olağan görünümde olduğu görülmüştür. Uzak metastaz yapan 7 olgunun 4'ünde (%57,1) folliküler nodüler hastalık, 1'inde (%14,3) lenfositik tiroidit saptanmıştır. 2 (%28,6) olguda ise tiroidin diğer alanları olağan görünümde izlenmiştir. Hayatını kaybeden 5 olgunun 3'ünde (%60) folliküler nodüler hastalık görülmüş, 2'sinde (%40) ise tiroidin diğer alanlarının olağan görünümde olduğu izlenmiştir. Tümör dışı alanlar ile nüks ($p=0,337$), uzak metastaz ($p=0,921$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,736$) ve sağ kalım ($p=0,593$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4.14. Lokal nüks ve/veya uzak metastaz

Çalışmamızda 93 olgunun 3'ünde (%3,2) nüks izlenmiş, nüks eden bu 3 olgunun biri uzak metastaz yapıp hayatını kaybetmiştir, biri hem nüks etmiş hem uzak metastaz yapmıştır, biri ise sadece nüks etmiş halen yaşamaktadır. 93 olgunun 7'sinde (%7,5) uzak metastaz saptanmış olup bunların 5'i hayatını kaybetmiştir.

Uzak metastaz yapan 7 hastanın 6'sında (%85,7) akciğer metastazı, 1'inde (%14,3) kemik metastazı izlenmiştir. Uzak metastaz ile sağ kalım arasındaki anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$)

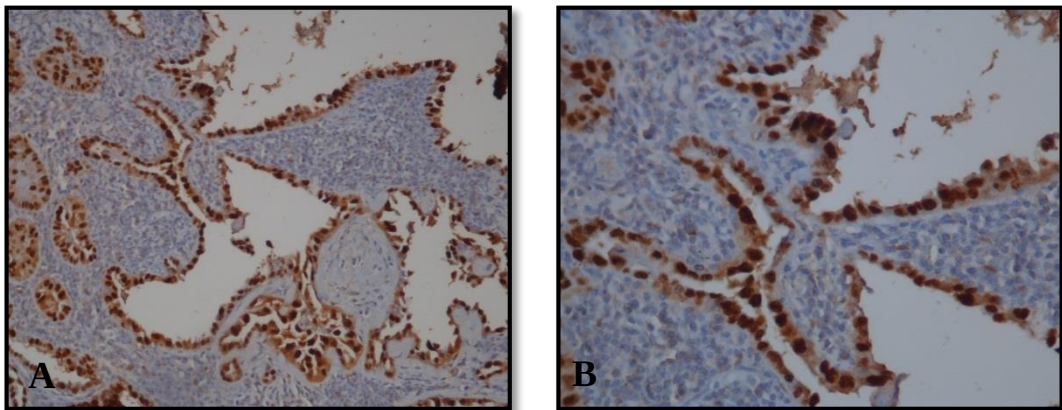
4.15. MMP-9 boyanması

MMP-9 antikoruna için otomatik immunhistokimyasal boyama yöntemi uygulandığında, data sheet ve literatürde önerilen kontrol doku olarak boyanması gereken dokularda negatif sonuç alınması üzerine 1/100'den 1/20'ye kadar dilüsyonlar denenmiş, güçlendirici ve enzim (4 ve 8 dakikalık inkübasyon süreli proteaz 1) eklenmiş, ancak yine bir boyanma gözlenmemesi üzerine elde boyama uygulanmış fakat bir sonuç alınamamıştır.

4.16. Siklin D1 boyanması

93 olgunun 2'sinde (%2,1) siklin D1 negatif, 16'sında (%17,2) diffüz veya soluk pozitif, 35'inde (%37,6) fokal güçlü pozitif, 40'ında (%43) diffüz güçlü pozitif olarak bulunmuştur.

Tümör çapı ile siklin D1 boyanması karşılaştırıldığında tümör boyutu 4 cm'den büyük 10 olgunun 1'inde (%10) fokal soluk pozitiflik, 3'ünde (%30) fokal güçlü pozitiflik, 6'sında (%60) diffüz güçlü pozitiflik izlenmiştir (**Şekil 32**). Tümör çapı ile siklin D1 boyanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,681$).



Şekil 32. A-B. Siklin D1 güçlü pozitifliği

48 klasik varyant olgumuzun 21'inde fokal güçlü pozitiflik, 23'ünde diffüz güçlü pozitiflik izlenmiştir. 33 folliküler varyant olgumuzun 12'sinde fokal güçlü pozitiflik, 9'unda diffüz güçlü pozitiflik saptanmıştır. Literatürde kötü prognozlu olduğu bilinen 2 diffüz sklerozan varyant morfolojili olgumuzun 1'inde (%50) fokal güçlü pozitiflik, 1'inde (%50) diffüz güçlü pozitiflik izlenmiştir (2-3). Yine literatürde kötü prognozlu olduğu bilinen yüksek silendirik hücreli varyant morfolojili tek olgumuzda (%100) siklin D1 diffüz güçlü pozitif olarak boyanmıştır (2-3).

Tiroid kapsül invazyonu gösteren 25 olgunun 1'inde (%4) soluk pozitiflik, 11'inde (%44) fokal güçlü pozitiflik, 13'ünde (%52) diffüz güçlü pozitiflik izlenmiştir. Tiroid kapsül invazyonu ile siklin D1 boyanması arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur ($p=0,157$) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Tiroid kapsül invazyonu- Siklin D1 boyanma verileri

Tiroid kapsül invazyonu	Negatif	Soluk pozitif	Fokal güçlü pozitif	Diffüz güçlü pozitif	Toplam
Yok (n)	2	15	24	27	68
(%)	%2,9	%22,1	%35,3	%39,7	
Var (n)	0	1	11	13	25
(%)	%0	%4	%44	%52	

Tiroid dışı yayım gösteren 11 olgunun 4'ünde (%36,3) siklin D1 fokal güçlü pozitif, 7'sinde (%63,7) diffüz güçlü pozitif bulunmuştur (**Tablo 21**). Bu değerler, tiroid dışı yayım göstermeyen olgulara göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,301$).

Tablo 21. Tiroid dışı yayım- siklin D1 boyanma verileri

Tiroid dışı yayım	Negatif	Soluk pozitif	Fokal güçlü pozitif	Diffüz güçlü pozitif	Toplam
Yok (n) (%)	2 %2,4	16 %19,5	31 %37,8	33 %40,2	82
Var (n) (%)	0 %0	0 %0	4 %36,4	7 %63,6	11

Lenfovasküler invazyon gösteren 22 olgunun 1'i (%4,5) siklin D1 soluk pozitif, 9'u (%41) fokal güçlü pozitif, 12'si (%54,5) diffüz güçlü pozitif olarak bulunmuştur (**Tablo 22**). Bu değerler lenfovasküler invazyon göstermeyenlere göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,233$).

Tablo 22. Lenfovasküler invazyon – siklin D1 boyanma verileri

Lenfovasküler invazyon	Negatif	Soluk pozitif	Fokal güçlü pozitif	Diffüz güçlü pozitif	Toplam
Yok (n) (%)	2 %2,8	15 %21,1	26 %36,6	28 %39,4	71
Var (n) (%)	0 %0	1 %4,5	9 %40,9	12 %54,5	22

Lenf nodülü metastazı yapan 14 olgumuzun 1'i (%7,1) siklin D1 negatif, 7'si (%50) fokal güçlü pozitif, 6'sı (%42,9) diffüz güçlü pozitif olarak değerlendirilmiştir (**Tablo 23**). Bu değerler lenf nodülü metastazı yapmayanlara göre hafif yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır ($p=0,144$).

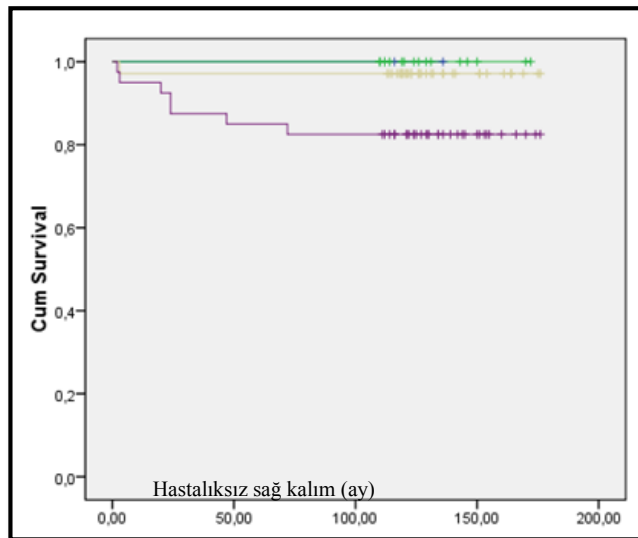
Tablo 23. Lenf nodülü metastazı – Siklin D1 boyanma verileri

Lenf nodülü metastazı	Negatif	Soluk pozitif	Fokal güçlü pozitif	Diffüz güçlü pozitif	Toplam
Yok (n)	1	16	28	34	79
(%)	%1,3	%20,3	%35,4	%43	
Var (n)	1	0	7	6	14
(%)	%7,1	%0	%50	%42,9	

Olgularımız arasında nüks eden 3 olgunun 3'ünde de (%100) diffüz güçlü pozitiflik izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,250$).

Uzak metastaz yapan 7 olgunun 6'sında (%85,7) siklin D1 diffüz güçlü pozitif, 1'inde (%14,3) ise fokal pozitif saptanmış olup, siklin D1 ile uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,078$).

Hayatını kaybeden 5 olgunun 4'ünde (%80) siklin D1 diffüz güçlü pozitif, 1'inde (%20) fokal güçlü pozitif bulunmuştur (**Tablo 24**). İstatistiksel olarak siklin D1 ile hastalıksız sağ kalım ($p=0,069$) ve sağ kalım ilişkisinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,229$) (**Grafik 9**).



Grafik 9. Siklin D1 boyanması – hastalıksız sağ kalım eğrisi (yeşil çizgi: fokal veya diffüz soluk boyanma, sarı çizgi: fokal güçlü pozitif, mor çizgi: diffüz güçlü pozitif)

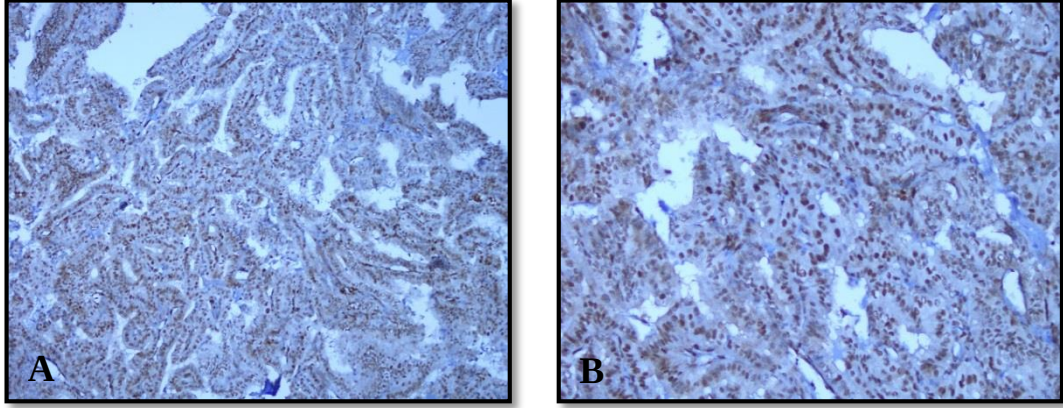
Tablo 24. Siklin D1 boyanması - hastalıksız sağ kalım verileri

			Hastalıksız sağ kalım		Toplam
			Sağ	Ex	
Siklin D1 boyanması	0	Sayı	2	0	2
		% Siklin D1 boyanması	100,0%	,0%	100,0%
		% hastalıksız sağ kalım	2,4%	,0%	2,2%
		% toplam	2,2%	,0%	2,2%
	1	Sayı	16	0	16
		% Siklin D1 boyanması	100,0%	,0%	100,0%
		% hastalıksız sağ kalım	18,8%	,0%	17,2%
		% toplam	17,2%	,0%	17,2%
	2	Sayı	34	1	35
		% Siklin D1 boyanması	97,1%	2,9%	100,0%
		% hastalıksız sağ kalım	40,0%	12,5%	37,6%
		% toplam	36,6%	1,1%	37,6%
	3	Count	33	7	40
		% Siklin D1 boyanması	82,5%	17,5%	100,0%
		% hastalıksız sağ kalım	38,8%	87,5%	43,0%
		% toplam	35,5%	7,5%	43,0%
	Toplam	Sayı	85	8	93
		% Siklin D1 boyanması	91,4%	8,6%	100,0%
		% hastalıksız sağ kalım	100,0%	100,0%	100,0%
		% toplam	91,4%	8,6%	100,0%

4.17. p27 boyanması

p27 boyanması istatistiksel olarak p27 boyanma derecesi ve p27 kaybı olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. Boyanma yaygınlığı tümör hücrelerinin %30'undan az ise fokal, %30 ve üzeri ise yaygın olarak kabul edilmiştir. Boyanmanın şiddeti ise soluk veya güçlü olarak semikantitatif olarak

değerlendirilmiştir. Boyanma olmayan olgular negatif, diffüz veya fokal soluk pozitiflik derece 1, fokal güçlü pozitiflik derece 2, diffüz güçlü pozitiflik derece 3 olarak kabul edilmiş ve değerlendirilmiştir (**Şekil 33**). Ayrıca p27 için %10'un altındaki boyanma p27 kaybı olarak kabul edilip ayrıca değerlendirilmiştir.



Şekil 33.A-B. p27 güçlü pozitifliği

Tümör çapı ve p27 boyanma derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,864$). Ancak tümör çapı ile p27 kaybı değerlendirildiğinde, tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olan 10 olgunun 8'inde p27 kaybı gözlenmiş, ikisi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$).

Histolojik varyantlarla p27 boyanması karşılaştırıldığında 48 klasik varyant olgusunun 30'unda (%62,5) p27 kaybı gözlenirken, 33 foliküler varyant olgusunun 11'inde (%33,3) p27 kaybı izlenmiştir. Ayrıca 2 diffüz sklerozan varyant olgusunun 1'inde (%50) p27 kaybı gözlenirken, yüksek silendirik hücreli varyant olan tek olgumuzda da p27 kaybı gözlenmiştir.

Tiroid kapsül invazyonu ile p27 boyanma derecesi arasındaki ilişki anlamsız bulunmakla birlikte, tiroid kapsül invazyonu gösteren 25 olgunun 17'sinde (%68,0) p27 kaybı izlenmiş, tiroid kapsül invazyonu ile p27 kaybı istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,030$) (**Tablo 25**).

Tablo 25. Tiroid kapsül invazyonu – p27 kaybı verileri

			p27 kaybı		Total
			Yok	Var	
tiroid kapsül inv	0	Sayı	39	29	68
		%tiroid kapsül inv	57,4%	42,6%	100,0%
		%P27 kaybı	83,0%	63,0%	73,1%
		% toplam	41,9%	31,2%	73,1%
	1	Sayı	8	17	25
		% tiroid kapsül inv	32,0%	68,0%	100,0%
		% p27 kaybı	17,0%	37,0%	26,9%
		% toplam	8,6%	18,3%	26,9%
Total	Sayı		47	46	93
		% tiroid kapsül inv	50,5%	49,5%	100,0%
		% P27 kaybı	100,0%	100,0%	100,0%
		% toplam	50,5%	49,5%	100,0%

Lenfovasküler invazyon ile p27 boyanma derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,356$). Lenfovasküler invazyon ile p27 kaybı değerlendirildiğinde ise lenfovasküler invazyon gösteren 22 olgunun 15'inde (%68,2) p27 kaybı izlenmiş olup, lenfovasküler invazyon ile p27 kaybı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,044$) (**Tablo 26**).

Tablo 26. p27 kaybı- lenfovasküler invazyon verileri

		p27 kaybı		Toplam
		Yok	Var	
Lenfovasküler invazyon	0 Sayı	40	31	71
	% lvi	56,3%	43,7%	100,0%
	% p27 kaybı	85,1%	67,4%	76,3%
	% toplam	43,0%	33,3%	76,3%
1	Sayı	7	15	22
	% lvi	31,8%	68,2%	100,0%
	% p27 kaybı	14,9%	32,6%	23,7%
	% toplam	7,5%	16,1%	23,7%
Total	Count	47	46	93
	% lvi	50,5%	49,5%	100,0%
	% p27 kaybı	100,0%	100,0%	100,0%
	% toplam	50,5%	49,5%	100,0%

Lenf nodülü metastazı ile p27 boyanma derecesi arasında ilişkide istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,591$). Lenf nodülü metastazı yapan 14 olgunun 6'sında (%42,9) p27 kaybı mevcut olup, p27 kaybı ile lenf nodülü metastazı ilişkisizdir ($p=0,592$).

Ayrıca p27 boyanma derecesi ve p27 kaybı ile yaş, cinsiyet, multifokalite, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, tiroid dışı yayım ve lenf nodülü metastazı ilişkisi anlamsız olarak saptanmıştır.

p27 boyanma derecesi ile nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,537$). Nüks eden 3 olgunun 3'ünde de (%100) p27 kaybı izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,117$).

p27 boyanma derecesi ile uzak metastaz karşılaştırıldığında, ikisi arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur ($p=0,714$). Uzak metastaz yapan 7 hastanın 7'sinde (%100) de p27 kaybı görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0,06$).

p27 boyanma derecesi ile hastalıksız sağ kalım karşılaştırıldığında, ikisi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız saptanmış olup ($p=0,670$), p27 kaybı ile hastalıksız sağ kalım değerlendirildiğinde ise anlamlı bulunmuştur ($p=0,03$) (**Tablo 27, 28**).

Tablo 27. p27 kaybı- hastalıksız sağ kalım verileri

			p27 kaybı		Toplam
			kayıp yok	kayıp var	
Hastalıksız sağ kalım	0	Sayı	47	38	85
		% hastalıksız sağ kalım	55,3%	44,7%	100,0%
		% p27 kaybı	100,0%	82,6%	91,4%
		% toplam	50,5%	40,9%	91,4%
	1	Sayı	0	8	8
		% hastalıksız sağ kalım	0%	100,0%	100,0%
		% p27 kaybı	0%	17,4%	8,6%
		% toplam	0%	8,6%	8,6%
Total		Sayı	47	46	93
		% hastalıksız sağ kalım	50,5%	49,5%	100,0%
		% p27 kaybı	100,0%	100,0%	100,0%
		% toplam	50,5%	49,5%	100,0%

Tablo 28. p27 boyanma derecesi - hastaliksiz sağ kalım verileri

			Hastaliksiz sağ kalım		Toplam
			Hastalık yok	Hastalık var	
p27 derecesi	0	Sayı	36	4	40
		% p27 derecesi	90,0%	10,0%	100,0%
		%hastaliksiz sağ kalım	42,4%	50,0%	43,0%
		% toplam	38,7%	4,3%	43,0%
	1	Sayı	35	4	39
		%p27 derecesi	89,7%	10,3%	100,0%
		% hastaliksiz sağ kalım	41,2%	50,0%	41,9%
		% toplam	37,6%	4,3%	41,9%
	2	Sayı	5	0	5
		% p27 derecesi	100,0%	,0%	100,0%
		% hastaliksiz sağ kalım	5,9%	,0%	5,4%
		% toplam	5,4%	,0%	5,4%
	3	Sayı	9	0	9
		% p27 derecesi	100,0%	,0%	100,0%
		% hastaliksiz sağ kalım	10,6%	,0%	9,7%
		% toplam	9,7%	,0%	9,7%
	Toplam	Sayı	85	8	93
		% p27 derecesi	91,4%	8,6%	100,0%
		% hastaliksiz sağ kalım	100,0%	100,0%	100,0%
		% toplam	91,4%	8,6%	100,0%

p27 boyanma derecesi ile sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,651$). Hayatını kaybeden 5 olgunun 5'inde de (%100) p27 kaybı izlenmiş olup, p27 kaybı ile sağ kalım arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,026$).

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem malignitesi olup, gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. Tiroidin papiller karsinomu tiroid malignitelerinin %85'ini oluşturmakta olup, 10 yıllık sağ kalım %90-95'tir (1). 1970'li yıllardan itibaren tüm dünyada tiroidin papiller karsinomu sıklığı artmaktadır. Ancak bu artışa rağmen mortalite oranında azalma dikkati çekmektedir. İnsidansın artmasındaki en önemli rol küçük tümörleri tanıma yöntemlerindeki gelişmedir (1). Ayrıca patoloğların nükleer özellikleri daha iyi tanımaya başlaması da insidansın artışında etkili bir faktördür.

Tiroidin papiller karsinomu nükleer özelliklerine baktığımızda, bu özellikler arasında nükleus irileşmesi, ovalleşmesi, üst üste binmesi, berraklaşma, nükleer membran düzensizliği, çentiklenme sayılabilir. Bu nükleer özellikler tüm papiller karsinomlarda görülebilen bulgulardır. Olguların hemen hemen tamamında görülür. Psödoinklüzyon olguların %80-85'inde görülür iken psammom cisimciği papiller karsinomların %20-50'sinde görülür (1). Çalışmamızda 93 olgunun tamamında (%100) nükleus irileşmesi, nükleer membran düzensizliği ve çentiklenme görülmüştür. Berraklaşma ise 93 olgunun 81'inde (%87,1) dikkati çekmiştir. 93 olgunun 88'inde (%94,6) nükleol belirginliği, 29'unda (%31,2) psödoinklüzyon, 22'sinde (%23,7) psammom cisimciği izlenmiştir. Olgularımızda psödoinklüzyon literatüre göre daha az görülmüş, psammom cisimciğinin sıklığı ise literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Tiroidin papiller karsinomu olgularında nüks veya ölüm riskinin değerlendirilmesinde, tümörün epidemiyolojik, biyolojik, klinik, patolojik ve moleküler özellikleri gibi birçok potansiyel prognostik faktör incelenmiştir. Çalışmalarda yaş, cinsiyet, çap, multifokalite, histolojik varyant, lenfovasküler invazyon, tiroid dışı yayım, lenf nodülü metastazı ve primer cerrahinin genişliği gibi pek çok faktör araştırılmıştır. Ayrıca tiroid karsinomlarında prognozu belirlemede pek çok risk sınıflama sistemi tanımlanmıştır. İlk tanımlanan sistem EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sistemidir (1). Bu sınıflama yaş, cinsiyet, tümör tipi, tiroid dışı yayım ve uzak metastaza dayanır. EORTC sınıflaması dışında AGES (yaş, derece, invazyon ve tümör çapı), AMES (yaş, uzak metastaz, invazyon ve tümör çapı), MACİS (uzak metastaz, yaş,

rezeksiyonun yeterliliği, lokal invazyon ve tümör çapı) sınıflamaları en çok kullanılan sınıflamalardır. Bu sınıflamalar da EORTC ile aynı özelliklere dayanır. Farklı olarak AMES cinsiyet içerir, MACİS'te rezeksiyonun yeterliliği eklenmiştir ve sadece AGES dereceyi kullanır (114). Bu sınıflamaların hiç birinde lenf nodülü metastazı prognostik faktör olarak kullanılmamaktadır. TNM sınıflamasında ise tümör çapı ve çevreye invazyonu, lenf nodülü tutulumu ve uzak metastaz değerlendirilir.

Tiroidin papiller karsinomu en sık gençlerde ve orta yaş yetişkinlerde görülüp, ortalama tanı yaşı 40'lı yaşlardır. Olgu yaşı tiroidin papiller karsinomunda mortalite açısından en belirgin risk faktörlerinden olup, TNM sınıflaması, EORTC, AGES, AMES ve MACİS sınıflamalarının tümünde yaş prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (1, 115, 116, 117, 118).

Çalışmamızda ortalama yaş 46,3; median yaş ise 49 (Min: 9, max:73) olarak saptanmış, literatür ile uyumlu bulunmuştur. 45 yaş altı hastalar olguların %30,1, 45 yaş ve üstü hastalar ise %69,9'unu oluşturmaktadır. Nüks eden olguların tamamı (3 olgu), uzak metastaz yapan olguların çoğunluğu (7 olgunun 6'sı), hayatını kaybeden olguların tamamı (5 olgu) 45 yaş ve üstünde olmakla birlikte, yaş ile nüks, uzak metastaz ve sağ kalım arasındaki ilişkiler anlamsız bulunmuştur. Çalışmamızda olguların yaşları 60 yaşa göre incelendiğinde ise olguların 76'sı (%81,7) 60 yaş altı, 17'si (%18,3) ise 60 yaş ve üzerindedir. İstatistik 60 yaşa göre değerlendirildiğinde ise, yaş ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur. İki istatistik arasındaki bu farklılık, lokal nüks/uzak metastaz yapan veya yapmayan çoğu olgumuzun 45 yaş üzerinde olmasına bağlanmıştır.

Tiroid kanserindeki diğer bir prognostik parametre cinsiyettir. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmekte olup, prognoz daha iyidir (97). Olgularımızın 78'i (%83,9) kadın, 15'i (%16,1) erkek olup, kadın olgularımız erkek olguların sayısının beş katı kadardır. Uzak metastaz yapan 7 hastanın 4'ü (%57,1) erkek olup, cinsiyet ile uzak metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Cinsiyet ile sağ kalım arasındaki ilişkide ise 15 erkek olgunun 3'ü (%20) hayatını kaybetmiş olup, erkek cinsiyet ile sağ kalım arasında güçlü bir ilişki bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır ($p=0,05$).

TNM ve birçok skorlama sistemine göre tümör çapı önemli bir prognostik faktördür. Loh ve arkadaşlarının yapmış olduğu 700 tiroid karsinomu olgusunu içeren çalışmada, tümör çapının 4 cm'den büyük olduğu olgularda, 1 cm'den küçük olanlara göre ölüm riskinin 18.1 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (119). Voralu ve arkadaşları 178 diferansiye tiroid karsinomu içeren çalışmalarında, tümör çapının 4 cm'den büyük olduğu tümörlerde prognozun kötü ve sağ kalımın düşük olduğunu bildirmişlerdir (120). Ito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tümör çapı 1 cm ve altındaki tümörlerin %0,2'sinde, 1-2 cm olan olguların %1'inde, 2-3 cm olan olguların %3'ünde, 3-4 cm olan olguların %7'sinde, tümör çapı 4 cm'den büyük olguların %8'inde uzak metastaz saptanmış ve tümör çapı ile uzak metastaz ve sağ kalım ilişkili bulunmuştur (98). Machens ve arkadaşları 500 olguluk çalışmalarında tümör çapı 2 cm'den büyük olgularda uzak metastazın daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (121). Bizim çalışmamızda ise olguların 83'ünde (%89,2) tümör çapı 4 cm ve altında, 10'unda (%10,8) ise 4 cm'nin üzerinde saptanmıştır. Tümör çapı ile nüks ($p=1,000$), uzak metastaz ($p=0,112$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,163$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur. Ancak çap ile sağ kalım ilişkisi literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$).

Tiroidin papiller karsinomunda diğer bir prognostik faktör histolojik varyanttır. Çoğu çalışmada, en sık görülen varyantlar olan klasik varyant ve folliküler varyant arasında prognostik bir fark saptanmamıştır (122-123). Ayrıca çalışmalarda diffüz sklerozan varyant, yüksek silendirik hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant ve 'hobnail' özellikleri baskın varyantın kötü prognozlu olduğu belirtilmiştir (1-6). Olgularımız arasında 48 klasik varyant olgusunun 4'ünde (%8,3), 33 folliküler varyant olgusunun 1'inde (%3) uzak metastaz saptanmış olup, anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde kötü prognozlu olduğu bilinen diffüz sklerozan varyant morfolojili 2 olgumuzdan 1'i (%50), ve olgularımız arasında bulunan 1 (%100) yüksek silendirik hücreli varyant olgusu hayatını kaybetmiştir (1-3). Olgularımız arasında kolumnar hücreli varyant ve 'hobnail' özellikleri baskın varyant bulunmamaktadır.

Multifokalite, tiroidin papiller karsinomda prognozda etkili olduğu düşünülen parametrelerden bir diğeridir. Qu ve arkadaşları tümör odağı arttıkça rekürrens, tiroid dışı yayım ve lenf nodülü metastazı riskinin arttığını belirtmişlerdir (124). Kim ve

arkadaşları 2309 olguyla yaptıkları çalışmada multifokalitenin 1cm'den büyük tümörlerde önemli bir prognostik faktör olduğunu, mikrokarsinomlarda ise prognostik öneminin olmadığını belirtmişlerdir (125). Riss ve arkadaşları 160 olguluk çalışmalarında, 59 olguda multifokalite izlemişler; multifokalite ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, tiroid dışı yayım, lenf nodülü metastazı ve rekürrens arasında istatistiksel bir ilişki saptamamışlardır (126). Bizim çalışmamızda da 93 olgunun 27'sinde (%29) multifokalite izlenmiştir, hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde (%100) de tümör tek bir odakta oluşmaktadır. Multifokalite ile nüks ($p=0,554$), uzak metastaz ($p=0,103$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,100$) ve sağ kalım ($p=0,317$) arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Tiroidin papiller karsinomunda tümör çevresi kapsül varlığı iyi prognozu göstermektedir. Ito ve arkadaşları 1356 olguluk çalışmalarında tiroidin papiller karsinomu olgularında tümör kapsülü bulunanların kapsülsüz olgulara göre hastalıksız sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğunu bulmuşlardır (127). Moreno ve arkadaşları 163 olguluk çalışmalarında 25 olgunun kapsüllü olduğunu ve kapsüllü olguların kapsülsüz olgulara göre daha az lenf nodülü metastazı ve rekürrens gösterdiğini belirtmişlerdir (128). Olgularımızdan 93 olgunun 64'ünde (%68,8) kapsül izlenmez iken, 27'sinde (%29) kapsül izlenmiştir. Uzak metastaz yapan 7 hastanın 5'inde (%71,4) tümör kapsülü izlenmemiş, 2'sinde (%29,6) izlenmiştir. Hayatını kaybeden 5 hastadan 4'ünde (%80) tümör kapsülü bulunmaz iken, 1'inde (%20) bulunmaktadır. İstatistiksel olarak kapsül varlığı ile hastalıksız sağ kalım ($p=0,711$) ve sağ kalım ($p=0,582$) ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

Tümör kapsül invazyonunun da prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır. Furlan ve arkadaşları 350 olguyu inceledikleri çalışmalarında kapsül invazyonunun prognozu etkilemediklerini belirtmişlerdir (129). Rivera ve arkadaşları 106 olguluk çalışmalarında tiroidin papiller karsinomu folliküler varyantta tümör kapsül invazyonu ile uzak metastaz ilişkili bulduklarını belirtmişlerdir (130). Olgularımız arasında kapsülü olan 29 olgunun 8'inde (%27,5) kapsül invazyonu görülmüştür. Uzak metastaz yapan 7 olgumuzun 2'sinde kapsül bulunup, 2'sinde de kapsül invazyonu izlenmiştir. Hayatını kaybeden 5 olgudan 1'inde tümör kapsülü bulunup, bu olguda kapsül invazyonu izlenmiştir. Kapsül invazyonu ile uzak metastaz ($p=0,069$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,069$) ve sağ kalım ($p=0,276$) arasında anlamlı

bir ilişki bulunmamıştır. Sağ kalım ile ilişki bulunamaması, hayatını kaybeden 5 olgumuzdan sadece 1'inde (%20) kapsül bulunup, kapsül invazyonu göstermesine bağlanmıştır, hayatını kaybeden diğer 4 olgu kapsülsüz olup tiroid dokusuna doğru infiltratif patern göstermektedir.

Tümörün tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni diğer bir kötü prognostik faktördür. Mai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 134 papiller karsinom olgusunu incelemişler, bunların 41'inin kapsüllü, 93'ünün kapsülsüz olduğunu belirtmişlerdir. Kapsülsüz olup infiltratif patern gösteren tümörleri fokal veya yaygın infiltratif patern şeklinde değerlendirmişler; kapsüllü olguların %28'inde, fokal infiltratif patern gösterenlerin %42'sinde, yaygın infiltratif patern gösterenlerin %65'inde lenf nodülü metastazı saptadıklarını belirtmişlerdir (131). Bizim olgularımızdan 64 kapsülsüz olgunun 49'unda (%52,7) tiroid dokusuna doğru infiltratif gelişim paterni gözlenmiş olup, 49 hastanın 5'inde uzak metastaz izlenmiş, 4'ü hayatını kaybetmiştir. İnfiltratif patern ile nüks ($p=0,715$), uzak metastaz ($p=0,329$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,671$), sağ kalım ($p=0,565$) ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.

Tiroid kapsül invazyonu da prognostik parametrelerden biridir. Hiltzik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tiroid kapsül invazyonunun 5 yıllık sağ kalımı belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir (99). Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı 180 olguluk çalışmada da tiroid kapsül invazyonunun 10 yıllık sağ kalımı olumsuz etkilediği belirtilmiştir (132). Bizim çalışmamızda 93 olgunun 25'inde (%26,9) tiroid kapsül invazyonu izlenmiş, 68'inde (%73,1) izlenmemiştir. Uzak metastaz yapan 7 hastanın 7'sinde (%100), hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde (%100) tiroid kapsül invazyonu görülmüştür. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tiroid kapsül invazyonu ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p=0,001$) arasındaki ilişkiler anlamlı bulunmuştur.

Tiroid dışı yayım, tiroidin papiller karsinomu prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Minimal tiroid dışı yayım (pT3) sternotiroid kasa ve peritiroidal dokuya yayılımdır. Yaygın tiroid dışı yayım (pT4A, pT4B) ise larinks, trakea, özofagus, rekürren laringeal sinir, prevertebral fasya, mediastinal damarlar ve karotis artere invazyondur. Tiroid kapsülü bir psödokapsül olduğu için ve burada da yağ doku olabileceğinden, patolog tarafından bu yağ doku invazyonu yanlışlıkla

minimal tiroid dışı yayım olarak değerlendirilebilir. Bu yüzden gerçek tiroid dışı yayım diyebilmek için kas invazyonu varlığını görmek gerekmektedir. Ayrıca istmustaki kas invazyonu varlığını tiroid dışı yayım olarak değerlendirmemek gerekir (1, 100). Hiltzik ve arkadaşları çalışmalarında, tiroid dışı yayımı azalmış sağ kalım ile ilişkili bulmuşlardır (99). Ito ve arkadaşları 1167 olguyu inceledikleri çalışmada tiroid dışı yayım göstermeyen, minimal tiroid dışı yayım (sternotiroid kas, peritiroidal yumuşak doku) ve yaygın tiroid dışı yayım (larinks, trakea, özafagus ve rekürren laringeal sinir) gösteren olarak 3 grupta incelemişlerdir. 1167 hastanın 356'sında minimal tiroid dışı yayım, 134'ünde yaygın tiroid dışı yayım saptamışlardır. Çalışmada yaygın tiroid dışı yayımı sağ kalım ile son derece ilişkili bulmuşlar; minimal tiroid dışı yayım ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlılık bulmadıklarını belirtmişlerdir (133). Moritani ve arkadaşlarının 488 olguluk çalışmalarında 60 olguda tiroid dışı yayım saptamışlar, tiroid dışı yayımı nüks ve sağ kalım ile ilişkisiz bulmuşlar, fakat uzak metastaz ile ilişkili bulduklarını vurgulamışlardır (134). Bizim çalışmamızda 93 olgunun 11'inde (%11,8) tiroid dışı yayım izlenmiş olup, 82'sinde (%88,2) izlenmemiştir. Nüks eden 3 olgunun 2'sinde (%66,6), uzak metastaz yapan 7 hastanın 5'inde (%71,4), hayatını kaybeden 5 hastanın 4'ünde (%80) tiroid dışı yayım izlenmiştir. İstatistiksel olarak literatür ile uyumlu olarak tiroid dışı yayım nüks ($p<0,001$), uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkisi anlamlı bulunmuştur.

Lenfovasküler invazyon da diğer önemli bir prognostik faktördür. Tiroidin papiller karsinomu olgularının %2-14'ünde lenfovasküler invazyon bildirilmiştir (101). Gardner ve arkadaşları 410 olguyu inceledikleri çalışmalarında olguları vasküler invazyon görülmeyen, tiroid içi vasküler invazyon görülen ve tiroid dışı vasküler invazyon görülen olarak 3 gruba ayırmışlardır. 410 olgudan 25'inde tiroid içi vasküler invazyon, 6'sında tiroid dışı vasküler invazyon görmüşler ve tiroid içi ve tiroid dışı vasküler invazyonu uzak metastazla ilişkili bulmuşlardır (102). Falvo ve arkadaşları yaptıkları 400 olguluk çalışmada damar invazyonunun uzak metastaz ve mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (101). Bizim çalışmamızda 93 olgunun 22'sinde (%23,7) lenfovasküler invazyon izlenmiş, 71 (%76,3) olguda izlenmemiştir. Nüks eden 3 hastanın 2'sinde (%66,6) lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,043$). Uzak metastaz yapan 7 olgunun 5'inde

(%71,4) lenfovasküler invazyon görülmüş ve uzak metastaz ile lenfovasküler invazyon ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hayatını kaybeden 5 hastanın 5'inde de (%100) lenfovasküler invazyon izlenmiş olup, sağ kalım ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki anlamlıdır ($p<0,001$).

Tiroidin papiller karsinomu tanısı alan hastaların %40-60'ında lenf nodülü metastazı görülmektedir. Bazı çalışmalarda bölgesel lenf nodülü metastazının tümör rekürrensi ve mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu, bazı çalışmalarda ise bu bulgunun sağ kalımı etkilemediği belirtilmiştir. EORTC, AGES, AMES ve MACİS sınıflamalarının hiç birinde lenf nodülü metastazı bulunmamaktadır. TNM sınıflamasında ise lenf nodülü metastazı evreyi değiştirmektedir (1). Mazzaferri ve arkadaşları çalışmalarında servikal ve mediastinal lenf nodülü metastazının nüks ve mortalite ile yakından ilişkili olduğunu bulmuşlardır (135). Jukkola ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 499 olgunun 46'sında lenf nodülü metastazı saptamışlardır. Bu olguların ise 14'ünde nüks geliştiğini ve lenf nodülü metastazının nüksü belirgin derecede arttırdığını belirtmişlerdir (97). Loh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodülü metastazı olan olgularda nüks riskinin 4 kat, mortalite riskinin 2,5 kat yüksek olduğunu bulmuşlardır (136). Lin ve arkadaşları 1013 olguluk çalışmalarında lenf nodülü metastazı ile sağ kalım arasında ilişki saptamamışlardır (103). Çalışmamızda 93 olgunun 14'ünde (%15,1) lenf nodülü metastazı saptanır iken, 79 olguda (%84,9) saptanmamıştır. Uzak metastaz yapan 7 olgunun 2'sinde (%28,5) lenf nodülü metastazı izlenir iken, hayatını kaybeden 5 olgunun 1'inde (%20) lenf nodülü metastazı izlenmiştir. Lenf nodülü metastazı ile nüks ($p=1,000$), uzak metastaz ($p=0,284$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,345$) ve sağ kalım ($p=0,751$) arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Hashimoto tiroiditi, lenfositik tiroidit, folliküler nodüler hastalık gibi tiroid patolojileri papiller karsinoma eşlik edebilir. Lenfositik tiroidit ile papiller karsinom arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Tümörün lenfositik uyarı zemininde ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir, ancak bazı araştırmacılar buna karşıt olarak lenfositik tiroiditin tümöre yanıt olarak ortaya çıkmış olabileceğini iddia etmektedir (26). Tiroidin papiller karsinomunda diffüz veya fokal lenfositik infiltrasyon varlığının prognozdeki önemi tartışmalıdır. Del Rio ve arkadaşları 72'sinde kronik lenfositik tiroiditin eşlik ettiği 189 papiller karsinom olgusunda kapsül invazyonu,

lenf nodülü metastazı, damar invazyonu araştırmışlar ve lenfositik tiroidit ile bu parametrelerin ilişkisiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada kronik lenfositik tiroiditin tümör gelişiminde sadece minimal bir etkiye sahip olduğunu iddia etmişlerdir (137). Kim ve arkadaşları da 144 olguyla yaptıkları çalışmada lenfositik tiroidit ile prognoz arasında bir ilişki bulamamışlardır (138). Pisanu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diferansiye tiroid karsinomlarında Hashimoto tiroiditi sıklığını %23,8, olarak bulmuşlar ancak Hashimoto tiroiditinin kötü prognozla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (139). Bazı çalışmalarda Graves hastalığını takiben tiroidektomi yapılan olgularda insidental papiller karsinom bulunmuş ve bu olgularda lenf nodülü metastazının ve invaziv büyümenin belirgin derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (140-141). Wei ve arkadaşları ise çalışmalarında, Graves hastalığı nedeniyle tiroidektomi olmuş 262 hastanın 49'unda tiroidin papiller karsinomu saptadıklarını ve bunların 47'sinin (%96) mikrokarsinom olduğunu, lenfovasküler invazyon, tiroid dışı yayım, lenf nodülü metastazı yönünden düşük risk taşıdığını belirtmişlerdir (142). Çalışmamızda tümör dışı alanlarda 93 olgunun 49'unda (%52,7) folliküler nodüler hastalık, 19'unda (%20,4) lenfositik tiroidit, 3'ünde (%3,2) ise Hashimoto tiroiditi izlenmiştir. 22 (%23,7) olguda ise tiroidin diğer alanlarının olağan görünümde olduğu görülmüştür. Tümör dışı alanlar ile nüks ($p=0,337$), uzak metastaz ($p=0,921$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,736$) ve sağ kalım ($p=0,593$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Uzak metastaz tiroidin papiller karsinomlarında sağ kalımı tek başına etkileyen en önemli prognostik parametrelerdendir. Çeşitli çalışmalarda, başlangıçta uzak metastaz saptanan papiller karsinomu olgularında prognozun kötü olduğu ve hastalığa bağlı mortalitede önemli olduğu sonucuna varılmıştır (143,144). Diferansiye tiroid karsinomları ile yapılan bir çalışmada özellikle folliküler karsinomlarda en sık akciğere, ikinci sıklıkta kemiğe metastaz tespit edilmiştir. Tanı sırasında uzak metastaz saptanan olgularda mortalite oranı 7 kat yüksek bulunmuştur (145). Çalışmamızda 93 olgunun 7'sinde (%7,5) uzak metastaz saptanmış olup bunların 5'i hayatını kaybetmiştir. Uzak metastaz yapan 7 hastanın 6'sında (%85,7) akciğer metastazı, 1'inde (%14,3) kemik metastazı izlenmiştir. Uzak metastaz ile sağ kalım arasındaki ilişki literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda olgulara immunhistokimyasal yöntemle, hücre döngüsünde etkili olan siklin D1 ve p27 ekspresyonunu araştırdık. Hücre döngüsüne kısaca bakacak olursak hücre G0 fazında iken aktif, fosforile olmamış RB (retinoblastom) içerir. Bu evrede RB, E2F'yi bağlayarak hücre çoğalmasını önler. Siklin D1, kromozom 11q13 de lokalize olup kontrol noktasının aşılıp, siklusun S fazına girişini düzenler. Siklin D1, mutajenik gelişme faktörleri ve büyüme faktörü reseptörleri ile aktive edilerek SBK 2, 4 ve 5 ile kompleks oluşturur ve bu komplekslerden siklin D1-SBK4 kompleksi, RB proteinini fosforile ederek inhibisyona uğratar. Rb fosforillenince E2F transkripsiyon faktörünü bırakır ve hücre S fazına girer. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu, G1 fazının süresini kısaltarak hücresel proliferasyon hızını arttırır. p27KIP1 sessiz hücrelerde, siklin D-SBK4 ile kompleks halinde bulunup, inhibitör etkiye sahiptir. Hücrelere mitojenik bir uyarı geldiğinde siklin D-SBK4 kompleksinin miktarı giderek artar ve p27KIP1' in seviyesini geçerek onun inhibitör etkisine engel olur ve G1 fazından S fazına geçilir.

Birçok tümörde siklin D1 ve tümör oluşumu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Meme invaziv duktal karsinomunda, seröz over tümörlerinde, özafagus skuamöz hücreli karsinomunda ve larinks skuamöz hücreli karsinomunda siklin D1 aşırı ekspresyonu görülmüştür. Cheng ve arkadaşları invaziv duktal karsinom olgularında siklin D1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu savunmuşlardır (146). Umekita ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada invaziv duktal karsinom tanısı almış 173 kadın olgunun ortalama 86 aylık takibinde östrojen reseptörü negatif meme kanserli olgularda siklin D1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (147). Wang ve arkadaşları 60 over seröz karsinomunu inceledikleri çalışmalarında siklin D1 ekspresyonunu yüksek nükleer derece ve düşük sağ kalım ile ilişkili bulmuşlardır (148). Itami ve arkadaşları yaptıkları çalışmada özofagus skuamöz hücreli karsinomlarında yüksek siklin D1 ekspresyonu izlenmiş ve siklin D1'in belirgin prognostik parametre olduğunu saptamışlardır (149). Zhang ve arkadaşları larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında yüksek siklin D1 ekspresyonu izlemiş ve siklin D1'in kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (150).

Tiroid tümörlerinde siklin D1 ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Normal tiroid folikül epitel hücreleri siklin D1 eksprese etmez. Siklin D1 malign tümörlerde özellikle de tiroidin papiller karsinomunda benign tümörlere göre daha fazla eksprese

edilmektedir (7). Khoo ve arkadaşları 125 papiller tiroid karsinomu olgusuyla yaptıkları çalışmada siklin D1 artışı, p27 azalışını lenf nodülü metastazıyla ilişkili bulmuşlardır (72). Lee ve arkadaşları da benzer şekilde siklin D1 ekspresyonunu lenf nodülü metastazıyla ilişkili bulmuşlardır (8). Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada agresif gidişli tiroid karsinomlarında daha yüksek oranlarda siklin D1 ekspresyonu saptadıklarını belirtmişlerdir (151). Lantsov ve arkadaşları 5 mm'den küçük papiller mikrokarsinomlarda siklin D1 düzeylerini düşük bulmuş, siklin D1 düzeyleri ile tümör çapı ve lenf nodülü metastazını ilişkili bulmuşlardır (152). Zhang ve arkadaşları da siklin D1 düzeyleri ile lenf nodülü metastazı arasında ilişki saptamışlardır (153).

Literatürde bu makalelere zıt olarak siklin D1'in prognostik öneminin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Melck ve arkadaşları siklin D1'in diferansiye tiroid karsinomlarını benign tiroid tümörlerinden ayırt etmede yardımcı olduğunu, ancak kötü prognozla ilişkisini saptayamadıklarını belirtmişlerdir (154). Yine yapılan bir çalışmada siklin D1'in benign ve malign tiroid lezyonlarını ayırt etmede faydalı olduğu ancak prognostik bir öneminin olmadığını savunmuşlardır (155). Zhang ve arkadaşları da siklin D1'in benign ve malign tiroid tümörlerini ayırmada yardımcı olduğunu, fakat siklin D1 ekspresyonunun lenf nodülü metastazı ile ilişkisini bulamadıklarını belirtmişlerdir (156).

Çalışmamızda siklin D1 boyanması ile tümör çapı ($p=0,681$), tiroid kapsül invazyonu ($p=0,157$), tiroid dışı yayım ($p=0,301$), lenfovasküler invazyon ($p=0,233$) ve lenf nodülü metastazı ($p=0,144$) gibi prognostik faktörler ile ilişkisi saptanamamıştır.

Olgularımız arasında lenf nodülü metastazı yapan 14 olgumuzun 1'i (%7,1) siklin D1 negatif, 7'si (%50) fokal güçlü pozitif, 6'sı (%42,9) diffüz güçlü pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerler lenf nodülü metastazı yapmayanlara göre hafif yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır ($p=0,144$).

Olgularımız arasında nüks eden 3 olgunun 3'ünde de (%100) siklin D1 diffüz güçlü pozitif; uzak metastaz yapan 7 olgunun 6'sında (%85,7) diffüz güçlü pozitif, 1'inde (%14,3) fokal güçlü pozitif; hayatını kaybeden 5 olgunun 4'ünde (%80) siklin D1 diffüz güçlü pozitif, 1'inde (%20) fokal güçlü pozitif bulunmuştur. İstatistiksel

olarak siklin D1 ile nüks ($p=0,250$), uzak metastaz ($p=0,078$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,069$) ve sağ kalım ($p=0,229$) arasında anlamlılık saptanmamıştır. Bu da nüks ve/veya uzak metastaz yapmayan hastalarda da siklin D1 ekspresyonunun yüksek olmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda siklin D1'in tümörlerin hemen hemen hepsinde pozitif, tümör dışı alanlarda ise negatif olması, siklin D1'in benign-malign lezyon ayrımında bize destek olabileceğini, fakat prognozu öngörmede yardımcı olamayacağını düşündürmüştür. Ayrıca olgularımız arasında nüks ve/veya uzak metastaz yapan, hayatını kaybeden hasta sayısı az olduğu için de anlamlılık saptayamamış olabileceğimizi düşünüyoruz. Bunun için daha geniş serilerde araştırmaya ihtiyaç vardır.

p27 hücre siklusunda inhibitör etkili olup, çeşitli çalışmalarda p27 ekspresyonunun tümörlerin yaklaşık %50'sinde azaldığı veya kaybolduğu bulunmuş ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (150, 157, 158).

Son yıllarda tiroid tümörlerinde de p27 ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. p27 normal tiroid follikül epitel hücrelerinde pozitifdir. Birçok çalışmada tiroid tümörlerinde p27 ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur. Tallini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada follikül epitel hücrelerinden köken alan 90 tiroid kanserli olgu diferansiyasyonlarına göre; grup 1: tiroidin papiller karsinomu, minimal invaziv folliküler karsinom; grup 2: az diferansiye karsinom, tiroidin papiller karsinomu, yüksek silendirik hücreli varyant; grup 3: anaplastik karsinom olmak üzere 3 gruba ayrılmış; p27 ve ki67 ekspresyonu değerlendirmişlerdir. Düşük p27 ve yüksek ki67 düşük sağ kalım oranı ile ilişkili bulmuşlardır (9). Resnick ve arkadaşları benign ve malign tiroid tümörlerinden oluşan çalışmalarında, 87 olguda p27 ve ki67 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Tüm tiroid tümörlerinde çevre normal tiroid dokusuna göre düşük p27 ekspresyonu saptamışlardır. Aynı çalışmada az diferansiye tiroid karsinomlarında p27 ekspresyonu en düşük seviyede bulunmuştur. Papiller karsinomlarda folliküler karsinoma göre p27 kaybı daha belirgin saptanmıştır. Tiroidin papiller karsinomu folliküler varyantta klasik varyanta göre daha yüksek p27 ekspresyonu izlemişlerdir (10). Erickson ve arkadaşları papiller hiperplazi içeren Graves hastalığının tiroidin papiller karsinomuyla ayrımının bazen zor olabileceğini belirtmiş ve papiller hiperplazi içeren Graves hastalığı ve tiroidin papiller karsinomu olgularını değerlendirmişlerdir. Graves hastalığında p27 ekspresyonunu daha yüksek

bulmuş ve p27'nin benign ve malign proliferasyonların ayrımında faydalı olabileceğini savunmuşlardır (159). Khoo ve arkadaşları 125 papiller tiroid karsinomu olgusunda p27 ekspresyonunu inceledikleri çalışmada siklin D1 artışı ve p27 kaybını lenf nodülü metastazıyla ilişkili bulmuşlardır (72). Khoo ve arkadaşları yaptıkları diğer bir çalışmada papiller mikrokarsinom olgularında p27 kaybının uzak metastaz ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (160). Yine p27 ekspresyonunu inceleyen diğer bir çalışmada, yüksek risk grubunda siklin D1 ekspresyonunun yüksek olduğunu fakat prognostik önemini saptayamadıklarını belirtmişlerdir, ancak p27 kaybı ile lenf nodülü metastazı ve kötü prognozun ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (161).

Literatürde bu çalışmalardan farklı olarak p27'nin prognostik öneminin olmadığını gösteren makaleler de mevcuttur. Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada siklin D1 ekspresyonunun lenf nodülü metastazı ile ilişkisini anlamlı bulduklarını, fakat p27 ve p57 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkisini bulamadıklarını belirtmişlerdir (8). Park ve arkadaşları çalışmalarında, tiroidin papiller karsinomu olgularında siklin D1 artışı ve p27 kaybı görmüşler, fakat bu belirleyicilerin benign ve malign tümör ayrımında Galektin-3, HBME-1 ve sitokeratin 19 kadar sensitif ve spesifik olmadığını vurgulamışlardır (162).

Ayrıca tiroid tümörlerindeki prognostik parametreler ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Tallini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada p27 tümör çapı ve tiroid dışı yayım ile ilişkili bulunmuştur fakat bunların bağımsız faktörler olmadığı söylenmektedir (9).

Bizim çalışmamızda p27 boyanması istatistiksel olarak p27 boyanma derecesi ve p27 kaybı olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda p27 boyanma derecesi ile tümör çapı ($p=0,864$), multifokalite ($p=0,407$), tiroid kapsül invazyonu ($p=0,930$), tiroid dışı yayım ($p=0,866$), lenfovasküler invazyon ($p=0,356$), lenf nodülü metastazı ($p=0,591$), nüks ($p=0,537$) uzak metastaz ($p=0,714$), hastalıksız sağ kalım ($p=0,670$) ve sağ kalım ($p=0,651$) arasındaki ilişkilerde anlamlılık saptanamamıştır.

Çalışmamızda p27 kaybı değerlendirildiğinde ise, p27 kaybı ile tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon gibi bazı prognostik faktörler ve sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda tümör çapı 4 cm'den büyük 10 olgu bulunmaktadır. Bu 10 olgudan 8'inde (%80) p27 kaybı izlenmiş ve literatür ile uyumlu olarak p27 kaybı ile tümör çapı arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,042$). Çalışmamızda histolojik varyantlarla p27 kaybı karşılaştırıldığında 48 klasik varyant olgusunun 30'unda (%62,5) p27 kaybı gözlenirken, 33 foliküler varyant olgusunun 11'inde (%33,3) p27 kaybı izlenmiştir. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da folliküler varyantta klasik varyanta göre daha yüksek p27 ekspresyonu izlenmiş, fakat istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Tiroid kapsül invazyonu gösteren 25 olgunun 17'sinde (%68,0) p27 kaybı izlenmiş, tiroid kapsül invazyonu ile p27 kaybı istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,030$). Lenfovasküler invazyon ile p27 kaybı değerlendirildiğinde ise lenfovasküler invazyon gösteren 22 olgunun 15'inde (%68,2) p27 kaybı izlenmiş olup, lenfovasküler invazyon ile p27 kaybı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,044$). Çalışmamızda lenf nodülü metastazı yapan 14 olgunun 6'sında (%42,9) p27 kaybı mevcut olup, p27 kaybı ile lenf nodülü metastazı ilişkisizdir ($p=0,592$). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak p27 kaybı tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu ve lenfovasküler invazyon gibi prognostik parametreler ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda uzak metastaz yapan 7 hastanın 7'sinde (%100) de p27 kaybı görülmüş olup, p27 kaybı ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır ($p=0,06$). p27 kaybı ile hastalıksız sağ kalım değerlendirildiğinde ise literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,030$). Hayatını kaybeden 5 olgunun 5'inde de (%100) p27 kaybı izlenmiş olup, p27 kaybı ile sağ kalım arasındaki ilişkide literatür ile uyumlu bir şekilde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p=0,026$).

Çalışmamızda p27 boyanma derecesi değerlendirilirken tümör hücrelerinin %30'undan fazlasının boyanması diffüz pozitif olarak kabul edilmiştir. Tümör hücrelerinin %10'undan azının boyanması ise p27 kaybı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak p27 kaybı ile bazı prognostik faktörler, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım ilişkili bulunmuştur. Ancak p27

boyanma derecesi ile bu ilişkiler anlamsız bulunmuştur. p27 boyanma derecesi ve p27 kaybı arasındaki istatistiksel farklılığı olgularımızın çoğunda tümör hücrelerinin %10-30'u arası boyanma olmasından dolayı olduğunu düşünüyoruz.

Tiroidin papiller karsinomu olgularında, prognozu öngörmeye önemli olabilecek histolojik parametreleri ve bazı belirleyicileri araştırmak için yapılan bu çalışmada literatüre ışık tutacağını düşündüğümüz sonuçlar elde edilmiştir. İyi prognozlu olduğu bilinen tiroidin papiller karsinomunda siklin D1'in prognozu öngörmekten çok benign-malign lezyon ayrımında faydalı olabileceğini, bu belirleyiciyi bu yönden rutin pratiğimizde de kullanabileceğimizi düşünüyoruz. p27 kaybının ise aynı şekilde benign-malign lezyon ayrımında yararlı olabileceğini, bunun yanı sıra prognozu öngörmeye de yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak geniş serilerde yapılacak olan, ileri teknikleri de içeren çalışmalara olan ihtiyaç halen devam etmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 2000 ve 2005 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tiroidin papiller karsinomu tanısı alan 93 olgu alındı.
- 93 olgunun tamamında (%100) nükleus irileşmesi, nükleer membran düzensizliği ve çentiklenme görülmüştür. Berraklaşma ise 93 olgunun 81'inde (%87,1) dikkati çekmiştir. 93 olgunun 88'inde (%94,6) nükleol belirginliği, 29'unda (%31,2) psödoinklüzyon, 22'sinde (%23,7) psammom cisimciği izlenmiştir.
- 93 olgunun tamamı günümüze kadar izlenmiş olup ortalama izlem süresi 133,2 aydır (en az 3 ay, en fazla 176 ay). 3 ay izlenen olgu operasyon sonrası 3.ayda hayatını kaybetmiştir.
- Olguların ortalama yaşı 46,3; median yaş ise 49 (Min: 9, max:73) olarak saptanmıştır. Olguların yaş dağılımı incelendiğinde 28'inin (%30,1) 45 yaş altı, 65'inin (%69,9) 45 yaş ve üstünde olduğu görülmüştür. Yaş ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmada olguların yaşları 60 yaşa göre incelendiğinde ise olguların 76'sı (%81,7) 60 yaş altı, 17'si (%18,3) ise 60 yaş ve üzerindedir. İstatistik 60 yaşa göre değerlendirildiğinde, yaş ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.
- Olguların 78'i (%83,9) kadın, 15'i (%16,1) erkektir. Çalışmada erkek cinsiyet ile uzak metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$). Cinsiyet ile hastalıksız sağ kalım arasındaki ilişki güçlü olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir ($p=0,05$).
- 93 olgudan 48 (%51,6) olgu klasik varyant, 33 (%35,5) olgu folliküler varyant, 3 (%3,2) olgu onkositik varyant, 2 olgu (%2,2) makrofolliküler varyant, 2 olgu (%2,2) diffüz sklerozan varyant, 2 olgu (%2,2) solid varyant, 2 olgu (%2,2) warthin benzeri varyant, 1 olgu, (%1,1) yüksek silendirik hücreli varyanttır.

- Olguların 83'ünde (%89,2) tümör çapı 4 cm ve altında, 10'unda (%10,8) ise 4 cm'nin üstünde saptanmıştır. Tümör çapı ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamaz iken, çap ile sağ kalım arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır ($p=0,029$).
- Multifokalite ile uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.
- İstatistiksel olarak tümör çevresi kapsül varlığı ile uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.
- Tümör kapsül invazyonu ile uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- 64 kapsülsüz olgunun 49'unda (%52,7) tiroid dokusuna doğru infiltratif patern gözlenmiş olup, infiltratif patern ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasında ilişki saptanamamıştır.
- Tiroid kapsül invazyonu ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p=0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.
- Tiroid dışı yayım ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p<0,001$) ilişkileri anlamlı bulunmuştur.
- Lenfovasküler invazyon ile uzak metastaz ($p<0,001$), hastalıksız sağ kalım ($p<0,001$) ve sağ kalım ($p=0,001$) arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır.
- Lenf nodülü metastazı ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilememiştir.
- Tümör dışı alanlara bakıldığında olguların 49'unda (%52,7) foliküler nodüler hastalık, 19'unda (%20,4) lenfositik tiroidit, 3'ünde (%3,2) ise Hashimoto tiroiditi izlenmiştir. 22 (%23,7) olguda ise tiroidin diğer alanlarının olağan görünümde olduğu görülmüştür. Tümör dışı alanlar ile uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasında ilişki bulunamamıştır.
- Uzak metastaz ile sağ kalım arasındaki anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).
- Çalışmamızda 93 olgunun 3'ünde (%3,2) nüks izlenmiş, nüks eden bu 3 olgunun biri uzak metastaz yapıp hayatını kaybetmiştir, biri hem nüks etmiş hem uzak metastaz yapmıştır, biri ise sadece nüks etmiş halen yaşamaktadır. 93 olgunun 7'sinde (%7,5) uzak metastaz saptanmış olup bunların 5'i

hayatını kaybetmiştir. Metastaz yapan 7 hastanın 6'sında (%85,7) akciğer metastazı, 1'inde (%14,3) kemik metastazı izlenmiştir.

- Olgularımızda beş yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %94,6'dır.
- 93 olgunun 2'sinde (%2,1) siklin D1 negatif, 16'sında (%17,2) diffüz veya soluk pozitif, 35'inde (%37,6) fokal güçlü pozitif, 40'ında (%43) diffüz güçlü pozitif olarak bulunmuştur.
- Siklin D1 boyanması ile tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu, tiroid dışı yayım, lenfovasküler invazyon ve lenf nodülü metastazı arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir.
- Olgularımız arasında nüks eden 3 olgunun 3 (%100)'ünde de siklin D1 diffüz güçlü pozitif; uzak metastaz yapan 7 olgunun 6 (%85,7)'sında diffüz güçlü pozitif, 1 (%14,3)'inde fokal güçlü pozitif; hayatını kaybeden 5 olgunun 4 (%80)'ünde siklin D1 diffüz güçlü pozitif, 1 (%20)'inde fokal güçlü pozitif bulunmuştur. İstatistiksel olarak siklin D1 ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.
- p27 boyanması istatistiksel olarak p27 boyanma derecesi ve p27 kaybı olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. p27 boyanma derecesi ile tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu, tiroid dışı yayım, lenfovasküler invazyon ve lenf nodülü metastazı arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak p27 kaybı ile tümör çapı, tiroid kapsül invazyonu ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki anlamlı olarak saptanmıştır. p27 kaybı ile tiroid dışı yayım ve lenf nodülü metastazı arasındaki ilişki ise anlamsız olarak değerlendirilmiştir.
- p27 boyanma derecesi ile nüks, uzak metastaz, hastalıksız sağ kalım ve sağ kalım arasındaki ilişki anlamsız olarak saptanır iken, p27 kaybı ile hastalıksız sağ kalım ($p=0,030$) ve sağ kalım ($p=0,026$) arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak p27 kaybı ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.
- Çalışmamızda siklin D1'in tümörlerin hemen hemen hepsinde pozitif, tümör dışı alanlarda ise negatif olması, siklin D1'in benign-malign lezyon ayırıcı tanısında bize destek olabileceğini, fakat bu belirleyicinin prognozu öngörmede yardımcı olamayacağını düşündürmüştür. p27 kaybının ise aynı şekilde benign-malign lezyon ayırıcı tanısında yararlı olabileceğini, bunun yanı sıra prognozu öngörmede de yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Ronald A. DeLellis, Ricardo V. Lloyd, Philipp U. Heltz, Charis Eng. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Tumours of the Thyroid and Parathyroid, IARC Press Lyon, 2004; 2: 49-134
2. Carcangiu ML¹, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 1989 :1041-9
3. Ostrowski ML¹, Merino MJ. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid. Am J Surg Pathol. 1996 :964-74.
4. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. Cancer. 1998 :740-53.
5. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior. Hum Pathol. 2013 :320-8.
6. Albores-Saavedra J. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 8 cases. Am J Surg Pathol. 2010
7. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2008 :359-72
8. Lee SH, Lee JK, Jin SM, Lee KC, Sohn JH, Chae SW, Kim DH. Expression of cell-cycle regulators (cyclin D1, cyclin E, p27kip1, p57kip2) in papillary thyroid carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. :332-7.
9. Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A, Zeltermann D, Viale G, Bosari S, Carcangiu ML. Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. Am J Surg Pathol. 1999 :678-85.
10. Resnick MB, Schacter P, Finkelstein Y, Kellner Y, Cohen O. Immunohistochemical analysis of p27/kip1 expression in thyroid carcinoma. Mod Pathol. 1998:735-9.
11. Dragutinović VV, Tatić SB, Nikolić-Mandić S, Savin S, Cvejić D, Dunderović D, Gajić M, Paunović I. Matrix metalloproteinase-9 and the Cu/Zn ratio as ancillary diagnostic tools in distinguishing between the classical and follicular variants of papillary thyroid carcinoma. Biol Trace Elem Res. 2012 :29-33
12. Wang N, Jiang R, Yang JY, Tang C, Yang L, Xu M, Jiang QF, Liu ZM. Expression of TGF- β 1, SNAI1 and MMP-9 is associated with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. J Mol Histol. 2014 :391-9.
13. Stewart BW, Kleihues P World Cancer Report. IARC Press: Lyon. 2003
14. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L, Yoshimoto Y, Jin F, Wingren G, Rosaria Galanti M, Hardell L, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Braga C, Franceschi S. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. Cancer Causes Control. 1999 :143-55.

15. Surveillance Epidemiology and End Results. Cancer Statistic Reviews, 1973-2011
16. Mosso L, Campusano C, González H, Domínguez JM, Salman P, Suazo V, Solar A, Cerda J. From macro to micro thyroid carcinoma: records of a clinical hospital from 1991 to 2010. *Rev Med Chil.* 2013 ;442-8
17. Tanriover O, Comunoglu N, Eren B, Comunoglu C, Turkmen N, Dogan M, Gündogmus UN. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev.* 2011 (4):308-12
18. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995 (3):259-77
19. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer.* 2002 ;543-9.
20. Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss, *Modern Surgical Pathology*, 2003 :1659-1781
21. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res.* 1995 (3):259-77
22. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer.* 1977 (1):215-22.
23. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987 ;79(1):1-12.
24. Rubén Harach H. Familial nonmedullary thyroid neoplasia. *Endocr Pathol.* 2001 Summer;12(2):97-112.
25. Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study relation to iodine prophylaxis *Endocr Pathol.* 2002;13(3):175-81.
26. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol.* 2002 (2):141-6.
27. Hemminki K, Li X. Familial risk of cancer by site and histopathology. *Int J Cancer.* 2003 ;103(1):105-9.
28. Kuratomi Y, Kumamoto Y, Sakai Y, Komiyama S. Carotid body tumor associated with differentiated thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251 Suppl 1:S91-4.
29. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006 Dec 15;94(8):662-9.
30. Santoro M, Chiappetta G, Cerrato A, Salvatore D, Zhang L, Manzo G, Picone A, Portella G, Santelli G, Vecchio G, Fusco A. Development of thyroid papillary carcinomas secondary to tissue-specific expression of the RET/PTC1 oncogene in transgenic mice. *Oncogene.* 1996 ;12(8):1821-6.
31. Bongarzone I¹, Butti MG, Coronelli S, Borrello MG, Santoro M, Mondellini P, Pilotti S, Fusco A, Della Porta G, Pierotti MA. Frequent activation of ret protooncogene by fusion with a new activating gene in papillary thyroid carcinomas. *Cancer Res.* 1994 ;54(11):2979-85

32. Rabes HM¹, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, Klugbauer S. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-choybyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000 (3):1093-103.
33. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007 (7):742-62.
34. Nikiforova MN¹, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 (5):2318-26.
35. Zhu Z¹, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. 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):71-7.
36. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. 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):1454-7
37. Sahin M¹, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang XL, Hay ID, Zhao Y, Goellner JR, Sebo TJ, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPARgamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 :463-8.
38. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, Sano T. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol.* 2003;199(1):58-67.
39. Donghi R¹, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della Porta G, Pierotti MA. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *J Clin Invest.* 1993 (4):1753-60.
40. Dahia PL, Marsh DJ, Zheng Z, Zedenius J, Komminoth P, Frisk T, Wallin G, Parsons R, Longy M, Larsson C, Eng C. Somatic deletions and mutations in the Cowden disease gene, PTEN, in sporadic thyroid tumors. *Cancer Res.* 1997 ;57(21):4710-3.
41. Mazzaferri EL¹, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ;88(4):1433-41.
42. Elisei R¹, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ;89(1):163-8.
43. Ali S.Z., Cibas E.S., The Bethesda System or Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria and Explanatory Notes
44. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, Layfield LJ, Ljung BM, Pitman MB, et al The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008; 5:6

45. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute fine needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(6):425-37
46. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998 ;4(1):223-8.
47. Santoro M¹, Carlomagno F, Hay ID, Herrmann MA, Grieco M, Melillo R, Pierotti MA, Bongarzone I, Della Porta G, Berger N, et al. Ret oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest*. 1992 ;89(5):1517-22
48. Bongarzone I¹, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P, Pacini F, Basolo F, Pinchera A, Pilotti S, Pierotti MA. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 ;81(5):2006-9.
49. Fenton CL¹, Lukes Y, Nicholson D, Dinuer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 ;85(3):1170-5.
50. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, Suárez HG. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*. 1997;15(11):1263-73.
51. Rabes HM¹, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, Klugbauer S. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res*. 2000 ;6(3):1093-103.
52. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998 ;4(1):223-8.
53. Musholt TJ¹, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GF, Klempnauer J. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2000 ;128(6):984-93.
54. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986 ;319(6056):743-8.
55. Radice P¹, Sozzi G, Miozzo M, De Benedetti V, Cariani T, Bongarzone I, Spurr NK, Pierotti MA, Della Porta G. The human tropomyosin gene involved in the generation of the TRK oncogene maps to chromosome 1q31. *Oncogene*. 1991 ;6(11):2145-8.
56. Greco A, Pierotti MA, Bongarzone I, Pagliardini S, Lanzi C, Della Porta G. TRK-T1 is a novel oncogene formed by the fusion of TPR and TRK genes in human papillary thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1992 ;7(2):237-42.
57. Greco A, Mariani C, Miranda C, Lupas A, Pagliardini S, Pomati M, Pierotti MA. The DNA rearrangement that generates the TRK-T3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has a potential coiled-coil domain. *Mol Cell Biol*. 1995 ;15(11):6118-27.
58. Beimfohr C, Klugbauer S, Demidchik EP, Lengfelder E, Rabes HM. NTRK1 re-arrangement in papillary thyroid carcinomas of children after the Chernobyl reactor accident. *Int J Cancer*. 1999 ;80(6):842-7.

59. Ezzat S¹, Zheng L, Kolenda J, Safarian A, Freeman JL, Asa SL. Prevalence of activating ras mutations in morphologically characterized thyroid nodules. *Thyroid*. 1996 ;6(5):409-16.
60. Hara H, Fulton N, Yashiro T, Ito K, DeGroot LJ, Kaplan EL. N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 1994 ;116(6):1010-6.
61. Kebebew E¹, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibru D, Bastian B, Griffin A. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 ;246(3):466-70; discussion 470-1.
62. Xu B¹, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, Sano T. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol*. 2003 ;199(1):58-67.
63. Vickery ALJr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M 1985. Papillary carcinoma . *Semin Diagn Pathol* 2:90-100
64. Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of the thyroid gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer control* 2000, Vol 7. No.3.
65. Scognamiglio T¹, Hyjek E, Kao J, Chen YT. 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(5):700-8.
66. de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology*. 2005 ;47(4):391-401.
67. Rorive S¹, Eddafali B, Fernandez S, Decaestecker C, André S, Kaltner H, Kuwabara I, Liu FT, Gabius HJ, Kiss R, Salmon I. Changes in galectin-7 and cytokeratin-19 expression during the progression of malignancy in thyroid tumors: diagnostic and biological implications. *Mod Pathol*. 2002 ;15(12):1294-301.
68. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori*. 2003 ;89(5):517-9. Review.
69. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005 ;18(1):48-57.
70. Liu FT¹, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta*. 2002 ;1572(2-3):263-73.
71. Wu KL, Huang EY, Jhu EW, Huang YH, Su WH, Chuang PC, Yang KD. Overexpression of galectin-3 enhances migration of colon cancer cells related to activation of the K-Ras-Raf-Erk1/2 pathway. *J Gastroenterol*. 2013 ;48(3):350-9.
72. Khoo ML¹, Beasley NJ, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 ;87(4):1814-8.
73. Timler D, Tazbir J, Matejkowska M, Gosek A, Czyz W, Brzeziński J. Expression of proteins: D1 cyclin and Ki-67 in papillary thyroid carcinomas. *Folia Histochem Cytobiol*. 2001;39 Suppl 2:201-2.

74. Khoo ML, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ;87(4):1810-3.
75. Khoo ML, Freeman JL, Witterick IJ, Irish JC, Rotstein LE, Gullane PJ, Asa SL. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ;128(3):253-7.
76. Maeta H, Ohgi S, Terada T. Protein expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinase 1 and 2 in papillary thyroid carcinomas. *Virchows Arch.* 2001 ;438(2):121-8.
77. Buerge D¹, Weber T, Maurer GD, Mudduluru G, Medved F, Leupold JH, Brauckhoff M, Post S, Dralle H, Allgayer H. Urokinase receptor, MMP-1 and MMP-9 are markers to differentiate prognosis, adenoma and carcinoma in thyroid malignancies. *Int J Cancer.* 2009 15;125(4):894-901
78. Zidan J¹, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer.* 2003 -1;97(5):1181-5.
79. Lloyd RV¹, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Harach HR, Kakudo K, LiVolsi VA, Rosai J, Sebo TJ, Sobrinho-Simoes M, Wenig BM, Lae ME. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004 ;28(10):1336-40.
80. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol.* 1991 ;22(12):1195-205.
81. Fadda G, Fiorino MC, Mulè A, LiVolsi VA. Macrofollicular encapsulated variant of papillary thyroid carcinoma as a potential pitfall in histologic and cytologic diagnosis. A report of three cases. *Acta Cytol.* 2002 ;46(3):555-9.
82. Berho M¹, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol.* 1997 ;28(1):47-53.
83. Hill JH, Werkhaven JA, DeMay RM. Hurthle cell variant of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988 ;98(4):338-41
84. Apel RL, Asa SL, LiVolsi VA. Papillary Hürthle cell carcinoma with lymphocytic stroma. "Warthin-like tumor" of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 1995 ;19(7):810-4.
85. Ludvíková M¹, Ryska A, Korabecná M, Rydlová M, Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: a distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology.* 2001 ;39(1):17-24.
86. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1984 ;8(3):187-92.
87. Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. Clear cell change in primary thyroid tumors. A study of 38 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985 ;9(10):705-22.
88. Khanafshar E, Lloyd RV. The spectrum of papillary thyroid carcinoma variants. *Adv Anat Pathol.* 2011 ;18(1):90-7

89. Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011 ;24(5):739-49.
90. Levy RA, Hui VW, Sood R, Fish S, Markowitz AJ, Wong RJ, Guillem JG. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP. *Fam Cancer.* 2014 ;13(4):547-51
91. Na KY, Kim HS, Sung JY, Park WS, Kim YW. Papillary Carcinoma of the Thyroid Gland with Nodular Fasciitis-like Stroma. *Korean J Pathol.* 2013 ;47(2):167-71
92. Albores-Saavedra J¹, Gorraez de la Mora T, de la Torre-Rendon F, Gould E. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* 1990 ;21(11):1151-5.
93. Fink A¹, Tomlinson G, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol.* 1996 ;9(8):816-20.
94. Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 ;3(3):240-8.
95. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer.* 1992;29A(1):44-51.
96. Cho JS, Yoon JH, Park MH, Shin SH, Jegal YJ, Lee JS, Kim HK. Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups. *J Korean Surg Soc.* 2012 ;83(5):259-66
97. Jukkola A¹, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocr Relat Cancer.* 2004 ;11(3):571-9.
98. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J.* 2012 30;59(6):457-64. Epub 2012 Mar 8.
99. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, Shah JP, Singh B, Ghossein RA. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006 15;106(6):1286-95
100. Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol.* 2010 ;17(2):386-91
101. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2005
102. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 ;126(3):309-12
103. Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr Relat Cancer.* 1999 ;6(1):109-15.

104. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 ;114(6):1050-7
105. Powers PA¹, Dinauer CA, Tuttle RM, Francis GL. The MACIS score predicts the clinical course of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 ;17(3):339-43.
106. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979 ;15(8):1033-41.
107. Cady B. Risk group analysis for differentiated thyroid carcinoma. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.*, Randolph GW, ed., Saunders Publishing: Philadelphia, pp 219-225
108. Mazzaferri EL, Young RL. *Am J Med*. 1981 Mar;70(3):511-8. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients.
109. Kumar W, Abbas A, Fausto N *Pathologic Basis of Disease* 8th edition
110. Donnellan R, Chetty R, Cyclin D1 and Human Neoplasia *J Clin Pathol : Mol Pathol* 1998;51,1-7
111. Sherr C.J, Roberts J.M, CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes and Development*, 1999; 13,
112. Lloyd RV¹, Erickson LA, Jin L, Kulig E, Qian X, Cheville JC, Scheithauer BW. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol*. 1999 ;154(2):313-23.
113. Bartek J, Lukas J. Mammalian G1 and S phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr OpinBiol* 13;738:2001
114. Cady B. Risk group analysis for differentiated thyroid carcinoma. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.*, Randolph GW, ed., Saunders Publishing: Philadelphia, pp 219-225
115. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005 ;115(4):661-7.
116. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg*. 2012;36(6):1274-8.
117. Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, De Stefano M, De Antoni E. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol*. 2004 ;88(4):217-22.
118. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005 ;115(4):661-7.
119. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. 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):3553-62.

120. Voralu K, Norsa'adah B, Naing NN, Biswal BM. Prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *Singapore Med J*. 2006 ;47(8):688-92.
121. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2269.
122. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam AK, Wan KY. Classical and follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study on clinicopathologic features and long-term outcome. *World J Surg*. 2006
123. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*. 2003 1;97(5):1181-5.
124. Qu N, Zhang L, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Shen Q, Wang Y, Li DS. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer*. 2014 4;14:914.
125. Kim KJ, Kim SM, Lee YS, Chung WY, Chang HS, Park CS. Prognostic significance of tumor multifocality in papillary thyroid carcinoma and its relationship with primary tumor size: a retrospective study of 2,309 consecutive patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 ;22(1):125-31
126. Riss JC, Peyrottes I, Chamorey E, Haudebourg J, Sudaka A, Benisvy D, Marcy PY, Nao EE, Demard F, Vallicioni J, Poissonnet G, Dassonville O, Santini J, Bozec A. Prognostic impact of tumour multifocality in thyroid papillary microcarcinoma based on a series of 160 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012 Aug;129(4):175-8.
127. Ito Y, Hirokawa M, Uruno T, Kihara M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Miyauchi A. Biological behavior and prognosis of encapsulated papillary carcinoma of the thyroid: experience of a Japanese hospital for thyroid care. *World J Surg*. 2008 ;32(8):1789-94.
128. Moreno A, Rodriguez JM, Sola J, Soria T, Parrilla P. Encapsulated papillary neoplasm of the thyroid: retrospective clinicopathological study with long term follow up. *Eur J Surg*. 1996 ;162(3):177-80.
129. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Significance of tumor capsular invasion in well-differentiated thyroid carcinomas. *Am Surg*. 2007 ;73(5):484-91.
130. Rivera M, Tuttle RM, Patel S, Shaha A, Shah JP, Ghossein RA. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). *Thyroid*. 2009 ;19(2):119-27.
131. Mai KT, Perkins DG, Yazdi HM, Commons AS, Thomas J, Meban S. Infiltrating papillary thyroid carcinoma: review of 134 cases of papillary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1998 ;122(2):166-71.
132. Rodríguez-Cuevas S, Labastida-Almendaro S, Cortés-Arroyo H, López-Garza J, Barroso-Bravo S. Multifactorial analysis of survival and recurrences in differentiated thyroid cancer. Comparative evaluation of usefulness of AGES, MACIS, and risk group scores in Mexican population. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 ;21(1):79-86.
133. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006 ;30(5):780-6.

134. Moritani S. Impact of invasive extranodal extension on the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014 ;24(12):1779-83.
135. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 ;97(5):418-28. Erratum in: *Am J Med* 1995 Feb;98(2):215.
136. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. 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):3553-62.
137. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva Endocrinol*. 2008 ;33(1):1-5
138. Kim HG, Kim EK, Han KH, Kim H, Kwak JY. Pathologic spectrum of lymphocytic infiltration and recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Yonsei Med J*. 2014 ;55(4):879-85.
139. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital*. 2003 ;55(3):365-72.
140. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg*. 2008 ;195(3):292-7;
141. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg*. 1990 ;14(3):437-40;
142. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: an Institutional Experience. *Endocr Pathol*. 2014 Oct 21.
143. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):730-8.
144. Wada N, Hasegawa S, Masudo Y, Hirakawa S, Matsuzu K, Suganuma N, Nakayama H, Rino Y, Imada T. Clinical outcome by AMES risk definition in Japanese differentiated thyroid carcinoma patients. *Asian J Surg*. 2007 ;30(2):102-7.
145. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. 2006 ;106(3):524-31.
146. Cheng CW, Liu YF, Yu JC, Wang HW, Ding SL, Hsiung CN, Hsu HM, Shieh JC, Wu PE, Shen CY. Prognostic significance of cyclin D1, β catenin, and MTA1 in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012 ;19(13):4129-39.
147. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Overexpression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2002 ;20;98(3):415-8.
148. Wang H, Wang H, Makki MS, Wen J, Dai Y, Shi Q, Liu Q, Zhou X, Wang J. Overexpression of β -catenin and cyclinD1 predicts a poor prognosis in ovarian serous carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 ;7(1):264-71.

149. Itami A, Shimada Y, Watanabe G, Imamura M. Prognostic value of p27(Kip1) and CyclinD1 expression in esophageal cancer. *Oncology*. 1999 ;57(4):311-7.
150. Zhang L, Xu Y, Ge Y, Yu Y, Yu L. [Expression of p27 protein and cyclinD1 in laryngeal carcinoma]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002 ;16(12):646-7.
151. Wang S, Lloyd RV, Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan NA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. *Mod Pathol*. 2000 ;13(8):882-7.
152. Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, Namba H, Ito M, Abrosimov A, Lushnikov E, Sekine I, Yamashita Sh. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005 ;47(3):248-56.
153. Zhang J, Gill AJ, Issacs JD, Atmore B, Johns A, Delbridge LW, Lai R, McMullen TP. The Wnt/ β -catenin pathway drives increased cyclin D1 levels in lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Hum Pathol*. 2012 ;43(7):1044-50.
154. Melck A, Masoudi H, Griffith OL, Rajput A, Wilkins G, Bugis S, Jones SJ, Wiseman SM. Cell cycle regulators show diagnostic and prognostic utility for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 ;14(12):3403-11.
155. Brzezińska E, Cyniak-Magierska A, Sporny S, Pastuszek-Lewandoska D, Lewiński A. Assessment of cyclin D1 gene expression as a prognostic factor in benign and malignant thyroid lesions. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 ;28(4):341-50.
156. Zhang J, Gill AJ, Issacs JD, Atmore B, Johns A, Delbridge LW, Lai R, McMullen TP. The Wnt/ β -catenin pathway drives increased cyclin D1 levels in lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Hum Pathol*. 2012 ;43(7):1044-50.
157. Lloyd RV, Erickson LA, Jin L, Kulig E, Qian X, Cheville JC, Scheithauer BW. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am J Pathol*. 1999 ;154(2):313-23.
158. Chiarle R, Pagano M, Inghirami G. The cyclin dependent kinase inhibitor p27 and its prognostic role in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2001;3(2):91-4.
159. Erickson LA, Yousef OM, Jin L, Lohse CM, Pankratz VS, Lloyd RV. p27kip1 expression distinguishes papillary hyperplasia in Graves' disease from papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2000 ;13(9):1014-9.
160. Khoo ML, Freeman JL, Witterick IJ, Irish JC, Rotstein LE, Gullane PJ, Asa SL. Underexpression of p27/Kip in thyroid papillary microcarcinomas with gross metastatic disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Mar;128(3):253-7.
161. Pesutić-Pisac V, Punda A, Glunčić I, Bedeković V, Pranić-Kragić A, Kunac N. Cyclin D1 and p27 expression as prognostic factor in papillary carcinoma of thyroid: association with clinicopathological parameters. *Croat Med J*. 2008 ;49(5):643-9.
162. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park do J, Jang HC, Park SH, Cho BY, Park SY. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclinD1 and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci*. 2007 ;22(4):621-8.

