

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
EZRİN, MOESİN, SURVİVİN, ICAM-1, NCAM EKSPRESYONUNUN
TANISAL YARARI İLE TÜMÖR İNVAZYONU VE METASTAZIYLA
İLİŞKİSİ

DR. SÜMEYYE KOZACIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2014

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
EZRİN, MOESİN, SURVİVİN, ICAM-1, NCAM EKSPRESYONUNUN
TANISAL YARARI İLE TÜMÖR İNVAZYONU VE METASTAZIYLA
İLİŞKİSİ**

DR. SÜMEYYE KOZACIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. OSMAN YILMAZ

KONYA - 2014

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 131518009 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren, bana yol gösteren başta Patoloji A.B.D. Başkanı ve tez hocam Prof. Dr. Osman Yılmaz olmak üzere bölüm hocalarım Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Hatice Toy, Yrd. Doç. Dr. Hasan Esen, Yrd. Doç. Dr. Pembe Oltulu ve Yrd. Doç. Dr. Sıddıka Fındık'a,

İstatistiki deđerlendirmeler için Dr. Adnan Karaibrahimođlu'na,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerimize, teknisyenlerimize ve personelimize,

Hayatımın her anında ilgi, destek ve şefkatlerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem, babam, eşim ve hayat kaynağım biricik oğlum Emir'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sümeyye Kozacıoğlu

ÖZET

Tiroid Papiller Karsinomunda İmmunohistokimyasal Ezrin, Moesin, Survivin, ICAM-1, NCAM Ekspresyonunun Tanısal Yararı İle Tümör İnvazyonu Ve Metastazıyla İlişkisi

Endokrin sistemin en sık görülen malignitesi olan tiroid kanserlerinin en yaygın formu papiller tiroid karsinomudur (PTK). Son yıllarda ülkemizde ve tüm dünyada insidansında belirgin artış izlenen PTK'unun prognozunu etkileyen klinik ve patolojik özellikler pek çok çalışmada bildirilmektedir. Bunun yanı sıra bazı olgularda tanı gücü hala devam etmektedir. Ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM birçok malignitenin tanısında ve prognozunda yardımcı olan ve olma potansiyeline sahip rutinde kullanılmayan belirteçlerdir. Çalışmamızda bu belirteçlerin PTK tanısındaki yararı ve prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmada 43 adet PTK olgusu ilk aşamada yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, makroskopik tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yönünden incelenmiştir. Daha sonra her olguya immunohistokimyasal olarak Ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM antikorları uygulanmış ve boyanma yaygınlıkları değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar birbiri ile karşılaştırılıp immunohistokimyasal verilerin prognostik verilerle arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır.

Sonuç olarak papiller tiroid karsinomunda immunohistokimyasal olarak ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM ekspresyonları ile bunların tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon, tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazını içeren prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirildiğinde tüm belirteçlerin tümör tanısında istatistiksel olarak anlamlı ekspresyon gösterdiği bulunmuştur. Ancak survivin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki korelasyon ve ICAM-1 ekspresyonu ile kapsül invazyonu arasındaki korelasyon dışında prognozla herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, ezrin, moesin, survivin, ICAM-1, NCAM

SUMMARY

Diagnostic Utility Of Immunohistochemical Ezrin, Moesin, Survivin, ICAM-1, NCAM Expression In Thyroid Papillary Carcinoma And Correlation With Tumour Invasion And Metastasis

Papillary thyroid carcinoma(PTC) is the most common form of thyroid cancer which is the most frequent endocrine malignancy. In recent years, a significance increase was seen in the incidence of papillary thyroid carcinoma in our country and around the world. And in many studies, several clinical and pathological features related to prognosis have been reported. Also diagnostic difficulties are still continue in some cases. Ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM are supporter markers for diagnosis and prognosis of many malignancies but not used in routine. In our study, diagnostic utilities of this markers in PTC and their relationship with prognostic factors were researched.

In this study, 43 cases diagnosed as PTC previously havebeen examined in terms of age, sex, histological subtype, macroscopic tumor size, number of tumoral focus, lymphovascular invasion, thyroidal capsular invasion and lymph node metastasis. Then, immunohistochemical Ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM antibodies applied to slides of each case and staining intensity was evaluated.

Results have been compared with each other and relationship between immunohistochemical datas with prognostic parameters are evaluated statistically.

Consequently, when the immunohistochemical expression of Ezrin, moesin, survivin, ICAM-1, NCAM in PTC and their relationship between prognostic factors containing macroscopic tumor size, number of tumoral focus, lymphovascular invasion, thyroidal capsular invasion and lymph node metastasis were evaluated, all of this markers were found to show statistically significant expression in the diagnosis. But there was no relation between prognostic parameters and immunohistochemical expression, except the correlation of survivin expression with lymph node metastasis and ICAM-1 expression with capsular invasion.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, ezrin, moesin, survivin, ICAM-1, NCAM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid	3
2.1.1. Tiroid Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Embriyolojisi	4
2.1.3. Tiroid Histolojisi	5
2.2. Tiroid Tümörleri	6
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	7
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez	8
2.2.3. Genetik	9
2.2.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi	11
2.3. Papiller Tiroid Karsinomu	12
2.3.1. Sitopatoloji	13
2.3.2. Histopatoloji	13
2.3.3. Histopatolojik Varyantlar	14
2.3.4. Evreleme ve Prognostik Faktörler	19
2.4. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler	23
2.4.1. Ezrin ve Moesin	23
2.4.2. Survivin	24

2.4.3. ICAM-1	25
2.4.4. NCAM	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Olgu Seçimi.....	26
3.2. Histopatolojik İnceleme	26
3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme.....	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Genel Bulgular	28
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	29
4.2.1. Ezrin Ekspresyonu	29
4.2.2. Moesin Ekspresyonu	31
4.2.3. Survivin Ekspresyonu.....	33
4.2.4. ICAM-1 Ekspresyonu.....	35
4.2.5. NCAM Ekspresyonu	37
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Tiroid tümörlerinin DSÖ'ye göre sınıflandırılması (2004)	7
Tablo 2: DSÖ'ye göre papiller tiroid karsinomunun alt tipleri	14
Tablo 3: Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM sınıflaması (AJCC-2002)	20
Tablo 4: Evreleme (Foliküler ve Papiller karsinom için)(AJCC).....	20
Tablo 5: Evreleme (Meduller karsinom için)	21
Tablo 6: Tümöral ve nontümöral alanlarda ezrin boyanma yaygınlığı.....	29
Tablo 7 a,b,c,d,e: Ezrin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı	30
Tablo 8: Tümöral ve nontümöral alanlarda moesin boyanma yaygınlığı	31
Tablo 9 a,b,c,d,e: Moesin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı	32
Tablo 10: Tümöral ve nontümöral alanlarda survivin boyanma yaygınlığı.....	33
Tablo 11 a,b,c,d,e: Survivin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı.....	34
Tablo 12: Tümöral ve nontümöral alanlarda ICAM-1 boyanma yaygınlığı	35
Tablo 13 a,b,c,d,e: ICAM-1 boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı.....	36
Tablo 14: Tümöral ve nontümöral alanlarda NCAM boyanma yaygınlığı.....	37
Tablo 15 a,b,c,d,e: NCAM boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi	3
Şekil 2: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi	5
Şekil 3: Olguların histolojik alt türlere göre oransal dağılımı	28

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) ezrin ekspresyonu	29
Resim 2: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal ezrin ekspresyonunun olmaması	29
Resim 3: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) moesin ekspresyonu.....	31
Resim 4: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal moesin ekspresyonunun olmaması	31
Resim 5: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) survivin ekspresyonu	33
Resim 6: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal survivin ekspresyonunun olmaması	33
Resim 7: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) ICAM-1 ekspresyonu.....	35
Resim 8: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal ICAM-1 ekspresyonunun olmaması	35
Resim 9: Tümör dokusunda immunohistokimyasal NCAM ekspresyonunun olmaması ...	37
Resim 10: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal 3(+) NCAM ekspresyonu	37

SİMGELER ve KISALTMALAR

AGES	: Age, grade, extent, size
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AMES	: Age, metastasis, enlargement, size
DAMES	: DNA ploidy, age, metastasis, enlargement, size
DNA	: Deoksiribonukleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERM	: Ezrin-radiksin-moesin
FTK	: Folliküler tiroid karsinomu
H&E	: Hematoksilen eozin
IAP	: İnhibitör apopitoz protein
ICAM-1	: İnterselüler adhezyon molekül-1
IUAC	: International Union Against Cancer
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İHK	: İmmunohistokimyasal
KT	: Kemoterapi
MACIS	: Distant Metastasis, age, completeness of resection, local invasion, size
MEN	: Multipl endokrin neoplazi
NCAM	: Nöral hücre adhezyon molekülü
PTC	: Papillarythyroid carcinoma
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAI	: Radyoaktif iyot
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör-lenf nodu-metastaz
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Benign tiroid tümörleri yaygın olmasına karşın kanserleri göreceli olarak daha az görülürler. Endokrin sistemin en sık malignitesi olan tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin yaklaşık %1'ini teşkil eder (1). Papiller tiroid karsinomu ise tiroid kanserinin en yaygın formudur ve epitelyal tiroid malignitelerinin yaklaşık %80'ini oluşturur (2,3).

Tiroid kanserlerinin insidansı son zamanlarda artma eğilimindedir. Bu durum küçük tümörlerin tespitindeki gelişmelerle veya bilinen ya da bilinmeyen herhangi bir risk faktörüne maruz kalma oranının artmasıyla açıklanabilir. Tiroid kanseri gelişiminde çevresel risk faktörleri (örn: yaş, cinsiyet, radyasyon) ve genetik faktörler gibi çok sayıda faktör bildirilmiştir (4).

Tiroid nodüllerinin ve papiller tiroid kanserinin tanısındaki “vazgeçilmez standart” rutin hematoksilen-eozin boyaması kullanılarak yapılan patolojik değerlendirmedir (5). Papiller tiroid karsinomunun tanı kriterleri uzun yıllar önce tanımlanmış olmasına rağmen bazı vakalarda tanı konulması tiroid patolojisinde tecrübeli kişiler tarafından bile zor olabilmektedir. Nitekim böyle olgulardaki tanı sorunlarından kaçınmak için immunohistokimyasal ve moleküler yöntemler araştırılmıştır (6,7). Galektin 3, sitokeratin 19 ve HBME-1 gibi çeşitli immunohistokimyasal belirteçlerin tartışmalı tiroid nodüllerinin ayırımında yardımcı olabileceği söylenmiştir (8). Bununla birlikte hala bu gibi tanısal problemleri aşabilecek bir immunohistokimyasal panel hakkında bir fikir birliği söz konusu değildir (5).

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) tiroid karsinomlarını skorlarken hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tiroid dışı yayılım ve uzak metastazı dikkate almışlardır. Bazı otörler ek olarak tümör büyüklüğünü de kullanmışlardır (1, 9). Tiroid kanserinde ilk basamak tedavi cerrahi ve eğer endike ise buna ek olarak radyoaktif iyot tedavisidir. Fakat ne yazık ki metastatik tiroid karsinomlarının %30'u başlangıçta dahi radyoaktif iyoda dirençlidir (10). Tümörün progresyonunun ve tedaviye vereceği yanıtın tahmin edilebilmesi için, histopatolojik ve klinik bulgular dışında çeşitli belirleyiciler kullanılabilir. Ki-67, p53, cyclin D1 belirlenimciiler arasındadır (9-11). Ayrıca survivin, Her2, ICAM-1, NCAM, ezrin, moesin ve e-cadherin gibi belirleyicilerin tümör progresyonu ve uzak metastaz üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar da mevcuttur (4, 5, 10, 12, 13, 14).

ERM (ezrin-radiksin-moesin) proteinlerinden Ezrin ilk olarak barsak mikrovillus hücre iskeletinin izolasyonunda küçük bir bileşik olarak tarif edilmiştir (15). ERM familyası, birbiri ile yakından ilişkili 3 proteinden oluşur: Ezrin, Radiksin, Moesin (16). ERM proteinleri, plazma membran proteinleri ve aktin hücre iskeleti arasında çapraz bir bağlanma sağlar (17, 18). Birçok kanser çeşidinde ezrin ve moesin ekspresyonu gösterilmiştir ve bunların çoğunda yüksek ekspresyonun kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir (19, 20, 21, 22, 23, 24). Literatürde tiroid papiller karsinomunda ezrin ve moesin ekspresyonunu değerlendiren yalnızca iki adet yayın bulunmaktadır (12, 25).

İnterselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) adhezyon moleküllerinin immunoglobulin süper ailesine ait olan bir transmembran glikoprotein reseptörüdür. Normalde lökositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin yüzeyinde bulunurlar (26). ICAM-1'in de çeşitli insan kanserlerinde artmış ekspresyon gösterdiği bulunmuştur (örn: meme, akciğer, kolorektal, pankreas, renal ve tiroid) (27, 28).

Bir embriyolojik adhezyon molekülü ve hücre membran proteini olan nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM-CD56) nöroendokrin hücre gelişimini, migrasyonunu ve diferansiasyonunu düzenler. Aynı zamanda hücre-hücre ve hücre-matriks adhezyonuna, kontakt inhibisyona ve doku morfogenezine aracılık eder (29, 30). CD56 kaybının kolonik ve pankreatik karsinomlarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

Survivin, apoptoz inhibitörleri (IAP) gen ailesine mensup 16,5 kDa'lık intraselüler bir proteindir. Embriyonik ve fetal dokularda yoğun biçimde eksprese olan survivin diferansiasyonunu tamamlamış çoğu erişkin dokuda eksprese olmamaktadır (32). Normal dokulardaki sınırlı ekspresyonunun aksine akciğer (33), meme (34), kolon (35), mide (36), özefagus (37), pankreas (38), mesane (39), uterus (40), over (41), büyük hücreli non-Hodgkin lenfoma (42), lösemiler (43), nöroblastom (44), melanom (45), melanom dışı deri kanserlerini (46) kapsayan bir dizimalignitede survivinin aşırı ekspresyonu saptanmaktadır.

Bu çalışmada tiroid papiller karsinomunda immunohistokimyasal yöntemler ile ezrin, moesin, ICAM-1, NCAM, survivin ekspresyonunu değerlendirmek ve sonuçları tümör çapı, multifokalite/multisentrisite, lenfovasküler invazyon, servikal lenf nodu metastazı ve tiroid kapsül invazyonu gibi histopatolojik prognostik belirleyiciler ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

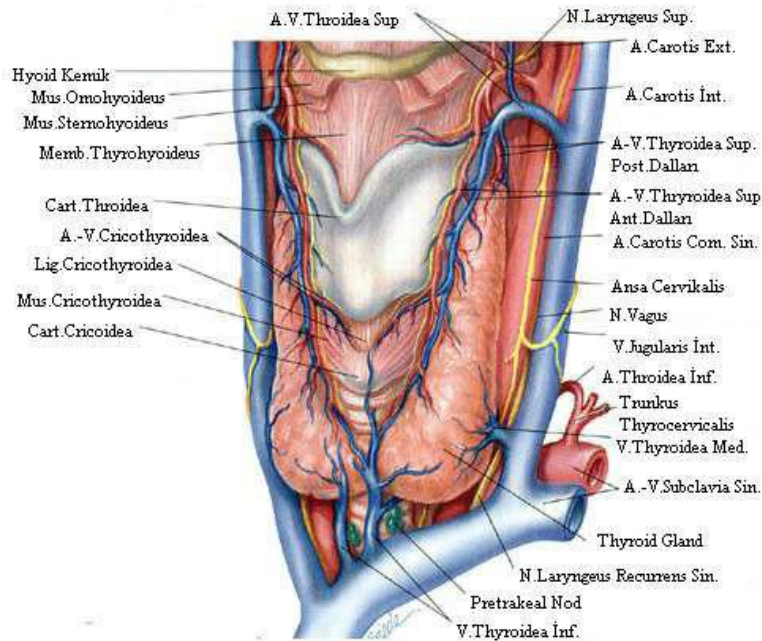
2.1. Tiroid

2.1.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid en büyük endokrin organdır (47). Tiroid bezi iki lob ve istmustan oluşur ve heriki lob yaklaşık 5 x 2,5 x 2 cm boyutlarında ve her iki tiroid lobu, istmusla beraber 15-20 gramağırlığındadır (48). İnsanların % 40'ında istmustan hyoid kemiğe lobuspyramidalis denilen bir tiroid bez dokusu uzanır (49).Yenidoğanda yaklaşık 1,5 gram olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek yetişkindeki ağırlığına ulaşır.

Vücut kitlesi arttıkça tiroidin büyüklüğünde artmaktadır. Boyutlar fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyot alınımına bağlı olarak değişiklik gösterir (50, 51).

Servikal 5. ve Torakal 1. vertebralar düzeyinde boynun ön alt kısmında, larenks ve trakeanın önünde krikoid kıkırdağın altında yerleşmiştir. Tiroid bezinin içte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül incebağ dokusu yapısındadır ve 'fibröz kapsül' adı verilir. Tiroide sıkıca yapışıktır, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, 'Lamina Pretrakealis' adı verilir ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. Lateral lobların arka yüzünde, tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında sağlı sollu ikiçift paratiroid bezleri ve tiroidin arteri olan A.thyroidea inferior ve siniri olan N.laryngeus recurrens bulunur (49, 52).



Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi (Sadler GP, Clark OH. *Thyroid and parathyroid*. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-1687.)

Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Superior ve medial ven, eksternal juguler vene dökülürken, inferior tiroid ven, brakiosefalik sisteme katılır. Zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroidin superior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür (53).

Tiroid bezi superior ve medial servikal gangliondan gelen postganglionik sempatik lifler ile n.vagus'tan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir (49).

2.1.2. Tiroid Embriyolojisi

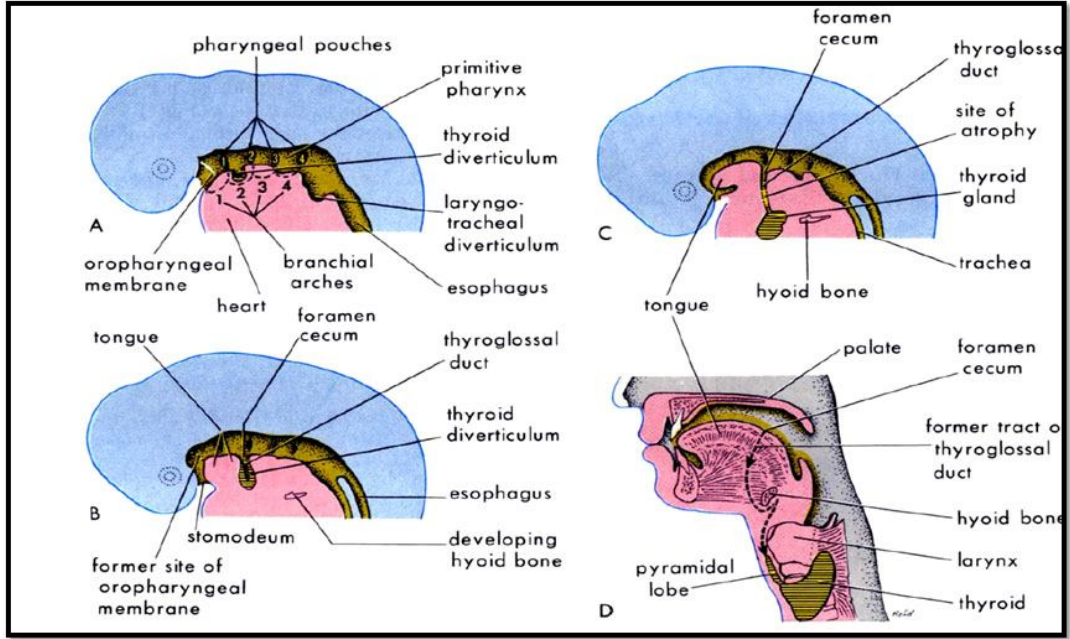
Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar (54). Fertilizasyondan sonra 24. günde, ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşması oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan, kısa sürede endoderm yaprağının kaudal yönde uzayarak oluşturduğu bir divertikülüm-tiroid divertikülümü- oluşur (55). Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve 'foramen caecum' adını alır. Embriyolojik olarak mide-barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması ile kapanırken hem öne hem de her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (56).

Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun arka bölgeleri alt paratiroidlere, ön bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da arka ve ön olarak iki kısma ayrılır. Arka kısım üst paratiroidleri, ön kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan yan komponentler katılır. Bu yan komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (56).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; aşağı ve iç bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise boyun alt kısmı ve mediastene iner (55, 57).

Tiroid aşağı doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Bir süre tiroid ve dil, tiroglossal kanal ile bağlantı kurar. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır ve erişkindeki yerine yerleşir (38, 40). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (56).

Tiroid taslağı, solid endoderm hücre kitlesinden oluşmuştur. Bu hücre topluluğu, daha sonra çevre vasküler embriyonik bağ dokusunun ilerlemesiyle epitel hücre kordonları ağına parçalanır. Onuncu haftada, kordonlar küçük hücresel gruplara bölünürler. Her bir hücre kümesinde kısa sürede bir lümen oluşur ve hücreler bu lümen etrafında tek sıra halinde düzenlenirler (54, 58).



Şekil 2: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi(Dr.S.Zahir Hussain, M.S, M.Ch., www.aarathyroidclinic.com)

Mikroskopik olarak; 9. haftada follüküller hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10. haftada küçük follüküler lümenler görülür, 11-12. haftada kolloid sekresyonu görmeye başlar, 14. haftada tiroid bezi, follüküler hücrelerle döşeli, tam gelişmiş follüküllerden oluşur ve follüküllerin lümenlerinde kolloid bulunur (54, 58).

2.1.3. Tiroid Histolojisi

Tiroid dokusu tiroid follükülleri adı verilen 20-30 milyon mikroskobik küresel cisimcikten oluşur (59). Her bir follükül apikal yüzeyleri santral ekstrasellüler kolloid ile temas eden tek sıralı follükül hücreleri ile döşelidir (60, 61). Tiroid follükül epiteli bir bazal lamina üzerine oturmaktadır. Epitel aynı anda proteinleri sentezleyen, salgılayan, emen ve sindiren bir hücrenin tüm özelliklerini taşımaktadır. Bu hücrelerin bazal kısmı kaba endoplazma retikulumundan zengindir. Çekirdek genellikle yuvarlaktır ve hücrenin merkezinde yerleşmiştir. Tepe kutup ayrı bir golgi kompleksine ve follüküler kolloidin morfolojik

özelliklerini taşıyan küçük salgı granüllerine sahiptir. Bu bölgede, 0,5-0,6 µm çapında bolca lizozom ve büyük fagozomlar bulunmaktadır. Tepe kutbun hücre zarı ortalama sayıda mikrovilluslara sahiptir. Mitokondri ve düz endoplazma retikulumu sisternaları sitoplazmaya dağılmış halde bulunur (59).

Folliküllerin ortasında yer alan kolloidin içinde tiroglobulin bulunur. Tiroglobulin iyodine bir glikoprotein olup triiodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) öncülüdür. Kolloid amorf eozinofilik görünümde ve PAS ve tiroglobulin boyaları ile gösterilebilir. Kolloid içinde değişken boyutlarda yuvarlak-oval şeffaf boşluklar sık olarak gözlenir ve bazen içlerinde kalsiyum okzalat kristalleri de yer alır (60, 61).

Bir başka hücre tipi, parafolliküler veya C hücresi, follikül epitelinin bir parçası olarak veya tiroid folliküllerinin arasında ayrı hücre kümeleri şeklinde bulunurlar. Bu hücreler esas etkisi kemik emilimini engelleyerek kan kalsiyum düzeyini düşürmek olan kalsitonin hormonunun sentez ve salıverilmesinden sorumludur (59). Parafolliküler hücrelerin rutin hematoksilen eozin (H-E) boyalı kesitlerde tanınmaları kolay değildir. Şeffaf veya soluk granüller sitoplazma ile çevredeki folliküler hücrelerden daha büyük ve ince granüler görümlü nükleusa sahip hücreler, C hücre şüphesi uyandırır. C hücrelerinin şekilleri değişkenlik gösterir, poligonal, yuvarlak veya iğsi görünümde olabilirler. C hücrelerinin ultrastrüktürel olarak en belirgin özelliği, sitoplazmadaki membrana bağlı kalsitonin depolanan elektron yoğun sekretuar granüllerin varlığıdır. Arjirofilik granülleri gösteren boyalar C hücrelerinin sitoplazmalarını belirginleştirir ancak bu hücrelerin saptanmasında en sık kullanılan ve en spesifik yöntem kalsitonin immunohistokimyasal (İHK) boyasıdır (61).

Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri gözlenebilir (61). Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid glandı, timik artıklar, tükrük bezi ve kıkırdak dokusu da bulunabilir (60, 61).

2.2. Tiroid Tümörleri

Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerden, özellikle de tiroid follikül epitelinden meydana gelir (62). Olguların %95'inden fazlası folliküler hücre kökenlidir. Tiroid tümörlerinin dört temel tipi Papiller Karsinom, Folliküler Karsinom, Medüller Karsinom ve Anaplastik (İndifferansiye) Karsinom'dur (1). Günümüzde tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında daha çok Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait olan sınıflandırma tercih edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Tiroid tümörlerinin DSÖ'ye göre sınıflandırılması (2004)

Tiroid adenomu ve ilişkili tümörler	Tiroid karsinomları
-Foliküler adenom -Hyalinize trabeküler tümör	- Papiller karsinom - Foliküler karsinom
Diğer tiroid tümörleri	- Az diferansiye karsinom - İndiferansiye (anaplastik) karsinom
- Teratom - Primer lenfoma ve plazmasitom - Ektopik timoma - Anjiosarkom - Düz kas tümörleri - Periferik sinir kılıfı tümörleri - Paragangliom - Soliter fibröz tümör - Foliküler dendritik hücreli tümör - Langerhans hücreli histiositoz - Sekonder tümörler	- Skuamöz hücreli karsinom - Mukoepidermoid karsinom - Sklerozan mukoepidermoid karsinom, eozinofili ile birlikte - Müsinöz karsinom - Meduller karsinom - Mikst meduller ve foliküler karsinom - Timus benzeri diferansiyasyon gösteren spindl hücreli tümör - Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Endokrin sistem kanserleri diğer sistem kanserlerine oranla çok sık görülmemektedir (63). Fakat tiroid kanserleri endokrin sistem kanserlerinin % 90'ını oluşturur (64). Olguların %95'ten fazlası primer ve epitelyal orijinlidir. Benign tiroid tümörleri sıktır ve kanserleri nispeten daha nadirdir. Epitelyal tümörler arasında foliküler orjinli olanlar C hücre orjinli olanlardan sayıca daha fazladır. Foliküler orjinli karsinomların çok büyük kısmında 10 yıllık sağ kalım %90'nın üzerindedir. Tiroidin primer lenfomaları sık değildir. Diğer non-epitelyal maligniteleri ise çok nadirdir (1).

Tiroid kanserlerinin insidansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde daha fazla gözlenir. DSÖ'ye göre tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülmektedir (1). Çeşitli çalışmalarda tiroid kanserlerinin insidansı yılda 100.000 kişide 0.5- 13.6 oranında olmak üzere geniş bir aralıkta saptanmıştır (64).

Primer tiroid kanseri genç ve orta yaş erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir. Ortalama görülme yaşı papiller karsinom için 40-50, foliküler ve meduller karsinom için 50 ve çok az görülen indifferansiye karsinom için ise 60'tır. Yapılan araştırmalar tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bu

durum seks hormon reseptörleri ile ilgili spesifik bir genin tiroid karsinomlarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogeneze

Tiroid tümörlerinin gelişiminde genetik yatkınlık, endojen hormonal faktörler ve çevresel risk faktörleri yer alır (62). Çevresel etkenler genotoksik ve nongenotoksik etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyoda bağlı, nongenotoksik etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimülasyonu sonucu ortaya çıkar (65).

İyonize radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Eksternal radyasyon ve I-131'e internal maruziyet, tiroid kanseri gelişimi riskini artırır (62). Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür ve genomda ön patern olmadan uçlarda tekli ya da çoklu kırılmalara yol açabilir. Bununla birlikte, DNA zedelenmelerini onarabilen hücreler, malign değişim için risk taşırlar (66). Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis, servikal tüberküloz lenfadenit ve timik büyüme gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyona bağlı olarak, olguların %9'unda uygulamadan 10 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir (67, 68, 69, 70). Ayrıca 1986 yılındaki Ukrayna'da Çernobil nükleer kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid kanser insidansının dramatik artması bunun başka bir göstergesidir (68).

Önceden var olan benign tiroid nodülü/adenomu veya multinodüler guatr, tiroid kanseri gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. Kanser gelişim riski benign tiroid hastalığı tanısı alınmasından sonraki ilk 10 yılda en yüksektir. Kanser gelişim riski bu süreyi izleyen 10 yıldan daha fazla süre boyunca da yüksek kalır. İyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %15, anaplastik karsinom tanısı alan hastaların da yaklaşık %25'inde nodüler guatr mevcuttur (62).

Tiroid fonksiyonu yetersizlikleri yani sürekli ve şiddetli TSH uyarımı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği, tiroidin hormon üretme yeteneğindeki yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH oranındaki artışa neden olarak tiroid kanseri riskini artırır. Çalışmalarda uzun süreli iyottan fakir beslenen hayvanlarda başlangıçta follüküler hiperplazi, daha sonra sırayla nodül ve adenom gelişme riskinin arttığı görülmüştür (71). Ancak papiller tiroid karsinomu iyot alımının fazla olduğu coğrafi alanlarda daha fazladır (1). Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde

diyete iyot eklemekle, folliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, ancak papiller tiroid karsinomu insidansının arttığı görülmüştür (72).

PTK kronik lenfositik tiroidit olan kişilerde daha fazla gözlenmektedir (1). Son dönemlerde Parvovirüs B19'un PTK etyolojisinde rol aldığı bildirilmektedir. Nonneoplastik tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, PTK'da yüksek oranda Parvovirüs B19 proteini saptanmıştır (73).

2.2.3. Genetik

Tiroid karsinomlarının bazı ailelerde sık olarak görülmesi bu tümörlerin patogeneğinde genetik geçişin olabileceğini düşündürmüştür (65). Genetik yatkınlığın tiroid tümörlerinin gelişimindeki rolü en iyi meduller karsinomda gösterilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık olarak % 25'i multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip 2A, MEN tip 2B ve familyal meduller karsinomdur (62).

Folliküler hücre kaynaklı tiroid tümörlerinin yaklaşık % 5'i familyaldır. Bunlar iyi tanımlanmış herediter kanser sendromları veya henüz belirlenememiş genetik mekanizmalar ile ilişkilidir. Folliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu olan hastaların birinci derece akrabalarında tiroid kanseri gelişim riski genel popülasyondan 4-10 kez daha fazladır. İlişkili olduğu bilinen genetik sendromlardan familyal adenomatöz polipoziste gözlenen tiroid kanseri sıklıkla PTK'dır. Cowden hastalığı olan kişilerde saptanan tiroid tümörleri ise folliküler adenom ve folliküler karsinomdur. Tiroid tümörleri nadiren Carney kompleksi, Werner sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve MEN1 sendromu ile birlikte izlenebilir. Ancak familyal folliküler hücre kökenli tiroid kanserlerinin çoğu kalıtsal sendromlar ile ilişkili değildir. Familyal nonmeduller tiroid kanseri olarak da bilinen bu tümörlerin çoğu PTK'dır (62).

Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. Bunlardan en iyi tanımlanan papiller ve meduller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogenleridir (67, 68, 74, 75, 76). Normalde tiroid folikül epitel hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni, tirozin kinaz reseptörünü kodlar. İki farklı mutasyon mekanizması ile foliküler ve C hücrelerde malign dönüşüme neden olur. RET'in somatik olarak yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan füzyon ürünü RET/PTC olarak bilinir (65, 67, 68, 72, 77, 78). PTK'lu olguların %33'ünde RET aktivasyonu, %17'sinde TRK protoonkogeni bulunur (81). RET/PTC rearanjmanı radyasyona bağlı gelişen tiroid kanserlerinde yaygındır (77, 80). RET protoonkogeni follikül epitel

hücrelerin aksine parafoliküler hücrelerden eksprese edilir. PTK'da RET protoonkogeninde aşırı ekspresyon görülür iken, herediter meduller karsinoma sahip bireylerin %95'inde nokta mutasyonu saptanmış, sporadik meduller karsinomların %20-30'unda da somatik mutasyon tespit edilmiştir (67, 68, 76, 77, 80).

Tiroid papiller karsinomunda görülen bir diğer mutasyon ise BRAF genindedir. BRAF mutasyonunun yaygın olanı, kodon 600'deki (V600E) valinin glutamik aside substutisyonu ile sonuçlanan exon 15'de 1799 pozisyonundaki timin→adenozin dönüşümüdür. Papiller tiroid karsinomundaki BRAF mutasyonunun sıklığı yapılan çalışmalarda çok düşük oranlardan %80'e kadar değişkenlik gösterir. Mutasyon varlığı aynı zamanda prognostik öneme sahiptir. Bununla birlikte Çernobil kazasından sonra gelişen papiller tiroid karsinomlarında BRAF mutasyonu prevalansı düşük olarak rapor edilmiştir (81).

Foliküler tümörlerde ise tümör supresor gen mutasyonu sonucu oluşan PAX8/PPAR gamma malign fenotiple ilişkilidir (82). PAX8/PPAR γ onkogeni dengeli bir translokasyon [t(2;3)(q13;p25)] sonucu oluşur. Bu translokasyon tiroid farklılaşması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olan PAX8 ve steroid/tiroid çekirdek reseptör ailesinin bir üyesi olan peroksizom proliferasyonunun aktivasyonunda rol alan reseptör gama (PPAR γ)'nın birleşimini sağlar. Bu yeniden düzenlenme ilk kez Bondeson ve ark. tarafından, folliküler adenomlu bir olguda saptanan kompleks bir translokasyon [t(2;3;6;15)] ile belirlenmiş ve daha sonra çeşitli çalışmalarla hem folliküler adenomlar hem de folliküler tiroit karsinomlarında saptanmıştır (83, 84). Ancak, PAX8/PPAR γ birleşimine neden olan bu translokasyon sonucunda etkilenen genlerin PAX8 ve PPAR γ olduğu ve birleşme sonucu yeni oluşan protein'in ekspresyonunu PAX8'in promotorunun yönettiği tanımlanmıştır (84).

Bu yeniden düzenlenme PAX8 geninin eşleşmiş bir transkripsiyon faktörünü kodlayan bir kısmı ile PPAR γ geni arasında bir birleşme nedeniyle oluşur. Bu birleşme kimerik PAX8/PPAR γ protein'inin fazla miktarda ifade edilmesi ile sonuçlanır (85). Yine de, bu birleşme sonucunda oluşan değişimin mekanizması tamamen anlaşılamamıştır. PAX8/PPAR γ yeniden düzenlenmesi, folliküler tiroit karsinomlarında % 30-35 sıklıkla ilk görülen değişimdir. Bu yeniden düzenlenme çoğu çalışmada, bazı folliküler adenomlarda % 2-13 oranında ve papiller karsinomların folliküler varyantlarının küçük bir kısmında % 1 ile 5 oranında bulunmuştur (86). Bunun yanında papiller karsinomların folliküler varyantlarında bu yeniden düzenlenmenin yüksek sıklıkla bulunduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Folliküler tiroid karsinomlarının gelişimi ile ilişkili pato-genetik

yolaklarda açıkça rol aldığı görülen PAX8/PPAR γ yeniden düzenlenmeleri ve RAS nokta mutasyonları nadiren de olsa aynı tümörlerde bulunabilir (87).

2.2.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi

Diferansiye tiroid kanserlerinde genellikle ilk belirti asemptomatik tiroid nodülüdür. Daha nadir olarak papiller kanserlerde boyun lenf nodlarına metastaz, folliküler kanserlerde uzak metastazla tanı konabilir. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes darlığı ilerlemiş tiroid kanserini düşündürür. Nodül özellikleri genellikle benign nodüllerden farklı değildir, ancak normal bir tiroid dokusunda tek nodül varlığında, çocuk veya adölesan yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden lenfadenopati, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü söz konusu olduğunda karsinomdan şüphelenmek gerekir. İlk belirti ne olursa olsun kesin tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi gereklidir. Sitoloji benign, malign ya da şüpheli olabilir. Papiller karsinomlar uzun süre tiroid bezinde kalabilir ve hastaların yarıya yakınında multisentrik lezyonlar görülebilir. Hastaların üçte birinde tanı anında nodal metastaz, %10'unda ekstratiroidal yayılım, %7.5'unda uzak metastaz görülebilir (88). Bu tümörler uzun yıllar boyunca belirgin bir semptom ya da mortaliteye yol açmadan da kalabilir (89).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla ultrasonografi (USG), İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve nükleer sintigrafi kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında İİAB en etkin tanı yöntemidir (90, 91). İİAB palpasyon ile veya USG eşliğinde yapılabilir. USG lezyonun boyutunun, solid- kistik natürünün saptanmasında ve İİAB yapılırken yol gösterici olması nedeni ile oldukça yararlıdır. Tiroid sintigrafisi nodülün sıcak veya soğuk olduğunu saptar, soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllerden daha fazladır. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, boyundaki lenf bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi amacı ile kullanılabilir (62).

Tiroid tümörlerinin tedavisinde asıl tedavi cerrahidir. Lezyonun büyüklüğü, çevre dokuya invazyonu, multifokalitesi göz önüne alınarak parsiyel tiroidektomi, istmusektomi, lobektomi, hemitiroidektomi, subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi gibi çeşitli ameliyat tipleri uygulanmaktadır (92).

Bir cm'den büyük tiroid kanserlerinde ilk tedavi total ya da totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Lobektomi 1 cm'den küçük, düşük riskli, tek odaklı, intratiroidal papiller kanserlerde boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ve klinik olarak lenf nodu tutulumu yoksa

uygulanabilir. Bunun dışında kalan tümörlerde cerrahi öncesi tanı bilinmeden lobektomi yapıldıysa tamamlayıcı tiroidektomi gerekir (93-95).

Santral boyun diseksiyonu klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodu tutulumu varlığında tedavi amaçlı olarak önerilmektedir. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan ancak tümör boyutunun 4 cm'yi aştığı durumlarda profilaktik santral boyun diseksiyonu uygulanabilir. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan papiller kanserlerde ve folliküler kanserlerin çoğunluğunda santral boyun diseksiyonuna gerek kalmamaktadır. Ancak rutin santrallenf nodu diseksiyonunun yaklaşık %20-30 vakada tümörün evresini dolayısıyla tedaviyaklaşımını değiştirdiği de akılda tutulmalıdır. Tek taraflı santral boyun diseksiyonunun 6 aylık hastaliksız yaşam süresini artırdığına dair veriler olmasına karşın başka çalışmalarda hastalık nüksünde değişikliğe yol açmadığı ve daha fazla komplikasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (93-95). Bilateral santral boyun diseksiyonunun tek taraflı santral boyun diseksiyonuna üstünlüğü gösterilemediği gibi postoperatif komplikasyonları artırdığı saptanmıştır (96). Buna karşın deneyimli ellerde profilaktik santral boyun diseksiyonunun morbiditesi düşüktür. Lateral boyun diseksiyonu biyopsiyle lenf nodu tutulumu doğrulanmış vakalarda yapılmalıdır (97).

Cerrahi tedavi sonrası diferansiye tiroid kanserlerinin iyot tutma özelliğinden yararlanılarak radyoaktif I-131 (RAI) tedavisi verilmektedir. RAI tedavisinin bakiye tiroid dokusunu yok etme, olası mikroskopik metastazları ve bilinen metastazları tedavi edici özelliği vardır. Bu nedenle bilinen metastazı olan tüm hastalarda, ekstratiroidal yayılımı olan tümörlerde, 4 cm'nin üzerindeki tümörlerde diğer risk faktörleri aranmaksızın, 1-4 cm arasındaki tümörlerde seçilmiş hastalarda önerilmektedir. Papiller mikrokarsinomlarda tek odak varsa veya multifokal olup her bir odak 1 cm'den küçükse RAI önerilmemektedir (98,99). Papiller kanser dışında kalan folliküler veya Hurthle hücreli kanserlerde RAI tedavisi hemen tüm vakalarda önerilmektedir (97).

Kemoterapi tiroid kanserlerinde sınırlı bir role sahiptir. Kötü diferansiye veya anaplastik karsinomlarda sıklıkla diğer tedavilere ek olarak uygulanır. Diferansiye tiroid karsinomlarında ayrıca tiroid hormon tedavisi de uygulanır (92).

2.3. Papiller Tiroid Karsinomu

Tiroidin folliküler hücrelerinden köken alan, nükleer özellikleri ile karakterize malign epitelyal tümördür. En sık görülen tiroid malignitesidir (1,53). İnsidansı dünya genelinde artış göstermekte olup kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat fazla görülür. Sıklıkla 20-

50 yaşlarında gözlenmektedir. Çocukluk çağında sık gözlenmemekle birlikte bu yaş grubunda en sık saptanan tiroid kanseridir(1).

2.3.1. Sitopatoloji

Sitopatolojik olarak konvansiyonel papiller karsinom aspirasyonu tipik olarak papiller doku fragmanları, tek tabakalı adalar ve üç boyutlu kümeler halinde çok sayıda hücreden oluşur. Papiller fragmanlar genellikle düzgün dış konturlu ve nükleer palizatlanma yapmış dallanan patern gösterir. Tümör hücreleri genellikle küboidaldir ancak kolumnar, poligonal, içsi ve skuamöz morfolojide de olabilir. Nükleus tipik olarak büyük ve düzensizdir. Kromatin pudramsı görünümündedir ve sıklıkla nükleer membrana komşu küçük nükleol vardır. Nükleer çentik ve sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar sıktır (1).

Foliküler varyant papiller tiroid karsinomunda ise mikrofolliküller içeren tabakalar izlenir. Bu varyantta klasik papiller karsinomdan farklı olarak nükleer değişiklikler daha az belirgindir. Nükleer irileşme ve kromatinde solukluk tipik olarak izlenir. Ancak nükleer yarıklanmalar ve intranükleer psödoinklüzyonlar daha seyrek gözlenir (100).

2.3.2. Histopatoloji

Makroskopik olarak papiller tiroid karsinomları genellikle gri-beyaz renkte sert kitlelerdir. Sınırları sıklıkla düzensizdir ve etraf tiroid dokusunu infiltre ettiği makroskopik incelemede görülebilir. Bazı tümörlerde distrofik kalsifikasyon görülebilir. Bazen tümör tama yakın kistik dejenerasyon gösterebilir. Tümör çapı birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve tümör birden fazla odakta görülebilir. Bazen papiller yapılar çıplak gözle bile görülebilir (1, 53).

Mikroskopik olarak, papiller tiroid karsinomunun belirgin özellikleri vardır. Tümör papiller ve / veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir. Ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir. Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitelile döşelidir. Papiller yapılar hemen hemen daima folliküler yapılarla birlikte dir. Folliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir (101). Diğer bir bulgu psammom cisimleridir. Psammom cisimleri yuvarlak, konsentrik

tabakalanma gösteren kalsifikasyonlardır ve kolloid içindeki psammom benzeri cisimlerden ayrılmalıdır (1).

Papiller karsinomda nükleer özellikler tanı koydurucudur. Tümör hiç papiller yapı içermese de nükleer özelliklerle papiller karsinom tanısı konulur. Bu özellikler buzlu cam görünümünde şeffaflaşmış nükleuslar, nükleer psödoinklüzyonlar ve nükleer çentiklenmelerdir. Nükleoller genellikle belirsizdir ve kalınlaşmış nükleer membrana doğru itilmişlerdir. Nükleer konturlar, çentikler ve psödoinklüzyonlarla düzensizleşmiştir. Nükleer psödoinklüzyonlar keskin sınırlı ve eozinofilik görünümde (1, 53). Nükleer çentiklenmeler en sık papiller karsinomda görülmekle birlikte Hashimoto tiroiditi, adenomatöz hiperplazi, diffüz hiperplazi ve foliküler adenomlarda da bulunabilir; bu nedenle papiller karsinom için tek başına tanısal değildir (101).

2.3.3. Histopatolojik Varyantlar

Papiller karsinomların, büyüme paternlerine, hücre tiplerine ve stromal özelliklerine göre çeşitli varyantları tanımlanmıştır. Baskın olan özelliklerine göre varyant belirlenmelidir (Tablo 2) (1, 53).

Tablo 2: DSÖ'ye göre papiller tiroid karsinomunun alt tipleri

1- Folliküler varyant
2- Makrofolliküler varyant
3- Onkositik varyant
4- Berrak hücreli varyant
5- Diffüz sklerozan varyant
6- Warthin benzeri varyant
7- Tall cell (uzun hücreli) varyant
8- Kolumnar hücreli varyant
9- Solid varyant
10- Kribriform karsinom
11- Fasiitis benzeri stroma gösteren varyant
12- Fokal insular komponent içeren varyant
13- Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinom
14- İğsi ve dev hücreli varyant
15- Papiller mikrokarsinom
16- Kombine papiller-meduller karsinom

Foliküler varyant:

Makroskopik görünümüleri enkapsüle foliküler neoplazilere benzer ve hiç gerçek bir papiller yapı bulunmaz. Tümör küçük ya da orta büyüklükteki, düzensiz şekilli folikül yapılarından oluşur. Foliküllerin içinde hipereozinofilik ve kondanse görünümde kolloid bulunabilir. Folikülleri döşeyen hücrelerin büyük şeffaf nükleusları, nükleer çentikleri ve psödoinklüzyonları vardır. İntrafoliküler devhücreler sık olarak izlenebilir. Stromal skleroz ve psammom cisimleri ise daha nadirdir. Tümörlerin yaklaşık üçte biri kapsüllüdür. Tam olarak kapsüllü olsalar dalenf nodu ve nadiren de hematojen metastazlar ortaya çıkabilir. Prognozu konvansiyonel papiller karsinomlar ile aynıdır (1, 53, 102). Diffüz veya multinodüler foliküler varyant denilen bir papiller karsinom tipi ise daha kötü prognozlu bir tümör olarak karşımıza çıkar (1, 101, 102). Bu varyantın ince iğne aspirasyonunda kohezyon göstermeyen, bazen de çok az miktarda bir folikül etrafına dizilmiş, papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerini gösteren tümöral hücreler izlenir ve aspirasyonunda intranükleer psödoinklüzyonlar daha nadir görülür (1,53).

Makrofoliküler varyant:

Nadir görülen bir varyanttır (1, 103). Lümenleri kolloid ile dolu makrofoliküllerden meydana gelir (53). Çoğu enkapsüledir. Tümör kesitinin %50'sinden fazlası makrofoliküllerden oluşur. Makrofoliküllerin çoğu hiperkromatik nükleuslu hücreler ile bazıları ise iri buzlu cam nükleuslu, groove ve psödoinklüzyon içeren hücreler ile döşelidir (1, 104, 105, 106). Nükleer pleomorfizm ve nükleer membran irregüleritesi bu varyantın önemli özellikleridir (107). Ayırıcı tanıda, noduler koloidal hiperplazi, makrofoliküler adenom, Graves hastalığı ve hiperplastik nodül gibi benign lezyonlar yer alır (105, 106, 107). Papiller karsinomun nükleer özelliklerinin izlenmediği genişlemiş foliküllerin varlığında papiller karsinom makrofoliküler varyant tanısından kaçınılmalıdır (105). Lenf nodu metastaz insidansı düşüktür (1, 103,105). Prognozu ve tedavisi klasik papiller karsinoma benzer (92). Sitolojik preparatlarda; tabakalar, küçük papiller çıkıntılar oluşturan gruplar, zeminde bol kolloid ve ince veya kalın hücre kümeleri görülür(108).

Onkositik varyant:

Onkositik papiller karsinom da makroskopik olarak diğer onkositik neoplaziler gibi kıvılcık kahverengi renktedir. Yapısal olarak papiller ya da foliküler olabilir. Papiller tümörlerde kompleks dallanan papillaları döşeyen onkositik hücreler izlenir. 'Warthin benzeri tümör' ise onkositik hücrelere yoğun kronik inflamatuvar hücrenin eşlik ettiği ve

Hashimoto tiroiditinde sık olarak ortaya çıkan bir varyanttır. Folliküler yapıdaki tümörler mikrofoliküler ya da makrofoliküler özellikte olup değişen miktarlarda kolloid içerebilirler. Genellikle iyi sınırlı ve kapsüllüdür ancak dikkatli bir inceleme ile kapsülde en azından bir miktar tümör infiltrasyonu olduğu görülür. Bazen geniş invazyon saptanır. Papiller karsinomun onkositik varyantının tanısı papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin tanınması ile konulur. Onkositik hücreler genellikle poligonal veya kolumnardır ve eozinofilik granüler bir sitoplazmaya sahiptirler(1).

Berrak Hücreli (clear cell) varyant:

Genellikle papiller olmak üzere folliküler yapıda da olabilir. Nükleer özellikleri klasik olarak papiller karsinom görünümünde olup, sitoplazmaları berrak ya da onkositik görünümde olabilir. Metastaz alanlarında tanı zorluğuna neden olabilir. Bu durumda tiroide spesifik olan tiroglobulin ve TTF-1 ile tanının desteklenmesi gerekir (1,53).

Diffüz sklerozan varyant:

Genellikle genç hastalarda görülür. Belirgin bir kitle oluşturmadan, diffüz tek lopta ya da bilateral tutulum izlenir. Yaygın psammom cisimcikleri ile stromada fibrozis ve lenfositik infiltrasyon belirgindir. Skuamöz metaplazi görülebilir. Tümör içermeyen tiroid alanlarında sıklıkla lenfositik tiroidit bulguları izlenir ve klinik olarak serolojiye otoimmün tiroidit olarak yansır. %25 olguda bölgesel lenf nodu veya akciğer metastazı görülür. Diffüz sklerozan varyant konvansiyonel tipe göre daha sık akciğer metastazı ile ilişkilidir (1, 53, 109).

Uzun hücreli (tall cell) varyant:

Daha çok ileri yaşlardaki erkeklerde görülür(92,103,104,110). Tümör hücreleri enlerinin üç katı yükseklikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalı ve papiller karsinoma özgü belirgin nükleuslara sahiptir (104,103). Nekroz, mitoz, tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon ve damar invazyonu yanı sıra lokal nüks, servikal lenf nodu metastazı, trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık görülmektedir (1, 92, 103, 110). Psammom cisimleri genellikle görülmez. (92,104). Uzun hücreli varyantın prognozu, klasik tip papiller karsinoma göre oldukça kötü olup, yüksek mortalite oranına sahiptir (92).

Kolumnar hücreli varyant:

Erken sekretuar fazda endometriuma benzer şekilde supra ve subnükleer vakuoller bulunduran, psödostratifiye kolumnar hücreler tarafından oluşturulan nadir bir tiptir.

Papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerini taşıyan hücreler azınlıkta, hiperkromatik nükleuslar çoğunluktadır. Papiller, foliküler, solid ve trabeküler paternler tüm tümörlerde değişen derecelerde bulunur. Foliküller tübüler glandlara benzeyebilir ve metastazlarda gastrointestinal sistem ya da akciğer kaynaklı tümörlerin ayırıcı tanısını gerektirirler. Kolumnar hücreli varyantta genellikle ileri lokal büyüme, ekstratiroidal yayılım ve klasik papiller karsinoma göre daha agresif bir klinik gidiş izlenir. Ancak bu tümörlerin çoğu kapsüllüdür ve metastaz riskleri kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü tümörlere göre daha azdır (1,101).

Solid varyant:

Bu tümörler tipik papiller karsinomun nükleer özelliklerini içeren solid hücre adalarından oluşur (1). Birçok papiller tiroid karsinomunda solid büyüme paterni görülebilir. Ancak solid alt tip tanısı koyabilmek için, tümörün % 50'sinden fazlasının solid büyüme paterni göstermesi gereklidir (111). Vasküler invazyon ve çevre tiroid dışına uzanım olguların yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Bu tümör radyasyona maruz kalmış çocuklarda oldukça sıktır. Eğer solid patern belirgin nükleer pleomorfizm ve tümör hücre nekrozu ile birlikte ise az differansiye karsinom düşünülmelidir (1).

Kribriform karsinom:

Bazı yazarlar tarafından farklı bir antite olarak kabul edilen kribriform karsinom, fokal papiller yapılar, kribriform yapılar, solid ve içsi alanlar ve skuamoid morullar ile karakterlidir. Tipik olarak ailevi adenomatöz polipozis koli ve Gardner sendromu olan hastalarda görülür. Sendromik olgular genellikle multifokaldır ve hastalar genellikle genç kadınlardır. Fokal olarak şeffaf nükleuslar ve nükleerçentikler izlenir ancak çoğu nükleus hiperkromatiktir. Tiroglobulin bu tümörlerde genellikle yalnızca fokal pozitiflik gösterir (1).

Fasiitis benzeri stroma ile karakterli papiller karsinom:

Papiller karsinomun fasiitis ya da fibromatozis benzeri stroma ile karakterli nadir örnekleri tanımlanmış olup, bu değişikliklerin herhangi bir kötü prognostik etkiye neden olmadığı belirtilmiştir. Bazen stromal reaksiyonun derecesi neoplastik epitelyal komponenti gölgede bırakabilir (1,53).

Fokal insuler komponent gösteren papiller karsinom:

Papiller karsinomların az bir oranında fokal insuler, solid ya da trabeküler bir komponent bulunur. Bu komponentlerdeki hücreler de konvansiyonel papiller karsinom morfolojisindedir. Bu insuler odakların klinik önemi bilinmemektedir (1).

Skumöz hücreli karsinom ya da mukoeptidermoid karsinom alanları içeren papiller karsinom:

Skumöz hücreli karsinom ile birlikte görülen papiller karsinom tipi uzun hücreli varyanttır. Bu kombine tümör skumöz metaplazi gösteren papiller karsinom ile karıştırılmamalıdır çünkü klasik papiller karsinoma göre daha agresif bir seyir izler. Papiller karsinom eozinofili ya da Hashimoto tiroiditi ile ilişkisiz bir şekilde mukoeptidermoid karsinom ile birlikte görülebilir (1).

İğsi veya dev hücreli karsinomla birlikte görülen papiller karsinom:

Papiller karsinomlarda küçük odaklar şeklinde indiferansiye komponent bulunabilir. Eğer indiferansiye ya da iğsi hücreli komponent baskın ise o zaman tümörü indiferansiye karsinom olarak adlandırmak gerekir (1).

Kombine papiller ve meduller karsinom

Papiller ve meduller karsinom komponenti nükleer özelliklere göre saptanır. Dual diferansiyasyon gösteren miks tümör veya kollizyon tümör olarak da adlandırılır. Literatürde 18 olguda tanımlanmıştır. Bu tümörler daha sıklıkla kadınlarda görülür. Yaş dağılımı 5., 6. ve 7. dekadlardır. Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte genetik mutasyonların ve ailesel geçişin varlığı gösterilmiştir (112,113). Bu tümörlerin prognozu daha agresiftir. Bu nedenle bu tanıya sahip olguların meduller tiroid karsinom komponentine göre tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir (113).

Papiller mikrokarsinom:

Bu terim tesadüfen bulunan ve çapı 1 cm'nin altında olan papiller karsinomlar için kullanılır ve bu varyant papiller karsinomun en sık rastlanan formudur. Bazı otopsi serilerinde tiroide %30'lara varan oranlarda papiller mikrokarsinom odakları yakalanır. Küçük olduğu için makroskopik incelemede genellikle gözden kaçır. Klinik olarak aşıkır olan papiller karsinom formlarının aksine, erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu

bildirilmiştir. Çocuklarda daha agresif seyrederken, erişkinlerde de bazen servikal lenf nodu metastazları ile gidebilir(1, 53).

Genellikle tiroid kapsülüne yakın, sklerozan ve kapsülsüzdür ancak kapsüllü formları da bulunur. 1 mm'den daha küçük olan tümörler genellikle foliküler paternindedir ve dezmoplastik bir yanıt oluşturmazlar ancak 2 mm ve üzerindeki daha büyük mikrokarsinomlarda belirgin dezmoplastik bir stroma bulunur. Saf papiller yapıdaki mikrokarsinomlarda çap daha büyük (5 mm ve üzeri) olma eğilimindedir. Tiroidin bu 1 cm'den daha küçük tümörleri için okkült, latent ya da küçük papiller karsinom gibi tanımlar kullanılmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tümörlerin '*papiller mikrotümör*' olarak adlandırılması önerilmekte ancak bu terminolojinin 19 yaşın altındaki hastalar ve metastaz yapmış tümörlerde kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (1, 53).

Nadiren de olsa 1 cm'nin altındaki papiller karsinomlar servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Bu metastazların p 27 kaybı ve siklin D1'in artması gibi, sık görülen papiller mikrokarsinomlardan daha farklı bir biyolojiye işaret eden özel bir immunohistokimyasal profili vardır (1, 53).

2.3.4. Evreleme ve Prognostik Faktörler

İyi diferansiye tiroid karsinomlarını evrelemek için günümüze kadar birçok sınıflama yapılmıştır. Her sistem az ya da çok kabul görmüştür. Genel kabul gören bir evreleme sistemi olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılanı TNM (Tümör-Lenf nodu-Metastaz) sınıflamasıdır. TNM evrelemesi International Union Against Cancer (IUAC) tarafından tanıtılmış, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından desteklenmiştir (114).

TNM sınıflaması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Tüm evrelendirmelerde 10 yıllık sağkalım oranları Evre I için %95, Evre II için %50-95, Evre III için %15-50 ve Evre IV için %15'dir (115).

Tablo 3: Diferansiye tiroid kanserlerinde TNM sınıflaması (AJCC-2002)

Primer Tümör (T)
TX Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0 Primer tümör yok
T1 Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 2cm ya da daha küçük olan tümör
T2 Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 2-4 cm olan tümör
T3 Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 4 cm'den büyük olan tümör
T4 Tiroid kapsülünü aşmış herhangi bir boyuttaki tümör T4a: Tümör herhangi bir boyutta ancak tümör cilt altı yumuşak dokular, larinks, trakea, özofagus ya da rekürren larinks sinirine invazyon yapmış veya da tiroid içi anaplastik tiroid karsinomu T4b: Tümör prevertebral fascia veya karotid arter ya da mediastinal damarları tümüyle tıkmış ya da tiroid dışına uzanmış anaplastik tiroid karsinomu
Bölgesel Lenf Nodları (N) (Santral kompartman, lateral servikal ve üstmediastinal)
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a İpsilateral servikal lenf nodunda metastaz var
N1b Bilateral, orta hat, kontrolateral ya da mediastinal lenf nodu metastazı var
Uzak Metastaz (M)
MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Not: Tüm histolojik tiplerin multifokal tümörleri, en büyük çap üzerinden değerlendirilir.

Tablo 4: Evreleme (Foliküler ve Papiller karsinom için)(AJCC)

Evre	45 yaş altı	45 yaş üstü
Evre 1	T1-4 veya N , Mo	T1 , No , Mo
Evre 2	T1-4 veya N,M1	T2 NoMo/ T3 No Mo
Evre 3		T4 , No , Mo/T1-4,N1,M0
Evre 4		M1 , T1-4 veya N

Tablo 5: Evreleme (Meduller karsinom için)

Evre 1	T1,N0,M0
Evre 2	T2,N0,M0 T3,N0,M0 T4,N0,M0
Evre 3	T,N1,M0
Evre 4	T,N,M1

TNM sınıflaması dışında geliştirilen skorlama sistemlerinden en bilinenleri EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer), AGES (Age, Grade, Extent, Size), AMES (Age, Metastasis, Enlargement, Size), DAMES (DNA ploidy, Age, Metastasis, Enlargement, Size), MACIS (Distant Metastasis, Age, Completeness of Resection, Local Invasion, Size), sistemidir.

EORTC, 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlamıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, meduller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör stage (Yük) ve metastatik odaklardır (116).

1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve ark. tarafından önerilen AGES sisteminde; Age (yaş), Grade, Extension (yaygınlık), Size (tümör büyüklüğü), 1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı AMES sisteminde; Yaş, Metastaz, Tiroid dışı yayılım, tümör boyutu kullanılmıştır. Pasioka ve ark. tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile DAMES biçiminde uygulanmasını önermişlerdir. TNM sınıflamasında; tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu, metastaz, AGES sistemine alternatif olarak MACIS sınıflamasında ise metastaz, yaş, rezeksiyonun yeterliliği, invazyon, tümör büyüklüğü değerlendirilmiştir (116).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Faktörler:

1. Yaş: Yaş, en önemli prognostik faktördür. PTK 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyrederek. Nüks ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nüks oranı çok daha yüksektir. Diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde nüks izlenir (117,118).

2. Cinsiyet: Kadınların erkeklere göre daha iyi prognoza sahip oldukları söylenmesine rağmen çoğu seride belirgin farklılık görülmemiştir (53).

3. Ekstratiroidal yayılım: Bu özellik prognozu belirgin olarak kötü yönde etkilemektedir(53). Makroskopik olarak tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (53,119,120,121).

4. Histopatolojik alt tipler: PTK'ların %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. Folliküler Tiroid Karsinom (FTK)'ları için genişçe invaziv FTK'ları (çevre dokulara ve damarlara yoğun invazyonları ile tanınırlar) ve hurthle hücreli, insuler ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte. FTK'ları kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir. Çoğu FTK'u vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir ve uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar (116).

5. Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (53,120).

6. Tümör Çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir orantı vardır(53). Tümör çapı 1,5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kanser spesifik mortalite 1,5 cm altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (117).

7. Kapsül ve sınırlar: Enkapsüle veya ekspansif sınırları olan tümörler, diğerlerine göre daha iyi seyirli dirler (53).

8. Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren olgularda, metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (53). Multifokalite anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (122).

9. Uzak metastaz: Önemli derecede mortalite artışı ile birlikte. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I-131 tutulumu prognostik öneme sahiptir (1,123). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vücut

taramasında diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I-131 tutan metastazlarda survival oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olanlar, direk grafide görünenler, I-131 tutmayanlar da ise prognoz kötüdür (123, 124).

10. Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar: Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (53).

11. Tümör grade ve DNA ploidi: PK için tümör grade'i hem tek değişkenli (univariate) hem de çok değişkenli (multivariate) analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğin verisine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (125).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler:

Papilla ve follikül yapılarının oranı, fibrozisin mevcut olması veya genişliği, skuamöz metaplazi ve psammom cisimlerinin varlığının prognozla ilişkisi mevcut değildir (53).

2.4. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler

2.4.1. Ezrin ve Moesin

ERM ailesi, birbiri ile yakından ilişkili 3 proteinden oluşur: ezrin, radiksin, moesin (16). ERM proteinleri, plazma membran proteinleri ve aktin hücre iskeleti arasında bir bağlanma sağlar. Bu proteinler, mikrovilluslarda, membran kırılmalarında, hücre-hücre birleşmeleri ve hücrelerin bölünmesi sırasında membranda yoğunlaşmaktadır (17, 18).

ERM proteinlerinden ezrin ilk olarak bağırsak mikrovillus hücre iskeletinin izolasyonunda küçük bir bileşik gibi tarif edilmiştir. İnsan endojen retroviral (erv-1) hücrelerinde yapılan bir çalışmada isesitovillin olarak isimlendirilen bir protein bulunmuştur. Daha sonrabu proteinin ezrin ile aynı olduğu gösterilmiştir. 1980'lerde radiksin, fare karaciğerinde adherent birleşmeleri (*adherence junction*) oluşturan bir protein olarak tanımlanmıştır. Moesin ise ilk defa sığır uterus düz kas hücrelerinde heparin bağlayıcı bir protein olarak tarif edilmiştir. Bu üç proteinin aminoasit sekansları oldukça benzerlik gösterir (%70-85) vebirlikte ERM ailesini oluştururlar(126).

Ezrin, ince bağırsakta, midede, akciğerde ve böbreklerde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunurken moesin, akciğer ve dalakta, radiksin ise karaciğer ve ince bağırsakta bulunur (127, 128). Ezrin, epitel ve mezotelyal hücrelerinde, moesin ise endotel hücrelerinde sentezlenir (18).

Ezrin, kromozom 6'da lokalizedir. ERM, N-terminal de FERM olarak isimlendirilen ve ~300 aminoasitten oluşan lipid ve membran bağlayıcı bölge, merkezde kıvrılmış formundaki α -helikal bölge ve C-terminalde ~100 aminoasitten oluşan F-aktin bağlayıcı bölge olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. FERM bölümü F1, F2, F3 olmak üzere üç alt bölgeden ibarettir(129). ERM ve membran proteinleri arasında iki tip etkileşim söz konusudur: biri adhezyon molekülleri ile direk etkileşim diğeri ise integral membran proteinleri ile indirek etkileşimdir. Ezrin, hücrelerarası adhezyon molekülü ICAM-1, ICAM-2 ile sitoplazmik bölgesini direk ya da indirek olarak bağlar (130).

Ezrin ayrıca hücre reseptörlerinden CD44 ile direkt etkileşim içindedir. CD44 normal T lenfositlerden eksprese edilen ve bu hücreler tarafından lenfoid dokuda seçilmiş bölgelere göç etmekte rol alan moleküldür. Bu molekülün aşırı ekspresyonu metastatik yayılmaya yardımcı olabilir (131). Asıl dikkat çeken özelliği ise adezyon molekülü E-Kadherin ile zıt etkileşim halinde olmasıdır. Ezrin'in over ekspresyonu, hücre yüzeyindeki E-Kadherini etkileyerek hücrelerin birbirine tutunma yeteneğini azaltır ve primer tümörden ayrılmasını ve çevre dokuya ilerlemesini kolaylaştırır (130, 132).

Moesin F-aktine bağlanır, ezrin ve radixin ile birlikte bir membran-cytoskeleton bağlayıcı protein olarak işlev görür. Moesin özellikle makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar, epitelial hücreler, nöronal hücreler ve tümör hücrelerinin bazı tiplerinde eksprese olur. Ayrıca moesinin yapısal bir proteinden reseptöre kadar dağılım gösteren farklı biyolojik fonksiyonel aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (133).

2.4.2. Survivin

Survivin, normal dokuda ekspresyonu olmayan, tümörlü dokuda eksprese edilen, apoptoz inhibitör ailesinden bir proteindir(134). Kaspaza bağımlı hücre ölümünü bloke ederken proliferasyon ve damarlanma artışına sebep olur. Survivin hücre döngüsünde G2/M fazında bol miktarda eksprese olur (135).

Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (%83,5), kolorektal kanserde (%63,5), özefajial kanserlerde (%70,6), over kanserlerinde (%86), mide kanserlerinde (%34,5), meme kanserlerinde (%70,7), nöroblastomda (%47), hepatoselüler karsinomda (%60,5), endometrial karsinomlarda (%76) survivin ekspresyonu saptanmıştır. Survivin ekspresyonu bir çok çalışmada lokal yineleme, azalmış sağkalım, RT, KT ve hormonoterapi ajanlarıyla tedavide direnç gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (33, 136).

2.4.3. ICAM-1

70-120 kDa ağırlığında aktive endotel hücrelerinde eksprese edilen Ig süper ailesinin bir üyesidir. Bunlar beyaz kan hücrelerince eksprese edilen integrinlerin hedef ligamanlarıdır ve heterofilik bağlanma yaparlar.

İCAM-1 hemopoetik hücrelerden makrofaj, monosit, aktive T ve B hücrelerinde bulunur. Non-hemopoetik yüzey hücrelerinden ise; vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, timus epitel hücreleri, fibroblast, meme karsinom hücreleri, özefagus kanseri, mide-kolon-rektumkarsinomu hücreleri, mesane karsinom hücreleri, karaciğer kanseri, renal hücreli karsinom, akciğer adenokarsinomu, mezotelyoma, uveal melanom, pankreas kanseri, tiroid papiller karsinomu, derinin skuamöz hücreli karsinomu ve keratoakantomu, baş ve boyun kanserleri epitel hücrelerinde bulunur (137).

2.4.4. NCAM

NCAM (CD56) İmmunoglobulin süper ailesinin homofilik bağlanan bir glikoproteinidir (138). Normalde NK hücreleri, aktive T hücreleri, büyük granüler lenfositler, spesifik endokrin dokular ve beyin dokusunda eksprese edilir(139).

CD56'nın hücre motilitesinin regülasyonunda da etkili olduğu bildirilmektedir. Kanser hastalarındaki tümör progresyonunda, azalmış CD56 ekspresyonunun etkisi olabileceği iddia edilmektedir (139). Kolon kanseri, pankreas kanseri ve astrositomlarda CD56 kaybı kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur (140).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2008-Nisan 2014 yılları arasında tiroid papiller karsinomu tanısı almış ve total tiroidektomi ile klinik ve radyolojik olarak metastaz düşünülen beraberinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen ve immunohistokimyasal boyama yapmaya uygun 43 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümör çapı ve odak sayısı bilgileri arşivde bulunan patoloji raporlarından elde edildi.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak histolojik tip (WHO 2004 sınıflamasına göre), tümör çevresi tiroid dokusu, damar invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı yönünden yeniden değerlendirildi.

3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal inceleme için tümörü en iyi yansıtan ve tümörle birlikte çevre tiroid dokusunu da içeren kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara immunohistokimyasal boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı.

Pozitif şarjlı lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C'de bir gece etüvde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, Bench Mark XT) boyandı. Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB Detection Kit (Katalog no: 052669806 001, LOT NO: D08647, Ventana Medical Systems, USA) kullanıldı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında ezrin için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre Ezrin Antibody (P81/80K/Cytovillin Ab-1, MS-661-P0, Thermo Scientific, USA), moesin için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre Moesin Antibody (Mouse MAb, MS-727-P1, Thermo Scientific, USA), ICAM-1 için 1/10 oranında dilue edilmiş konsantre ICAM-1 Antibody (Mouse Mab, MS-1094-S, Thermo Scientific, USA), NCAM için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre NCAM Antibody (NCAM-1 Ab-2, MS-204-

P1, Thermo Scientific, USA), survivin için 1/50 oranında dilue edilmiş konsantre Survivin Antibody (Rabbit PAb, RB-9245-P1, Thermo Scientific, USA) uygulandı.

Boyama işlemi biten lamalar sıvı deterjanlı su ile yıkandı. Daha sonra 2 defa 5'er dakika alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez 5'er dakika ksilolde bekletildi ve kapama malzemesi (Bioblock Tissue Freezing Medium, Biostain, Atom Scientific Ltd., Manchester, UK) ile kapatıldı.

İmmunoreaktivitenin Değerlendirilmesi:

Preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. Ezrin ve NCAM için sitoplazmik membranöz boyanma, ICAM-1 için apikal sitoplazmik membranöz boyanma, moesin için sitoplazmik ve/veya sitoplazmik membranöz boyanma, survivin için ise sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirme için tümöral sahada ve tümör dışı tiroid dokusunda boyanmanın en fazla olduğu alanlarda 40'lık büyütmede 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi. Yalnızca boyanma yaygınlığı dikkate alındı.

Tüm antikolar için boyanma yaygınlığı:

- (-) : %0 hiç boyanma yok
- (+) : %0-25'inde boyanma var
- (++) : %25-50'sinde boyanma var
- (+++): %50'den fazlasında boyanma var

şeklinde değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

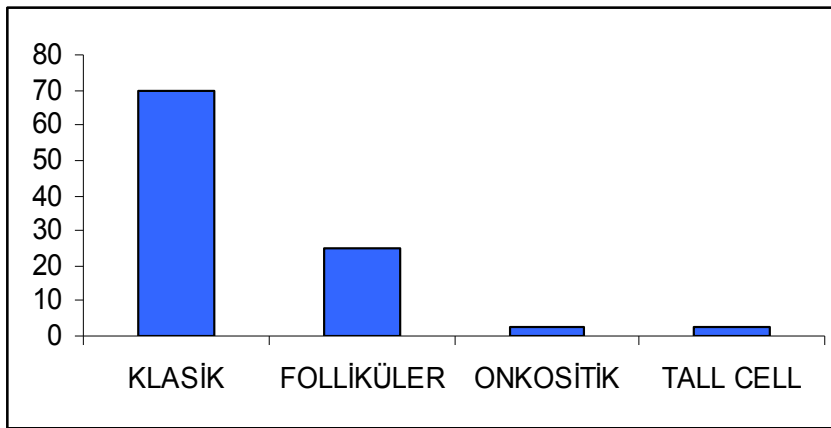
Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlandı. Sayısal değişkenler için ortalama +/- st. sapma ve medyan değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin birbirlerine göre durumlarını gösteren çapraz tablolar ve ilgili grafikler hazırlandı. Değişkenlere ait gözlem değerleri sıralı ve kesikli olduğundan parametrik olmayan istatistiksel analizler yardımıyla test edildi. Çoklu gruplara ait karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis Testi ile ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya tiroid papiller karsinomu tanısı almış 43 adet olgu dahil edildi. Olguların cinsiyetlere göre dağılımında 43 adet hastanın 30 (%70) adeti kadın iken 13 (%30) adeti erkek olarak izlendi. Ortalama tanı yaşı 43, ortanca tanı yaşı ise 44 olarak tespit edildi.

Olguların histopatolojik değerlendirilmesinde toplam 43 adet olguda en sık 30 adet olmak üzere (%70) klasik varyant izlendi. Folliküler varyant sayısı 11 (%25) iken, 1 adet (%2,5) onkositik ve 1 adet (%2,5) tall cell varyant izlendi.



Şekil 3: Olguların histolojik alt türlere göre oransal dağılımı(%)

Tümör çapları 0,4 cm ile 4,5 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 1,9 cm olarak tespit edildi. Olgular tümör çaplarına göre 3 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde 6 adet (%14) olguda tümör çapı 1 cm'nin altındaydı. 33 adet (%77) olguda tümör çapı 1-3 cm, 4 adet (%9) olguda ise 3 cm'nin üzerindedir. 26 adet olguda (%60) tek odakta tümör mevcuttu. Tümör 17 (%40) adet olguda ise multifokal olarak görülmekteydi.

Toplam 43 adet olgunun 16 (%37) sinde lenfovasküler invazyon izlenirken 27 (%63) sinde lenfovasküler invazyon görülmedi. Servikal lenf nodu metastazı 27 adet (%63) olguda mevcuttu. 16 Adet (%37) olguda ise lenf nodu metastazı izlenmedi.

Tiroid kapsül invazyonu 25 adet (%58) olguda belirgin olarak saptandı. 18 adet (%42) olguda tiroid kapsülüne invazyon görülmedi. Yalnızca 2008 yılında tanı almış olan bir olguda uzak metastaz mevcuttu. Bu yüzden istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı.

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

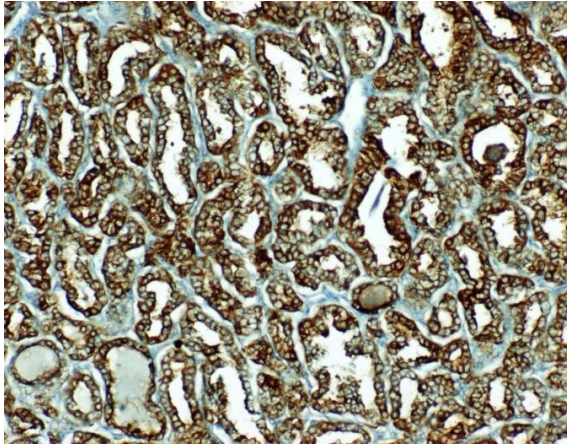
4.2.1. Ezrin Ekspresyonu

Tümöral alanda en sık 29 olguda olmak üzere 3(+) boyanma saptandı. 5 adet olguda 2(+), 6 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 3 olguda hiç boyanma görülmedi. Neoplastik olmayan komşu tiroid dokusunda ise yalnızca 4 olguda 3(+) boyanma tespit edildi. 3 olguda 2(+), 16 olguda 1(+) boyanma görüldü. 20 adet olguda herhangi bir boyanmaya rastlanmadı.

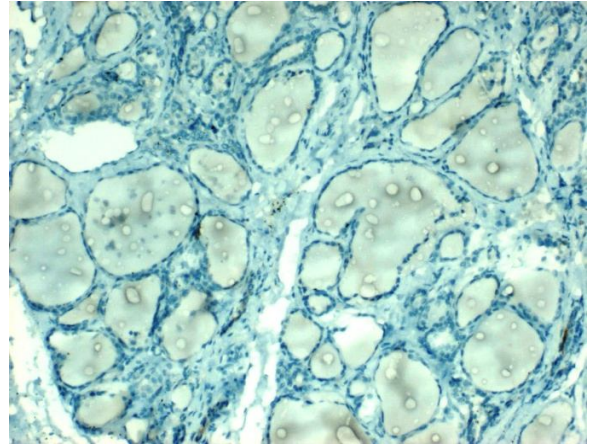
İstatistiksel olarak tümöral ve nontümöral alanlardaki ekspresyon oranları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 6).

Tablo 6: Tümöral ve nontümöral alanlarda ezrin boyanma yaygınlığı

Ezrin yaygınlık	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Tümöral sahada	3 (%7)	6 (%14)	5 (%11,6)	29 (%67,4)
Nontümöral sahada	20 (%46,5)	16 (%37,2)	3 (%7)	4 (%9,3)



Resim 1: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) ezrin ekspresyonu. (X100)



Resim 2: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal ezrin ekspresyonunun olmaması. (X100)

Tümör dokusundaki ezrin ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.873$, $p=0.193$). Yine ezrin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.311$, $p=0.856$, $p=0.159$) (Tablo 7).

Tablo 7 a,b,c,d,e: Ezrin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı

Tablo 7a: Ezrin ekspresyonu ve tümör çapı

Tümör çapı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
<1 cm	0	2	0	4
1-3 cm	2	4	3	21
>3 cm	1	0	2	4

Tablo 7b: Ezrin ekspresyonu ve tümör odak sayısı

Odak sayısı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
1	2	3	1	20
>1	1	3	4	9

Tablo 7c: Ezrin ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	1	3	3	9
Yok	2	3	2	20

Tablo 7d: Ezrin ekspresyonu ve lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	2	4	3	18
Yok	1	2	2	11

Tablo 7e: Ezrin ekspresyonu ve tiroid kapsül invazyonu

Kapsül invazyonu	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	2	1	3	19
Yok	1	5	2	10

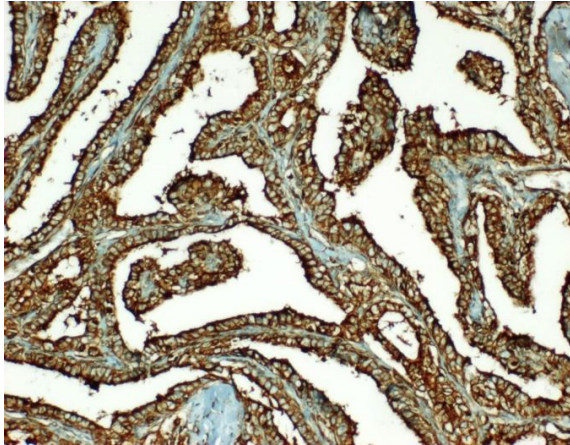
4.2.2. Moesin Ekspresyonu

İmmünohistokimyasal değerlendirmede moesin ile 43 adet olgunun 38'inde tümöral sahada 3(+), 5 olguda ise 2(+) ekspresyon gözlemlendi. Nontümöral sahada 3 olguda 3(+), 8 olguda 2(+), 16 olguda 1(+) boyanma yaygınlığı saptandı. 16 adet olguda hiç boyanma görülmedi.

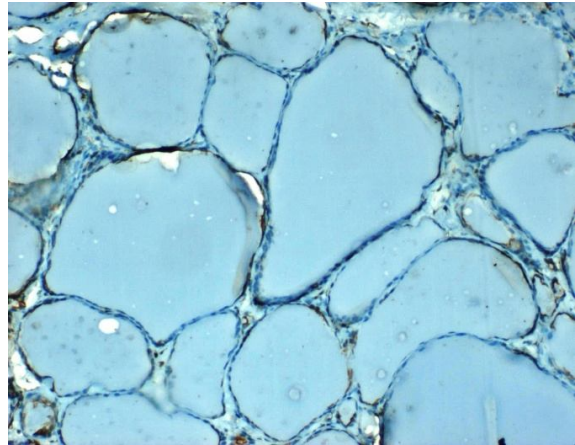
Tümöral ve nontümöral alanlardaki ekspresyon oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tümöral ve nontümöral alanlarda moesin boyanma yaygınlığı

Moesin yaygınlık	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Tümöral sahada	0 (%0)	0 (%0)	5 (%11,6)	38 (%88,4)
Nontümöral sahada	16 (%37,2)	16 (%37,2)	8 (%18,6)	3 (%7)



Resim 3: Tümör dokusunda immünohistokimyasal 3(+) moesin ekspresyonu. (X100)



Resim 4: Tümöre komşu tiroid dokusunda immünohistokimyasal moesin ekspresyonunun olmaması. (X100)

Tümör dokusundaki moesin ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.252$, $p=0.325$). Ayrıca moesin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.268$, $p=0.268$, $p=0.387$) (Tablo 9).

Tablo 9 a,b,c,d,e: Moesin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı

Tablo 9a: Moesin ekspresyonu ve tümör çapı

Tümör çapı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
<1 cm	0	0	0	6
1-3 cm	0	0	3	27
>3 cm	0	0	2	5

Tablo 9b: Moesin ekspresyonu ve tümör odak sayısı

Odak sayısı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
1	0	0	2	24
>1	0	0	3	14

Tablo 9c: Moesin ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	0	0	3	13
Yok	0	0	2	25

Tablo 9d: Moesin ekspresyonu ve lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	0	0	2	25
Yok	0	0	3	13

Tablo 9e: Moesin ekspresyonu ve tiroid kapsül invazyonu

Kapsül invazyonu	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	0	0	2	23
Yok	0	0	3	15

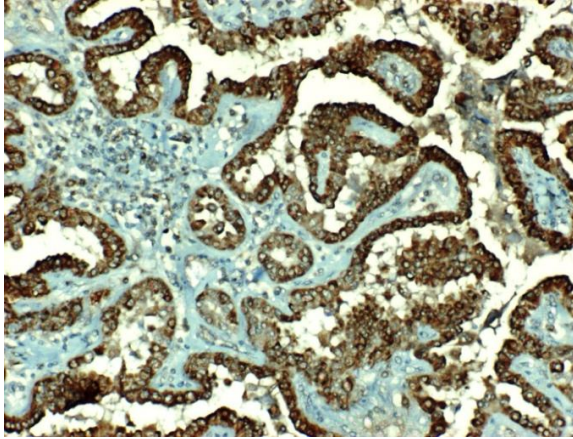
4.2.3. Survivin Ekspresyonu

Tümöral alanda en sık 28 olguda olmak üzere 3(+) boyanma saptandı. 6 adet olguda 2(+), 7 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 2 olguda hiç boyanma görülmedi. Neoplastik olmayan komşu tiroid dokusunda ise yalnızca 2 olguda 3(+) boyanma tespit edildi. 2 olguda 2(+), 19 olguda 1(+) boyanma görüldü. 20 adet olguda herhangi bir boyanmaya rastlanmadı.

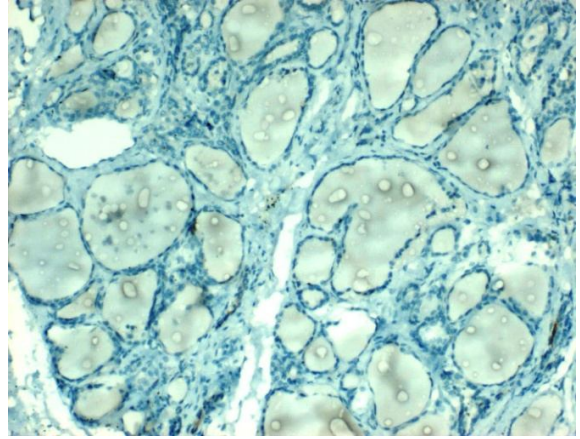
İstatistiksel olarak tümöral ve nontümöral alanlardaki ekspresyon oranları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tümöral ve nontümöral alanlarda survivin boyanma yaygınlığı

Survivin yaygınlık	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Tümöral sahada	2 (%4,7)	7 (%16,3)	6 (%14)	28 (%65,1)
Nontümöral sahada	20 (%46,5)	19 (%44,2)	2 (%4,7)	2 (%4,7)



Resim 5: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) survivin ekspresyonu. (X100)



Resim 6: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal survivin ekspresyonunun olmaması. (X100)

Tümör dokusundaki survivin ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.357$, $p=0.747$). Yine survivin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.458$, $p=0.673$). Ancak lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.026$) (Tablo 11).

Tablo 11 a,b,c,d,e: Survivin boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı

Tablo 11a: Survivin ekspresyonu ve tümör çapı

Tümör çapı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
<1 cm	1	0	2	3
1-3 cm	1	5	2	22
>3 cm	0	2	2	3

Tablo 11b: Survivin ekspresyonu ve tümör odak sayısı

Odak sayısı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
1	2	4	2	18
>1	0	3	4	10

Tablo 11c: Survivin ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	0	4	3	9
Yok	2	3	3	19

Tablo 11d: Survivin ekspresyonu ve lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	1	7	5	14
Yok	1	0	1	14

Tablo 11e: Survivin ekspresyonu ve tiroid kapsül invazyonu

Kapsül invazyonu	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	1	4	3	17
Yok	1	3	3	11

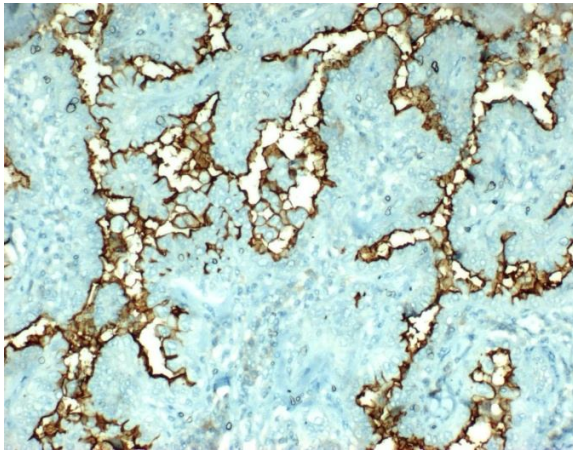
4.2.4. ICAM-1 Ekspresyonu

ICAM-1 ile tümöral alanda en sık 33 olguda olmak üzere 3(+) boyanma tespit edildi. 7 adet olguda 2(+), 2 adet olguda 1(+) boyanma izlenirken 1 olguda hiç boyanma görülmedi. Komşu tiroid dokusunda yalnızca 6 olguda 1(+) boyanma tespit edildi. 37 adet olguda ise herhangi bir boyanmaya rastlanmadı.

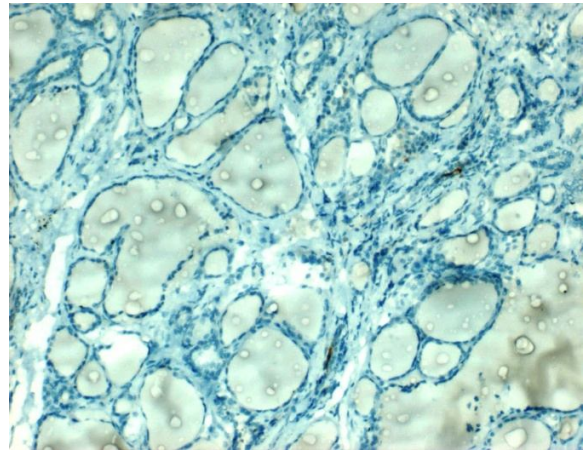
İstatistiksel olarak tümöral ve nontümöral alanlardaki ekspresyon oranları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Tümöral ve nontümöral alanlarda ICAM-1 boyanma yaygınlığı

ICAM-1 yaygınlık	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Tümöral sahada	1 (%2,3)	2 (4,7)	7 (%16,3)	33 (%76,7)
Nontümöral sahada	37 (%86)	6 (%14)	0 (%0)	0 (%0)



Resim 7: Tümör dokusunda immunohistokimyasal 3(+) ICAM-1 ekspresyonu. (X100)



Resim 8: Tümöre komşu tiroid dokusunda immunohistokimyasal ICAM-1 ekspresyonunun olmaması. (X100)

Tümör dokusundaki ICAM-1 ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.582$, $p=0.490$). ICAM-1 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p=0.496$, $p=0.878$) tiroid kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.030$) (Tablo 13).

Tablo 13 a,b,c,d,e: ICAM-1 boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı

Tablo 13a: ICAM-1 ekspresyonu ve tümör çapı

Tümör çapı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
<1 cm	0	2	0	4
1-3 cm	1	0	6	23
>3 cm	0	0	1	6

Tablo 13b: ICAM-1 ekspresyonu ve tümör odak sayısı

Odak sayısı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
1	1	1	5	19
>1	0	1	2	14

Tablo 13c: ICAM-1 ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
VaR	0	0	3	13
Yok	1	2	4	20

Tablo 13d: ICAM-1 ekspresyonu ve lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	1	1	4	21
Yok	0	1	3	12

Tablo 13e: ICAM-1 ekspresyonu ve tiroid kapsül invazyonu

Kapsül invazyonu	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	0	0	3	22
Yok	1	2	4	11

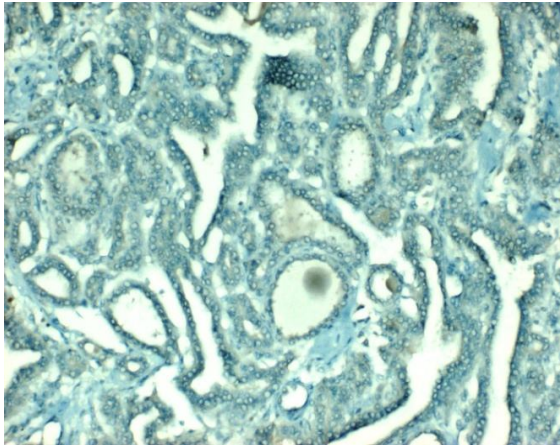
4.2.5. NCAM Ekspresyonu

İmmünohistokimyasal değerlendirmede NCAM ile tümöral sahada 43 adet olgunun 2'sinde 3(+), 4 olguda 2(+), 7 olguda 1(+) ekspresyon izlendi. 30 olguda ise herhangi bir boyanma izlenmedi. Nontümöral sahada 26 olguda 3(+), 12 olguda 2(+), 5 olguda 1(+) boyanma yaygınlığı saptandı. Tümör dışı tiroid dokusunda hiç boyanma gözlenmeyen olgu mevcut değildi.

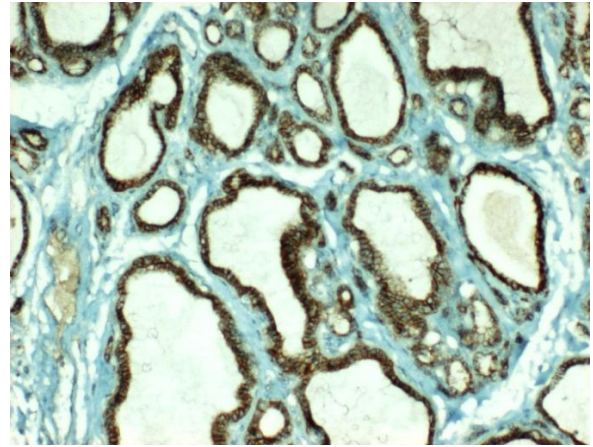
Tümöral dokuda ve tümör dışı tiroid dokusundaki NCAM ekspresyon oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.0001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Tümöral ve nontümöral alanlarda NCAM boyanma yaygınlığı

NCAM yaygınlık	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Tümöral sahada	30 (%69,8)	7 (%16,3)	4 (%9,3)	2 (4,7)
Nontümöral sahada	0 (%0)	5 (%11,6)	12 (%27,9)	26 (%60,5)



Resim 9: Tümör dokusunda immünohistokimyasal NCAM ekspresyonunun olmaması. (X100)



Resim 10: Tümöre komşu tiroid dokusunda immünohistokimyasal 3(+) NCAM ekspresyonu. (X100)

Tümör dokusundaki NCAM ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.296$, $p=0.602$). NCAM ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.721$, $p=0.117$, $p=0.915$) (Tablo 15).

Tablo 15 a,b,c,d,e: NCAM boyanma yaygınlığının prognostik parametrelere göre dağılımı

Tablo 15a: NCAM ekspresyonu ve tümör çapı

Tümör çapı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
<1 cm	3	0	2	1
1-3 cm	22	5	2	1
>3 cm	5	2	0	0

Tablo 15b: NCAM ekspresyonu ve tümör odak sayısı

Odak sayısı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
1	19	4	1	2
>1	11	3	3	0

Tablo 15c: NCAM ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	11	5	0	0
Yok	19	2	4	2

Tablo 15d: NCAM ekspresyonu ve lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	21	4	1	1
Yok	9	3	3	1

Tablo 15e: NCAM ekspresyonu ve tiroid kapsül invazyonu

Kapsül invazyonu	Negatif	1(+)	2(+)	3(+)
Var	17	6	2	0
Yok	13	1	2	2

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de endokrin sistem tümörleri içinde en sık görülenidir. Bunların yaklaşık %80'ini ise papiller tiroid karsinomu oluşturmaktadır. Genç ve orta yaşta daha sık görülmekle birlikte en çok 30 yaş ve üzerindeki kişilerde karşımıza çıkar. Nadiren de olsa çocuklarda da görülebilir. Olgu yaşı diğer epitelyal tiroid kanserlerinde olduğu gibi tiroid papiller karsinomunda da mortalite açısından belirgin risk faktörlerinden biridir (118). Çalışma grubumuzda yaş ortancası 44 olup 19-84 arasında dağılmaktadır. Olguların 25'i 45 yaşın altında iken 18'i 45 yaş üzerindedir. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazladır(1). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı:2,3'tür (30/13).

Yapılan araştırmalarda prognoza yönelik olarak olguya ait yaş, cinsiyet gibi birtakım özellikler ile tümör çapı, histolojik tümör tipi, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz, kalsifikasyon, multifokalite/multisentrisite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, cerrahi sınır tutulumu ve tümör çevresi tiroid parankim değişiklikleri gibi birçok patolojik özellikler üzerinde durulmuştur(1, 53, 92, 104).

Çalışmamızda değerlendirilen ve tümörün immunohistokimyasal belirleyiciler ile ekspresyonunun karşılaştırıldığı prognostik belirleyiciler tümör çapı, tümör odak sayısı, tiroid kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon ve servikal lenf nodu metastazıdır. Tümör boyutu çok minik olabileceği gibi (>1 mm) bir kaç cm büyüklükte de olabilir (1). Bizim değerlendirdiğimiz 43 olgunun 4 tanesinde(%9) tümör çapı 3 cm'in üzerinde izlenirken 33 adet(%77) olguda ise 1-3 cm aralığında değişmektedir. 6 adet(%14) olguda ise tümör boyutu 1 cm'nin altında olup papiller mikrokarsinom olgularıdır. 26 adet(%60) olguda tümör tek odakta görülmektedir. 17 adet(%40) olguda ise multifokal tümör odağı mevcuttur. Jiang ve ark. (141) 916 olguyu kapsayan çalışmalarında papiller mikrokarsinom oranını % 57.72 olarak tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada %37,56 oranında multipl odakta tümör kitlesi gözlenirken, soliter tümör mevcut olan olguların oranı %62,44 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızdaki olgu sayısı daha az olduğu halde multifokalite açısından saptadığımız oran bununla hemen hemen aynıdır.

Literatürde tiroid kapsül invazyonu değişken oranlarda bildirilmiştir. Girardi ve ark. yaptıkları çalışmada olgularının %53.7'sinde kapsül invazyonunu gözlemlemiştir(142). Xu ve ark.(143) bu oranı %32.5 olarak saptarken, Ito ve ark. (144) Japonya ve

Ukrayna'daki papiller karsinom olgularını karşılaştırdıkları çalışmada %37.5 ve %14.3 olarak rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda ise 25 adet (%58) olguda belirgin olarak izlenirken, 18 adet (%42) olguda tiroid kapsülüne invazyon görülmemiştir.

Önemli prognostik faktörlerden biri olan lenfovasküler invazyon, olgularımızın 16'sında (%37) izlenmektedir. 27 adet (%63) olguda ise lenfovasküler invazyon tespit edilmemiştir. Servikal lenf nodu metastazı 27 adet (%63) olguda karşımıza çıkarken 16 adet (%37) olguda ise lenf nodu metastazı gözlenmemiştir. Literatürün aksine lenf nodu metastazı bizim çalışmamızda daha yüksek oranda izlenmiştir (141, 142, 143, 144).

Tiroid nodüllerinin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde en önemli metod, rutin HE incelemedir. Ancak, benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması (foliküler ve papiller yapının hem benign, hem malign lezyonlarda görülmesi, papiller karsinomun iyi tanımlanmış nükleer özelliklerinin bir kısmının benign lezyonlarda da görülmesi ve subjektif olması), patologlar arasında ciddi değerlendirme farklılıklarına ve aynı lezyonlar için farklı tanıların verilmesine yol açmaktadır (113). Bu yüzden böyle olgulardaki tanı sorunlarından kaçınmak için immunohistokimyasal ve moleküler yöntemler araştırılmıştır. Bunların rutinde en sık kullanılanları immunohistokimyasal belirleyicilerden Galektin-3, HBME-1, CK19, HMW CK, CEA, Kalsitonin'dir (6, 7, 8, 77). Bu belirleyiciler sayısal olarak yeterli gibi görünse de işlevsel olarak zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Özellikle folliküler patolojilerin ayırıcı tanısında alternatif belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca tanı esnasında histopatolojik ve klinik bulgular dışında kullanılacak belirleyiciler tümörün progresyonunun ve tedaviye vereceği yanıtın tahmin edilebilmesini oldukça kolaylaştırır.

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle beraber, birçok genetik değişikliğin, diğer tümörlerde olduğu gibi papiller tiroid karsinomlarının da patogenezi ve prognozunda önemli olduğu görülmüştür.

Son yıllarda ERM proteinlerinin tümör oluşumu, invazyonu ve metastazındaki rolleri nedeniyle üzerinde durulmakta ve daha çok hücre adezyonundaki önemli etkisi nedeniyle araştırılmaktadır. Hücre morfolojisinin kontrolünde kritik rol oynayan bu proteinler aynı zamanda kanser gelişimi ve prognozuyla ilişkili olan polarite, motilite, adhezyon ve yaşam süresini kapsayan çok sayıda hücresel aktiviteyi de düzenler (145).

Yapılan çalışmalarda ezrinin çok sayıda kanser türünde kötü prognoz ve metastazlarında rolünün olduğu gösterilmiştir. Yanısıra Park ve ark.nın 77 olguda cilt

biopsilerinde bowen hastalığı, aktinik keratoz, keratoakantom olguları ile (146), endomerial atipik hiperplazi (147) ve memenin kistik hiperplazi (148) ve atipik hiperplazileri gibi prekanseröz lezyonlarda da Ezrin ekspresyonunun görülmesi Ezrin'in malign transformasyonun erken dönemlerinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (149).

Li Mave ark 88 meme invaziv duktal karsinomu olgusunu içeren çalışmada ezrin ekspresyon derecesi ile lenf nodu tutulumu, tümör grade ve TNM evresi arasındaki ilişkiyi incelemiş ve artmış ezrin ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir(150). Abdou ve ark yaptıkları çalışmada kutanöz bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda ezrin ekspresyonunun normal dokuya oranla belirgin olarak arttığını bildirmiştir (151). Zhang ve arkadaşları da küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ezrinin rolünü araştırmış, sitoplazmik ezrin ekspresyonunun lenf nodu metastazı ve ileri tümör evresi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (152). Yine Wang ve arkadaşları 50 laringeal skuamöz hücreli karsinom olgusu ile 30 laringeal polip ve 30 atipik hiperplaziyi içeren kontrol grubundan oluşan çalışmalarında ezrin ekspresyonunun karsinom ve atipik hiperplazi olgularında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Laringeal poliplerde ise ekspresyon belirgin olarak düşük bulunmuştur (7/30 olguda, $p<0,01$) (153).

Literatürdeki diğer çalışmalarda ise Saito ve ark dilin skuamöz hücreli karsinomlarında (154), Jin ve ark gastrik adenokarsinomlarda(22), Yonglitthipagon ve ark kolanjio karsinomda (21), Nicolas ve ark baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında (20), Leiphrakpam ve ark kolorektal karsinomlarda(155) Kong ve ark ise uterin servikal karsinom olgularında (156), ezrin ekspresyonunun kötü prognozla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Moesin ile ilgili yapılan çalışma sayısı ise daha azdır. Yapılan çalışmalarda DeSouza ve ark glioblastome multiforme olgularında moesin ekspresyonunu yüksek olarak gözlemlemiştir (157). Paulette ve ark 265 endomerial adenokarsinom olgusunu kapsayan çalışmalarında artmış moesin ekspresyonunun yüksek tümör grade ile ilişkili olduğunu saptamıştır (23). Chan ve ark kolorektal karsinomlarda moesin ekspresyonunun özellikle ileri patolojik evredeki hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Normal kolorektal epitelde ise herhangi bir boyanma izlenmemiştir (158). Kobayashi ve ark sitoplazmik moesin ekspresyonunun membranöz ekspresyona oranla lenf nodu metastazı, tümör invazyonu ve diferansiasyonuyla daha çok ilişkili olduğunu saptamıştır (159). Abiatari ve

ark ise yaptıkları çalışmada anaplastik pankreas karsinomu ile moesin ekspresyonunun ilişkili olduğunu göstermiştir (160).

Literatürde papiller tiroid karsinomlarında ezrin ve moesin ekspresyonunu değerlendiren iki adet çalışma bulunmuştur. Bunların her ikisi de Tao ve arkadaşlarına aittir (12, 25). 81 olgudan oluşan ilk çalışmada immunhistokimyasal olarak ezrin, moesin ve e-cadherin ekspresyonunu ve cinsiyet, yaş, tümör boyutu, invazyon, lenf nodu metastazı ile TNM evresini kapsayan klinik özelliklerle ilişkisini araştırmışlardır. Sonucunda ise papiller tiroid karsinomunda ezrin ve moesin ekspresyonunun belirgin olarak arttığını saptamışlardır ($p<0,01$). Aynı zamanda 45 yaş üzerinde, lokal invazyonu olan, lenf nodu metastazı olan ve evre 3-4 olan olgulardaki ekspresyonun da yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir ($p<0,01$) (12). Diğer çalışmada ise ezrin ve e-cadherin ekspresyonu değerlendirilmiş ve benzer sonuca ulaşılmıştır (25).

Bizim çalışmamızdaki tümöral ve nontümöral alanlardaki immunohistokimyasal ezrin ekspresyon oranları karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olduğu görüldü ($p<0.0001$). Tümör dokusundaki ezrin ekspresyonu ile tümör çapı, tümör odak sayısı ve lenfovasküler invazyon arasında Tao ve ark.nın (12) aksine herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.873$, $p=0.193$, $p=0.311$). Kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı mevcut olan olgulardaki ezrin ekspresyon oranı mevcut olmayanlara göre sayısal üstünlük göstermesine rağmen bu durum istatistiksel değerlendirmeye anlamlı sonuç olarak yansımada ($p=0.159$, $p=0,856$). Yine bu bulgularımız Tao ve ark.nın bulgularıyla uyumlu değildir.

Çalışmamızdaki moesin ekspresyonları değerlendirildiğinde tümöral ve tümör dışı alanlardaki ekspresyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$). Tümördeki moesin ekspresyonu ile prognostik parametreler karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Literatürde olduğu gibi prognozla ilişkilerinin saptanamamasının muhtemel sebebi olgu sayımızın az olması olabilir.

Survivin (BIRC5) apoptoz protein ailesinin yegane inhibitörlerinden biridir. Survivin geni 17q25 kromozomal bölgesinde lokalizedir ve apoptoz proteinlerinin diğer inhibitörleri gibi kaspaz aktivasyonunu bloke ederek inhibisyon yapmasına ek olarak hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilir (161, 162). Papiller tiroid karsinomu da dahil pek çok kanserde survivinin yüksek oranda ekspresyonu gösterilmiştir (163). Yazdani ve ark 123 papiller karsinom olgusu ile 131 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında -31(G/C) pozisyonundaki survivin gen polimorfizmini araştırmışlar, polimorfizm tespit

ettikleri olguların daha agresif seyirli olduklarını bildirmişlerdir(4). Yine Vandghanooni ve arkadaşlarının yaptığı genetik tabanlı başka bir çalışmada survivin ve onun varyantı olan survivin-delta Ex3'ün malign tiroid tümörlerinde benign olanlara göre anlamlı oranda yüksek ekspresyon gösterdiğini tespit etmişler ve tanıda alternatif bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (163).

Antonaci ve ark ise çalışmalarında papiller tiroid karsinomu ve mikrokarsinom olgularında immunohistokimyasal olarak survivin ekspresyonunu yüksek bulmuşlardır (164). Selemetjev ve arkadaşları papiller tiroid karsinomu olgularının %74'ünde sitoplazmik survivin ekspresyonunu gözlemlemiştir. Lenf nodu metastazıyla survivin arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmış; TNM evresi ve ekstratiroidal invazyon ile yüksek survivin düzeylerinin ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak onun dışındaki prognostik faktörlerle (yaş, cinsiyet, tümör boyutu) anlamlı bir ilişki bulamamıştır (165).

Çalışmamızdaki survivin boyanma oranları da literatürle uyumlu olarak tümör dokusunda artmış olarak tespit edildi($p<0,0001$). Tümör dokusundaki ezrin ekspresyonu ile tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon ve kapsül invazyonu arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi ($p=0.357$, $p=0.747$, $p=0.458$, $p=0.673$). lenf nodu metastazı olan hastalarda ise survivin ekspresyonu anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,026$).

ICAM-1 hücre-hücre etkileşimine aracılık eden, uyarılabilir bir yüzey glikoproteinidir. ICAM-1'in ekstraselüler kısmı lökositlerin kapiller yataktan doku içine geçişi için gereklidir. Ayrıca hücrelerin ekstraselüler matriks boyunca hareketini kolaylaştırır. Artmış ICAM-1 ekspresyonu gösteren tümörlerde metastaz, kötü prognoz ve düşük yaşam süresi gözlenmiştir (166). Bir çalışmada makrofaj-kanser hücresi adezyonunu indüklediği ve ekspresyonunun oral kanser progresyonuyla korele olduğu bulunmuştur (167). Başka bir çalışmada Shi ve ark renal clear hücreli karsinomlarda yüksek ICAM-1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir (168). Buitrago ve ark ise papiller tiroid karsinomunda ICAM-1 ekspresyonunun normal dokuya oranla artmış olduğunu ve yüksek ekspresyona sahip tümörlerin ise kötü diferansiye ve agresif seyirli tümörler olduğunu rapor etmiştir (10).

Bizim çalışmamızda da tümör dışı normal tiroid dokusuna göre tümöral hücrelerdeki ICAM-1 ekspresyonu yüksekti ve literatür ile uyumlu idi ($p<0.0001$). Tümör dokusundaki ICAM-1 ekspresyonu ile tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon ve lenf

nodu metastazı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.582$, $p=0.490$, $p=0.496$, $p=0.878$). Fakat tiroid kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.030$).

NCAM hücre motilitesini ve nöronlar arasındaki hemofilik bağlanmayı düzenler ki bundan dolayı ekspresyonu tümör hücrelerinin migratuar kapasitesini etkileyebilir. Normal tiroid follikül epitel hücrelerinde ekspresyonu ile birlikte başta papiller karsinom olmak üzere malign tiroid tümörlerinde ise düşük ekspresyon rapor edilmiştir (5). Yapılan çalışmalarda NCAM kaybının kolonik ve pankreatik karsinomlar ile astrositomlarda kötü prognozla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (169). Rasha ve ark papiller tiroid karsinomunda NCAM kaybının özellikle folliküler varyantın diğer folliküler lezyonlardan (folliküler adenomlar, hiperplastik nodüller, malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümörler) ayırıcı tanısında oldukça yardımcı olacağını belirtmiştir ($p<0,001$) (5). Demellawy ve ark ise NCAM'ın papiller tiroid karsinomunu diğer folliküler patolojilerden %100 sensitivite ve %100 spesifite ile ayırdığını tespit etmiştir (169). İyi diferansiye tiroid karsinomlarında NCAM ekspresyonunu değerlendiren başka bir çalışmada tümör dokusunda düşük ekspresyon görülürken, hatta çoğunda hiç ekspresyon izlenmezken uzak metastaz yapmış olan olguların NCAM ekspresyonunu koruduğu görülmüştür (170).

Çalışmamızda olgularımızın %69,8'inde hiç NCAM ekspresyonu izlenmedi. Tümöral dokuda ve tümör dışı tiroid dokusundaki NCAM ekspresyon oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$). Bu bulgu literatür ile uyumluydu. Fakat tümör dokusundaki NCAM ekspresyonu ile tümör çapı ve tümör odak sayısı arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.296$, $p=0.602$). NCAM ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.721$, $p=0.117$, $p=0.915$).

6. SONUÇ

Çalışmamızda PTK'larda prognostik önemi olan tümör çapı, tümör odak sayısı, lenfovasküler invazyon, tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı gibi faktörler yanı sıra ezrin, moesin, survivin, ICAM-1, NCAM immunohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyonlarını araştırdık. Elde ettiğimiz immunohistokimyasal verilerin prognostik verilerle arasındaki ilişkiyi gözden geçirdik. Sonuç olarak:

- PTK'larında tümöral alan ile normal tiroid dokusundaki ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM ekspresyonları açısından anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.0001$). Dolayısıyla her biri PTK tanısında kullanılabilir rutin belirteçlerden olabilir.

- Prognostik faktörlerden tümör çapı ile ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM ekspresyonları arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p=0.873$, $p=0.252$, $p=0.357$, $p=0.582$, $p=0.296$).

- Tümör odak sayısı ile immunohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.193$, $p=0.325$, $p=0.747$, $p=0.490$, $p=0.602$).

- Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan olguların ezrin, moesin, survivin, ICAM-1 ve NCAM ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.311$, $p=0.268$, $p=0.458$, $p=0.496$, $p=0.721$).

- ICAM-1 ekspresyonu kapsül invazyonu olan olgularda invazyon görülmeyenlere oranla daha yüksek olarak bulundu ($p=0.030$). Ancak diğer belirleyicilerle herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p=0.159$, $p=0.387$, $p=0.673$, $p=0.915$).

- Lenf nodu metastazına sahip olgularda lenf nodu metastazı görülmeyenlere göre ezrin, moesin, ICAM-1 ve NCAM ekspresyonu açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.856$, $p=0.268$, $p=0.878$, $p=0.117$). Survivin ekspresyonu açısından ise anlamlı fark mevcuttu ($p=0.026$).

7. KAYNAKLAR

1. LiVolsi V.A, Albores-Saavedra J, Asa S.L. et al. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. WHO classification of tumors, pathology and genetics-tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004, 57-72
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
3. Mc Nicol A. Pathology of thyroid tumors. *Surgery* 2007; 25:458–62.
4. Nasrin Yazdani, Forough A. Sayahpour, Vahid Haghpanah, Parvin Amiri, Maryam Shahrabi-Farahani, Mehran Moradi, Arienne Mirmiran, Mohammad-Taghi Khorsandi, Bagher Larijani, Leila V. Mostaan, Mahsa M. Amoli. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. *Pathology – Research and Practice* 208 (2012) 100– 103.
5. Rasha M. Abd El Atti, Lobna S. Shash. Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *Journal of the Egyptian National Cancer institute* (2012) 24, 175–184.
6. Raphael SJ, Mckeown-Eyssen G, Asa SL. High molecular weight cytokeratin and cytokeratin-19 in the diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 1994;7:295–300.
7. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin-19, galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodule. *Histopathology* 2002;41:236–43.
8. Liu YY, Morreau H, Kievit J, Romijn JA, Carrasco N, Smit JW. Combined immunostaining with galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1, cytokeratin-19, peroxisome proliferator –activated receptor – gamma and sodium/iodide symporter antibodies for the differential diagnosis of non medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;158:375–84.
9. Siironen P, Louhimo J, Nordling S, Ristimaki A, Maenpaa H, Haapiainen R, Haglund C. Prognostic factors in papillary thyroid cancer an evaluation of 601 consecutive patients. *Tumour Biol* 2005 Mar-Apr; 26(2): 57-64. Epub 2005.
10. D. Buitrago, MD, X. M. Keutgen, MD, M. Crowley, BS, F. Filicori, MD, H. Aldailami, BS, R. Hoda, BS, Yi-Fang Liu, MD, R. S. Hoda, MD, T. Scognamiglio, MD, M. Jin, DSc, T. J. Fahey III, MD, and R. Zarnegar, MD. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) is Upregulated in Aggressive Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:973–980.
11. Varkondi E, Gyory F, Nagy A, Kiss I, Ember I, Kozma L: Oncogene amplification and overexpression of oncoproteins in thyroid papillary cancer. *In Vivo* 2005 Mar-Apr; 19(2):465-70.
12. Tao XF, Liu C, Bai Y, Chen X. Study of the correlation of papillary thyroid carcinoma's invasion with Ezrin, Moesin and E-Cadherin. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011 Sep;46(9):761-3.

13. Kremser R1, Obrist P, Spizzo G, Erler H, Kendler D, Kemmler G, Mikuz G, Ensinger C. Her2/neu overexpression in differentiated thyroid carcinomas predicts metastatic disease. *Virchows Arch.* 2003 Apr;442(4):322-8. Epub 2003 Mar 8.
14. Freudenberg LS1, Sheu S, Görges R, Mann K, Bokler S, Frilling A, Schmid KW, Bockisch A, Otterbach F. Prognostic value of c-erbB-2 expression in papillary thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin.* 2005;44(5):179-82, 184.
15. McClatchey, A.L. Fehon, R.G: Merlin and the ERM proteins - regulators of receptor distribution and signaling at the cell cortex. *Cell Biol.* 2009;19: 5.
16. Sato N., Funayama N., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S. A genefamily consisting of ezrin, radixin and moesin: its spesific localization atactin filament/plasma membran association sites. *J. Cell Sci.* 1992; 103(pt1): 131-143.
17. Amieva MR, Furthmayr H. Subcellular localization of moesin in dynamic filopodia, retraction fibers, and other structures involved in substrate exploration, attachment, and cell–cell contacts. *Exp Cell Res* 1995;219:180-196.
18. Berryman M, Franck Z, Bretscher A. Ezrin is concentrated in the apicalmicrovilli of a wide variety of epithelial cells whereas moesin is found primarily in endothelial cells. *J Cell Sci* 1993; 105:1025-1043.
19. Valdman A, Fang X, Pang ST, Nilsson B, Ekman P, Egevad L. Ezrin expression in prostate cancer and benign prostatic tissue. *Eur Urol.* 2005 Nov;48(5):852-7.
20. Nicolas F. Schlecht, Margaret Brandwein-Gensler, Richard V. Smith, Nicole Kawachi, Darcy Broughel, Juan Lin, Christian E. Keller, Paul A. Reynolds, Frank J. Gunn-Moore, Thomas Harris, Geoffrey Childs, Thomas J. Belbin and Michael B. Prystowsky. Cytoplasmic Ezrin and Moesin Correlate with Poor Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2012 June; 6(2): 232–243.
21. Ponlapat Yonglitthipagon, Chawalit Pairojkul, Yaovalux Chamgramol, Alex Loukas, Jason Mulvenna, Jeffrey Bethony and Banchob Sripaa. Prognostic significance of peroxiredoxin 1 and ezrin-radixin-moesin-binding phosphoprotein 50 in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2012 October; 43(10): 1719–1730.
22. Jingchun Jin, Tiefeng Jin, Meiling Quan, Yingshi Piao, and Zhenhua Lin. Ezrin overexpression predicts the poor prognosis of gastric adenocarcinoma. *Diagn Pathol.* 2012; 7: 135.
23. Paulette Mhaweche-Fauceglia, Dan Wang, Shashikant Lele, Peter J Frederick, Tanja Pejovic and Song Liu. Claudin7 and moesin in endometrialAdenocarcinoma; a retrospective study of 265 Patients. Mhaweche-Fauceglia et al. *BMC Research Notes* 2012, 5:65
24. Song J, Bai J, Yang W, Gabrielson EW, Chan DW, Zhang Z. Expression and clinicopathological significance of oestrogen-responsive ezrin-radixin-moesin-binding phosphoprotein 50 in breast cancer. *Histopathology.* 2007 Jul;51(1):40-53.

25. Liu C, Chen X, Gao Z, Liu Z, Tao X. The study of the correlation of papillary thyroid carcinoma's invasion toward Ezrin and E-cadherin. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012 Sep;26(17):789-91, 795.
26. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106:584-92.
27. Hayes SH, Seigel GM. Immunoreactivity of ICAM-1 in human tumors, metastases and normal tissues. *Int J Clin Exp Pathol*.2009;2:553-60.
28. Nakashima M, Eguchi K, Ishikawa N, et al. Expression of adhesion molecule ICAM-1 (CD54) in thyroid papillary adenocarcinoma. *J Endocrinol Invest*. 1994;17:843-8.
29. Christofori G. Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression. *EMBO J*2003; 22: 2318-2323
30. Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion in tumor invasion and metastasis: loss of the glue is not enough. *Biochim BiophysActa*2001; 1552: 39-45
31. P. Fogar, D. Basso, C. Pasquali, M. De Paoli, C. Sperti, G. Roveroni, et al., Neural cell adhesion molecules (N-CAM) in gastrointestinal neoplasias, *Anticancer Res*. 17 (1997) 1227-1230.
32. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med*. 1997; 3: 917-921.
33. Monzo M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, et al. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J. Clin. Oncol*. 1999; 17: 2100-2104.
34. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6: 127-134.
35. Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, et al. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998; 58: 5071-5074.
36. Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel anti-apoptosis gene, survivin, correlated with tumorcell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res*. 1998; 58: 1808-1812.
37. Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, et al. Expression of survivin in esophageal cancer: Correlationwith the prognosis and response to chemotherapy. *Int. J.Cancer*. 2001; 95: 92-95.
38. Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A et al. Expression of survivin is correlated with cancer cellapoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors. *Cancer*. 2001; 92: 271-278.

39. Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RM, et al. Tumor content of the anti-apoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *New Engl. J. Med.* 1999; 341: 452–453.
40. Saitoh Y, Yaginuma Y, Ishikawa M. Analysis of Bcl-2, Bax and Survivin genes in uterine cancer. *Int. J. Oncol.* 1999; 15: 137–141.
41. Yoshida Y, Ishiko O, Sumi T, Matsumoto Y, et al. Survivin, Bcl-2 and matrix metalloproteinase-2 enhance progression of clear cell- and serous-type ovarian carcinomas. *Int. J. Oncol.* 2001; 19: 537–542.
42. Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood.* 2000; 96:1921-1925.
43. Kamihira S, Yamada Y, Hirakata Y, Tomonaga M, et al. Aberrant expression of caspase cascade regulatory genes in adult T-cell leukaemia: survivin is an important determinant for prognosis. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 63–69.
44. Islam A, Kageyama H, Takada N, Kawamoto T, et al. High expression of Survivin, mapped to 17q25, insignificantly associated with poor prognostic factors and promotes cell survival in human neuroblastoma. *Oncogene.* 2000; 19: 617–623.
45. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 113: 1076–1081.
46. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in nonmelanoma skin cancer and gene targeting in a keratinocyte cell line. *Lab. Invest.* 1999; 79: 1121–1126.
47. Merino M, Quezado M, Rubin E, Rubin R. Clinicopathologic Foundations of Medicine. In: Rubin, Raphael; Strayer, David S, eds. *Rubin's Pathology, 5th Edition*, Lippincott Williams & Wilkins: 2008.
48. Öz F, *Tiroid Lezyonları Atlası*, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2005.
49. Dere F. *Glandula Thyroidea ve parathyroidea. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı* 1999; s:759-763
50. İşgör A: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları, 2000.
51. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Tumors of Thyroid Gland*, Washington, AFIP, 1992.
52. Arıncı K, Elhan A, *Anatomi Kitabı*. 1. Cilt 2. Baskı 1995; s.: 349-351
53. Rosai J. Thyroid gland. In: Rosai J, ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth edition. China: Mosby- Elsevier, 2004: 515-594..
54. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1998; 230-232.

55. Prof. Dr.Mehmet Yıldırım, Prof Dr İmer Okar, Prof Dr Hakkı Dalçık. Moore, Persand. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, 2002: 230-231.
56. EDE T, Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi).Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, İstanbul.
57. Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası, 1997:189.
58. Sadler T. W. Thyroid. Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins, 7th ed.Baltimore, Maryland, 1999; 131.
59. Luiz Carlos Junqueira, José Carneiro. Temel Histoloji, Text&Atlas. Nobel Tıp Kitabevleri, 2009. S:411-415
60. Carcangiu ML. Thyroid. In: Sternberg SS, ed. Histology for pathologists. Second Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1075-1088.
61. Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. In: Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 1-10.
62. Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 94-102.
63. Jameson J.L. Weetman A.P. Disorders of thyroid gland. In:Kasper D.L.,Fauci A.S., Longo D.I., Braunwald E, Hauser S.I., Jameson J.I., (eds).Harrison's Principals of Internal Medicine, 16th ed., New York: TheMcGraw Hill Companies, 2005. ch 320, 2014-2016.
64. Ruggeri RM, Campennì A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. Biomark Insights. 2008; 29: 237-252.
65. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 1178-1180.
66. Saraçoğlu GV. Çernobil Nükleer Kazası Sonrası Türkiye'de Kanser. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1. Baskı 2000;s:23.
67. Robert F. Gagel, Helmuth Goepfert, David L. Callender. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. Ca Cancer J Clin 1996; 46: 261-283.
68. Gamze Mocan Kuzey, Şükrü Oğuz Özdamar, Sema Zergenoğlu. Temel Patoloji, 2007: 757-767.
69. Loretta L.Y. Tse, John K.C. Chan. Thyroid and Parathyroid. In:Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss eds. Modern Surgical Pathology, 2003: 1659-1781.
70. Halis Aksoy, Süleyman Alıcı. Tiroid Nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. Van Tıp Dergisi, Temmuz 1997,Cilt:4, Sayı:3.

71. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid Carcinoma and Thyroiditis in a Endemic Goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 55-60.
72. Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogenes and thyroid tumors. *Bull Cancer* 2005; 92(1): 37-43.
73. Wang JH, Zhang WP, Liu HX, Wang D, Li YF, Wang WQ, Wang L, He FR, Wang Z, Yan QG, Chen LW, Huang GS. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98: 611-8.
74. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*, 2003; Jul 17; 22(29): 4578-80.
75. Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, Jeffrey A. Knauf, Yuri E. Nikiforov, James A. Fagin. 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 Research* 2003; 63: 1454–1457.
76. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006, Dec 15; 94(8): 662-9.
77. Sandra Fischer; Sylvia L. Asa. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 359–372.
78. Vecchio G, Santoro M. Oncogenes and thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2000, Feb; 38(2): 113-6.
79. A. Lewinski, T. Ferenc, S. Sporny, B. Jarzab. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review). *Endocrine Regulations*, 2000; vol. 34: 99-113.
80. Elif Güler. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.
81. Andrii Dinets, Mykola Hulchiy, Anastasios Sofiadis, Mehran Ghaderi, Anders Höög, Catharina Larsson and Jan Zedenius. Clinical, genetic, and immunohistochemical characterization of 70 Ukrainian adult cases with post-Chornobyl papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* (2012) 166 1049–1060
82. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW et al: 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;88:2318-2326
83. Bondeson, L., Bengtsson, A., Bondeson, A. G., Dahlenfors, R., Grimelius, L., Wedell, B., Mark, J., 1989. Chromosome studies in thyroid neoplasia. *Cancer*. 64, 680-685.
84. Cassol, C.A., Asa, S.L., 2010. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagnostic histopathology*. 17, 124-139.

85. Kroll, T.G., Sarraf, P., Pecciarini, L., Chen, C.J., Mueller, E., Spiegelman, B.M., Fletcher, J.A., 2000. PAX8-PPAR gamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma (corrected). *Science*. 289, 1357-1360.
86. French, C.A., Alexander, E.K., Cibas, E.S., Nose, V., Laguette, J., Faquin, W., Garber, J., Moore, F. Jr., Fletcher, J.A., Larsen, P.R., Kroll, T.G., 2003. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am. J. Pathol.* 192, 1053-1060.
87. Nikiforov, Y. E., Nikiforova, M. N. 2011. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat.Rev. Endocrinol.* 7, 569-580.
88. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*1990;19:545-576.
89. Woolner LB, Lemmon ML, Beahrs OH, Black BM, Keating FR: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period.*J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:89-105.
90. Poller DN, Stelow EB, Yiangou C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better ?.*Cytopathol.* 2008;19:4-10
91. Saleh HA, Hammoud J, Zakaria R, Khan AZ. Comparison of thin-prep and cell block preparation for the evaluation thyroid epithelial lesions on fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal.* 2008; 5: 3
92. Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. *Atlas of Endocrin Pathology*, W.B.Saunders Company,1997; 8: 83-160.
93. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U et al: Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:654-658.
94. Roh JL, Park JY, Park CI: Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007;245:604-610.
95. Sywak M, Cornford L, Roach P et al: Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006;140:1000-1005.
96. Lee YS, Kim SW, Kim SK et al: Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:1954-1959.
97. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
98. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T et al: Papillary thyroidmicrocarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*2008;144:980-987.
99. Ross DS, Litofsky D, Ain KB et al: Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1043-1048.

100. Auger M, Stelow EB, Yang GCH, Sanchez MA, Asa SL, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma and variants. In: Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. New York, NY: Springer; 2009: 91-116.
101. Mills S.E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572.
102. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 107:1255-1264, 2006
103. Türk Patoloji Derneği, Endokrin Patoloji Günleri, 2006
104. Steven G. Silverberg, Ronald A. DeLellis, William J. Frable, Virginia A. Livolsi, Mark R. Wick. *Surgical Pathology and Cytopathology*, 2006; volume two: 2119-2149.
105. Jorge Albores-Saavedra, Ihsan Housini, Frank Vuitch, William H. Snyder. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. *Cancer*, September 15, 1997 ;Volume 80: Number 6.
106. Alessandro Lugli, Luigi Maria Terracciano, Martin Oberholzer, Lukas Bubendorf, Luigi Tornillo. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128: 54–58.
107. Fadda G, Fiorino MC, Mulè A, LiVolsi VA. Macrofollicular encapsulated variant of papillary thyroid carcinoma as a potential pitfall in histologic and cytologic diagnosis. *Acta Cytol*. 2002 May-Jun; 46(3): 555-9.
108. Clara E. Mesonero, Julie E. Jugle, David C. Wilbur, Ritu Nayar. Fine-Needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer (Cancer Cytopathology)* August 25, 1998; Volume 84: Number 4.
109. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, et al. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *ModPathol* 1996; 9:816-820.
110. Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer Control* May/June 2000, Vol. 7, No.3.
111. Gandolfi PP, Frisina A, Rafa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 114-117.
112. Rossi S, Fugazzola L, Pasquale LD, Braidotti P, Cirello V, Beck-Peccoz P, Bosari S, Bastagli A . Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*, 2005; 12: 281–289.

113. Karakaya EA. Benign ve Malign Tiroid Lezyonlarında Siklin D1, p27, Rb ve Ki-67'nin İmmünohistokimyasal Ekspresyonları (uzmanlık tezi). Cumhuriyet üniversitesi tıp fakültesi patoloji A.D. ,2008, Sivas.
114. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita V.T. Hellman S., Rosenberg S.A. eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; ch 1502-1519.
115. <http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>
116. Erdem H., Tiroid Papiller Karsinomlarında E-Cadherin, VEGF, COX-2 Ekspresyonunun Prognostik Parametrelerle İlişkisi. (uzmanlık tezi). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum, 2008.
117. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97: 418-28.
118. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology, and results program,1973-1991. Cancer 1997; 79: 564-73 .
119. Electron Kebebew, Julie Weng, Juergen Bauer, Gustavo Ranvier, Orlo H. Clark, Quan-Yang Duh, Daniel Shibus, Boris Bastian, Ann Griffin. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg 2007; 246: 466-471.
120. Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul.
121. David Hiltzik, Diane L. Carlson, R. Michael Tuttle, Shaokun Chuai, Nicole Ishill, Ashok Shaha, Jatin P. Shah, Buvanesh Singh, Ronald A. Ghossein. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. Cancer, March 15, 2006; Volume 106, Number 6: 1286-1295.
122. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. Cancer 1992; 70: 1585.
123. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 501-08.
124. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Treatment distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 1995; 18: 170-72.
125. Özdoğan C, Güllü S. Endokrinolojide Diyalog. 2006; 3 :2
126. Ayla Cihan. Normal ve Preeklampsik Plasentalarda Ezrin/Radiksin/Moesin (ERM) Ekspresyonlarının İncelenmesi. (yüksek lisans tezi). Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, 2010, Ankara.

127. Tsukita, S., Hieda, Y. A new 82-kD barbed end-capping protein(radiksin) localized in the cell- to- cell adherens junction: purification and characterization. *J. Cell Biol.* 1989; 108,2369-2382.
128. Funamaya, N., Nagafuchi, A., Sato, N., Tsukita, S. Radixin is a novel member of the band 4.1 family. *J. Cell Biol.* 1991;115, 1039-1048
129. Pearson MA, Reczek D, Bretscher A, Karplus P.A: Structure of the ERM protein moesin reveals the FERM domain fold masked by an extended actin binding tail domain. *Cell*2000; 101: 259-270.
130. Kent W, Hunter I: Ezrin, a key component in tumor metastasis . *Molecular Medicine* 2004 ;10: 5 .
131. G.Jiang, S. Hiscox, S.L. Singhrao, et al: Induction of tyrosine phosphorylation and translocation of ezrin by hepatocyte growth factor scatter factor. *Biochem. Biophys Res. Commun*(2005; 217: 1062-1069.
132. Tracey A. Martin, Gregory Harrison, Robert E. ManseL Wen G. The role of the CD44/ ezrin complex in cancer metastasis. *Critical Reviews in Oncology /Hematology* May 2003;46(2):165-186
133. Iveta Iontcheva, Salomon Amar, Khalid H. Zawawi, Alpdogan Kantarci, and Thomas E. Van Dyke. Role for Moesin in Lipopolysaccharide-Stimulated Signal Transduction. *Infection and Immunity*, Apr. 2004, p. 2312–2320
134. Moussa O, Abol-Enein H, Bissada NK, Keane T, Ghoneim MA, Watson DK. Evaluation of survivin reverse transcriptase-polymerase chain reaction for non-invasive detection of bladder cancer. *J Urol* 2006; 175:2312-6
135. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspase: killer proteases. *Trends Biochem Sci* 1997;22:229-306
136. Freier Kolja, Pungs Susanne, Sticht Carsten, et al. High Survivin expression is associated with favorable outcome in advanced primary oral squamous cell carcinoma after radiation therapy. *Int.J.Cancer* 2006;120:942-46
137. Özgür Külahcı. İnvaziv Duktal Meme Karsinomlarında İmmünohistokimyasal İnterselüler Adezyon Molekülü-1, Vasküler Adezyon Molekülü-1, Siklin D1 ve Katepsin D Ekspresyonunun Aksiller Lenf Nodu Metastazları Ve Prognostik Faktörlerle İlişkisi.(Uzmanlık Tezi).Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, 2010, Konya.
138. Cunningham BA, Hemperly JJ, Murray BA, Prediger EA, Brackenbury R, Edelman GM. Neural cell adhesion molecule: structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation, and alternative RNA splicing. *Science*.1987;15: 236(4803): 799-806.
139. Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells. *J Pathol.* 2007; 212: 411-9.

140. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol.* 2008;3:5.
141. Jiang LH, Chen C, Tan Z, Lu XX, Hu SS, Wang QL, Hou XX, Cao J, Ge MH. Clinical Characteristics Related to Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 916 Patients. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:385787. doi: 10.1155/2014/385787. Epub 2014 Aug 21.
142. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variants of papillary thyroid carcinoma: association with histopathological prognostic factors. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013 Nov-Dec;79(6):738-44
143. Dequan Xu, Xiaoying Lv, Song Wang, Wenjie Dai. Risk factors for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(9): 6199–6205.
144. Ito M, Bogdanova T, Saenko V, Rogounovitch T, Mitsutake N, Kondo H, Maeda S, Nakashima M, Yamashita S. Morphological difference in adult thyroid papillary carcinoma between Japan and Ukraine. *Endocr J.* 2014 Sep 20.
145. A. Bretscher, K. Edwards, F.G. Fehon, ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 586–599 (2002)
146. Hye-Rim Park, Soo Kee Min, Kwangseon Min: Differential expression of ezrin in epithelial skin tumors: cytoplasmic ezrin immunoreactivity in squamous cell carcinoma. *International Journal Of Dermatology* 2010;49:48-52.
147. Kaori Ohtania, Hideki Sakamotoa, Thomas Rutherford: Ezrin, a membranecytoskeleton linking protein, is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid Adenocarcinoma. *Cancer Letters* 2002 ; 179: 79–86.
148. Li Q, Vu MF, Song AP, et al: Expression of ezrin and E-cadherin in invasive ductal breast cancer and their correlations to lymphatic metastasis. *Ai Zheng* 2006; 25: 363-6.
149. Subharadip Karmakar, Chandan Das: Modulation of ezrin and E-cadherin expression by IL-1 and TGF- 1 in human trophoblasts. *Journal of Reproductive Immunology* 2004 ;64:9-29.
150. Li Ma, Yue-Ping Liu, Cui-Zhi Geng, Ling-Xiao Xing and Xiang-Hong Zhang. Low-dose epirubicin inhibits ezrin-mediated metastatic behavior of breast cancer cells. *Tumori* 2011;97(3):400-405
151. Abdou AG, Maraee AH, El-Sayed EM, Elnaidany NF. Immunohistochemical expression of ezrin in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Ann Diagn Pathol.* 2011 Dec;15(6):394-401.
152. Zhang XQ, Chen GP, Wu T, Yan JP, Zhou JY. Expression and clinical significance of ezrin in non--small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2012 May;13(3):196-204.

153. Wang DS, Pan CC, Lai HC, Huang JM. Expression of HMGA1 and Ezrin in laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2013 Jun;133(6):626-32.
154. Shota Saito, Hiroto Yamamoto, Ken-ichi Mukaisho, Sho Sato, Tomoki Higo, Takanori Hattori, Gaku Yamamoto and Hiroyuki Sugihara. Mechanisms Underlying Cancer Progression Caused by Ezrin Overexpression in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(1):e54881
155. Leiphrakpam PD, Rajput A, Mathiesen M, Agarwal E, Lazenby AJ, Are C, Brattain MG, Chowdhury S. Ezrin expression and cell survival regulation in colorectal cancer. *Cell Signal.* 2014 May;26(5):868-79.
156. Jienan Kong, Yan Li, Shuangping Liu, Haidan Jin, Yongjun Shang, Chengshi Quan, Yulin Li and Zhenhua Lin. High expression of ezrin predicts poor prognosis in uterine cervical cancer. *BMC Cancer* 2013, 13:520
157. Leroi V DeSouza, Ajay Matta, Zia Karim, Joydeep Mukherjee, X Simon Wang, Olga Krakovska, Gelareh Zadeh, Abhijit Guha and KW Michael Siu. Role of moesin in hyaluronan induced cell migration in glioblastoma multiforme. *Molecular Cancer* 2013, 12:74
158. Chan Yong Kim, Woon Yong Jung, Hyun Jo Lee, Han Kyeom Kim, Aeree Kim, Bong Kung Shin. Proteomic analysis reveals overexpression of moesin and cytokeratin 17 proteins in colorectal carcinoma. *Oncology Reports*, 27: 608-620, 2012
159. Hiroichi Kobayashi, Junji Sagara, Hiroshi Kurita, Masayo Morifuji, Masamichi Ohishi, Kenji Kurashina, and Shun'ichiro Taniguchi. Clinical Significance of Cellular Distribution of Moesin in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004 Jan 15;10(2):572-80.
160. Abiatari I, Esposito I, Oliveira TD, Felix K, Xin H, Penzel R, Giese T, Friess H, Kleeff J. Moesin-dependent cytoskeleton remodelling is associated with an anaplastic phenotype of pancreatic cancer. *J Cell Mol Med.* 2010 May;14(5):1166-79
161. Li F, Ling X. Survivin study: an update of “‘what is the next wave’”? *J Cell Physiol.* 2006;208:476-486.
162. Engin Aynacı, Ender Coşkunpınar, Ayşe Eren, Onur Kum, Yasemin Müşteri Oltulu, Nergiz Akkaya, Akif Turna, İlhan Yaylım, Pınar Yıldız. Survivin geni -625G/C polimorfizminin Küçük Hücreli Dışı AkciğerKanseri ile ilişkisinin araştırılması. *Journal of Cell and Molecular Biology* 10(1):27-32, 2012
163. Vandghanooni S, Eskandani M, Montazeri V, Halimi M, Babaei E, Feizi MA. Survivin-deltaEx3: a novel biomarker for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2011 Jul-Sep;7(3):325-30
164. Alfredo Antonaci, Fabrizio Consorti, Stefania Mardente, Stefania Natalizi, Gloria Giovannone and Carlo Della Rocca. Survivin and cyclin D1 are jointly expressed in thyroid papillary carcinoma and microcarcinoma. *Oncology Reports.* 20: 63-67, 2008

165. Selemetjev S, Dencic TI, Marecko I, Jankovic J, Paunovic I, Savin S, Cvejic D. Evaluation of survivin expression and its prognostic value in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2014 Jan;210(1):30-4
166. Yi-Chu Lin, Chia-Tung Shun, Ming-Shiang Wu, et al. A Novel Anticancer Effect of Thalidomide: Inhibition of Intercellular Adhesion Molecule-1-Mediated Cell Invasion and Metastasis through Suppression of Nuclear Factor- κ B. *Clin Cancer Res* 2006;12:7165-7173.
167. Usami Y, Ishida K, Sato S, Kishino M, Kiryu M, Ogawa Y, Okura M, Fukuda Y, Toyosawa S. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlates with oral cancer progression and induces macrophage/cancer cell adhesion. *Int J Cancer*. 2013 Aug 1;133(3):568-78
168. Shi X, Jiang J, Ye X, Liu Y, Wu Q, Wang L. Prognostic prediction and diagnostic role of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM1) expression in clear cell renal cell carcinoma. *J Mol Histol*. 2014 Feb 18
169. Dina ElDemellawy, AhmedLotfyNasrb, SlimBabaya, SalemAlowami. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathology – Research and Practice* 205 (2009) 303–309
170. An-Hang Yang, Jui-Yu Chen, Chen-Hsen Lee, Jun-Yi Chen. Expression of NCAM and OCIAD1 in well-differentiated thyroid carcinoma: correlation with the risk of distant metastasis. *J Clin Pathol* 2012;65:206e212.