

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZAK ORGAN METASTAZI YAPAN PAPİLLER TİROİD
KARSİNOMU OLGULARINDA P27 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Özbek

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZAK ORGAN METASTAZI YAPAN PAPİLLER TİROİD
KARSİNOMU OLGULARINDA P27 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Büşra Özbek

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yeşim Saliha Gürbüz

Etik Kurul Onay Tarihi:05.07.2017 Proje No: GOKAEK 2017/191

2018

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR DİZELGESİ	V
ÇİZELGELER DİZELGESİ	VI
ÇİZİMLER DİZELGESİ	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. Embriyoloji	2
1.2. Anatomi	2
1.3. Histoloji	3
1.4. Fizyoloji	6
1.5. Tiroid Malignitelerinde İnsidans ve Epidemiyoloji	7
1.6. Dünya Sağlık Örgütü 2017 Sınıflamasına Göre Tiroid Glandının Tümörleri	8
1.7. Tiroidin Neoplastik Lezyonları	9
1.8. Papiller Tiroid Karsinomları	12
1.8.1. Papiller Tiroid Karsinomlarında Etyoloji	12
1.8.2. Makroskobik ve Mikroskobik Özellikler	14
1.8.3. Moleküler Patoloji	16
1.8.4. Klinik bulgular ve Tanı	19
1.8.5. Papiller Karsinom Altıpleri	19
1.8.6. TNM evrelemesi	26
1.8.7. Papiller Karsinomda Prognostik Faktörler	27

1.8.8. Klinik Evreleme	29
1.8.9. İmmünohistokimya	30
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Vaka Grubunun Tanımlanması	32
2.2.İmmünohistokimyasal Boyama	33
2.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	33
2.4. İstatistiksel Analiz	34
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	45
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
6. ÖZET	51
7. İNGİLİZCE ÖZET	52
8. KAYNAKÇA	53

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr Yeşim Saliha GÜRBÜZ'e, ana bilim dalı başkanımız sayın hocam, Prof. Dr. Sevgiye K. ÖZKARA'ya ve sayın hocalarım Prof. Dr. Nadir PAKSOY, Prof Dr Kürşat D. YILDIZ, Doç Dr Bora GÜREL ve Doç. Dr. Çiğdem VURAL'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Benim bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan aileme,

Hayattaki en büyük destekçim sevgili eşim Enes ÖZBEK'e ve varlığıyla bana güç veren birtanecik oğlum Eren'e,

SONSUZ TEŐEKKÜRLER...

Dr. Büşra ÖZBEK

KISALTMALAR DİZELGESİ

AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CASTLE	: Timus benzeri diferansiasyon gösteren karsinom
DIT	: Diiyodotironin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
H&E	: Hematoksilen ve Eosin
MIT	: Monoiyodotirozil
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NIFTP	: Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid tümörü
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
SETTLE	: Timus benzeri diferansiasyon gösteren işsi hücreli epitelyal tümör
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globulin
TNM	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
TPO	: Tiroidperoksidaz
USG	: Ultrasonografi

ÇİZELGELER DİZELGESİ

Çizelge 1: İyi Diferansiye Tiroid Karsinomlarında TNM Evrelemesi.	26
Çizelge-2: AJCC'ye göre klinik evrelemedeki değişimler.	29
Çizelge 3: p27 immünreaktivitesinin puanlanma kriterleri.	33
Çizelge 4: Çalışmamızdaki uzak organ metastazı yapan olguların metastaz yaptıkları organlara göre dağılımı.	34
Çizelge 5: Metastaz durumu ve morfolojik alt tip arasındaki ilişki.	35
Çizelge 6: Metastaz durumu ve p27 ekspresyonu arasındaki ilişki.	42
Çizelge 7: Metastaz Durumu ve p27 boyanma şiddeti arasındaki ilişki.	43
Çizelge 8: Tiroid dışı yayılım ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişki.	43
Çizelge 9: p27 ekspresyonu ile morfolojik alt tip arasındaki ilişki.	44
Çizelge 10: Liang H ve ark. ²³⁷ yaptığı çalışmada p27 ekspresyonu ile metastaz durumu arasındaki ilişki.	48

ÇİZİMLER DİZELGESİ

Çizim 1: Papiller tiroid karsinomlarında BRAF ve RAS yolakları.	18
Çizim 2: Solid alanlar içeren bir papiller karsinom olgusunda nekroz odakları (üstte) ile canlı tümör hücreleri arasındaki keskin geçiş (H&Ex200).	35
Çizim 3: Klasik papiller morfoloji(solda) ile hobnail morfoloji(sağda) (H&Ex100).	36
Çizim 4: Solda kabara çivisi görünümünde çekirdekler ile döşeli mikropapiller yapı (H&Ex400).	36
Çizim 5: Hobnail morfolojideki bir alanda p27 ekspresyon kaybı (p27x200).	37
Çizim 6: Tümör çevresinde papiller endotelyal hiperplazi alanı (H&Ex200).	38
Çizim 7: Ortada p27 ile reaktivite gösteren normal tiroid dokusu ve çevrede p27 ile boyanmayan tümör dokusu (p27x40).	39
Çizim 8: p27 ile hiç boyanmayan uzak organ metastazlı PTK, klasik varyant morfolojisindeki olgu (p27x400).	39
Çizim 9: Tek tük p27 pozitifliği gösteren bir olgu (p27x400).	40
Çizim 10: p27 ile seyrek boyanma izlenen(<%10) papiller yapılar (p27x40).	40
Çizim 11: 2 pozitif boyanma gösteren bir olgu (p27x400).	41
Çizim 12: 3 pozitif boyanma gösteren papiller karsinom foliküler varyant morfolojisinde bir olgu (p27x400).	41
Çizim 13: p27 ile sitoplazmik ve nükleer boyanma gösteren uzak organ metastazlı papiller karsinom olgusu (p27x400).	44
Çizim 14: p27 ile sitoplazmik çapraz reaksiyon (p27x400).	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid karsinomları sık rastlanan tümörler olup, tüm kanserlerin %1'ini, kanserden ölümlerin ise yalnızca %0.2'sini oluşturmaktadır.¹ Papiller tiroid karsinomu (PTK) ise en sık izlenen tiroid malignitesidir. Bu tümör genelde lenfatik invazyon yaparak boyun lenf nodu metastazı yapma ve çok odaklı olma eğilimindedir. Ancak PTK bölgesel lenf nodu metastazı yapsa bile genellikle çok iyi prognozudur.² Yapılan çalışmalarda 20 yıllık sağkalımın %90'ların üstünde olduğu görülmüştür.³ Venöz invazyon oldukça nadir olup uzak organ metastazları olguların yaklaşık %5 ila %7'sinde izlenir.^{4,5} Uzak organ metastazı olan olgularda ise 20 yıllık sağkalım oranı %51,2 olarak rapor edilmiştir.⁶ Yani esas sağ kalımı belirleyen uzak organ metastazıdır.

Oldukça sık izlenen ancak nadiren uzak organ metastazı yapan PTK olgularının bu metastaz potansiyeline etki eden faktörlerin neler olabileceği güncel bir araştırma konusudur. Moleküler özellikler, histolojik alt tip gibi bazı belirteçlerin metastaz potansiyeli ile ilişkili olabildiği bilinmekle beraber, moleküler yöntemlere göre maliyeti çok daha düşük olan immünohistokimyasal belirteçlerin tanı koymaya olan katkılarının yanında prognozu belirlemede de fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.^{7,8}

p27 (CDKN1B) tümör baskılayıcı bir siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. Hücre siklusunu G1 fazında durdurur. p27'nin azalmış ekspresyonu veya kaybının meme, pankreas gibi pek çok tümörde kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.⁹ Genellikle çekirdek yerleşimli olduğu bilinen p27'nin ekspresyonundaki azalma haricinde sitoplazmik yanlış yerleşiminin de meme tümörleri gibi bazı tümörlerde prognostik olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Literatürde p27 ekspresyonundaki azalmanın tiroid papiller karsinomda lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.^{10,11}

Biz de bu çalışmada uzak organ metastazı yapan ve yapmayan papiller tiroid karsinomu olgularında, p27 ekspresyonunu inceledik. Bu iki grupta bu proteinin ekspresyonunun şiddeti arasında bulacağımız olası bir farkın tümörün metastaz potansiyeline etkisini araştırmayı amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Embriyoloji

Tiroid dokusu ilk olarak bir medial ve iki lateral taslaktan gelişir. Medial taslak foramen çekumda primitif farinks tabanından tiroglossal duktus yapısından oluşur. Medial taslak ise endoderm hücrelerinden köken alır. Tiroglossal duktus genelde atrofiye gider ancak bazı patolojik durumlarda körelmeyip ektopik tiroid dokusu, tiroglossal duktus kisti ve servikal fistül gibi doğumsal anomaliler şeklinde görülebilir. Gestasyonun 9. haftasında foliküler hücreler kord ve tabakalar oluşturmaya başlar ancak matür kolloid içeren foliküllerin oluşumu 40. haftayı bulur.¹²

İki lateral taslak ise 4. brankial poş kompleksinden köken alan ultimobronşial cisimciklerden gelişir. Paratiroid taslağı ile birlikte aşağı inerek, 8-9. haftalarda median tiroid taslağı ile birleşir ve ultimobronşial cisimcik atrofiye uğrar.¹³ Her iki taslak da endoderm kökenlidir.

C hücreleri nöral krestten kaynaklanır, yani ektoderm kökenlidir. Tiroid oluşumundan önce ultimobronşial cisimciklere göç eder. Ultimobronşial cisimciğin periferinden parafoliküler C hücrelerinin geliştiği düşünülmektedir.^{14,15} C hücrelerinin özellikle lateral loblarda izlenmesinin nedeni de budur.

1.2. Anatomi

Tiroid bezi, arada isthmus ile birleşen iki yan lobdan oluşan, servikal-5 ve torakal-1 vertebralar düzeyinde boyun ön alt kısmında yerleşmiş endokrin bir bezdir. Larenks ve trakeanın hemen önünde, krikoid kıkırdağın hemen altında yer alır.¹⁶ Yaklaşık %40 oranında tiroglossal duktus epitelinin anormal çoğalması ve lümeni kapatmasıyla hyoide doru uzanan "piramidal lob" izlenir.¹⁷

Tiroid bezinin toplam ağırlığı ortalama 20-25 gram olup, her lob yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda, yaklaşık 2 cm genişliğinde ve sadece birkaç milimetre kalınlıktadır. İsthmus 12-15 mm uzunluğundadır.¹⁸ Ancak boyutlarında ve ağırlığında büyük bireysel değişiklikler görülebilir. Kadınlarda erkeklere göre genelde daha ağır olan tiroid bezinin ağırlığı menstruasyon ve gebelik dönemlerinde daha da artmaktadır.¹⁹

Tiroid diğer endokrin organlar gibi çok iyi kanlanan bir organdır. Kanlanması iki ana arterden olur. Genellikle direkt aortadan çıkan tiroidea ima da bazen kanlanmasında rol alabilir. Eksternal karotis arterden köken alan süperior tiroid arter tiroid loblarının

apeksinde, anterior ve posterior dallara ayrılır. İnferior tiroid arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve karotis kılıfının posteriorunda yukarı doğru ilerleyerek tiroidin orta kesiminden beze girer. Rekurren larengal sinir ile oldukça yakın ilerleyen inferior tiroid arter cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken bölgelerdendir.²⁰⁻²⁴

Tiroidin venöz drenajı eksternal juguler vene dökülen superior ve medial ven, ve brakiosefalik sisteme dökülen inferior tiroid ven ile sağlanır. Tiroid bezinin lenfatik drenajı ise superior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür.²⁵

Tiroid bezinin çevresinde bağ dokusundan oluşan ince bir fibröz kapsül vardır. Ayrıca bu fibröz kapsülün etrafında pretrakeal fasyanın bir parçası olan yalancı bir kapsül daha yer alır. Tiroid gerçek kapsülü parenkimine sıkıca bağlanmıştır ve parenkimi lobüllere ayıran fibröz septumlar ile devamlılık gösterir.

1.3.Histoloji

Tiroid histolojisinin temel yapı taşı olan folikül, tiroisitlerle döşeli ve lümeninde kolloid bulunan bir yapıdır. Kolloid, iyod içeren bir glikoprotein ve tiroid hormonlarının öncüsü olan iyodotiroglobulin içerir. Foliküllerin ortalama çapı 200 mikrometredir. Birbirlerinden gevşek bağ dokusundan oluşan bir stroma ile ayrılırlar. Foliküller değişik şekil ve boyutlarda izlenebilir. Bu değişkenlik kişinin yaşı ve tiroidin fonksiyonel durumu ile bağlantılıdır. Hiperplastik, neoplastik olaylarda çevre tioidde basıya bağlı olarak foliküller uzamış bir görünüm alır. Hiperplastik durumlarda daha belirgin olan ancak normal tiroide de görülebilen foliküllerin şekil olarak farklılık gösterdiği diğer bir durum da "Sanderson's Polster" olarak adlandırılmaktadır. Bu durum, düzleşmiş epitelle döşeli küçük boyutlu folikül topluluğu ve bunu çevreleyen daha büyük foliküllerin lümenine doğru kabarıklıklar şeklinde uzanan dantelimsi görünümde kolumnar epitelle karakterlidir.

Kolloid aktif çalışan foliküllerde soluk eozinofilik boyanırken, inaktif foliküllerde koyu eozinofilik boyanmaktadır. Bazı foliküllerde kolloid amfofilik veya bazofilik görünüm alabilmektedir. Bu durumun nedeninin tiroglobulin molekülündeki asidik bileşenlerin miktarındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kolloidin etrafındaki epitel embriyolojik olarak da ayrı kökenlerden gelişen iki tip hücre içerir: folikül hücreleri (temel hücreler) ve parafoliküler hücreler (C hücreleri). Temel hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu

üretmektedir. Parafoliküler hücreler bazal lamina içinde foliküllere komşu olarak bulunurlar.^{26,27}

Folikül hücreleri, temel hücre ya da tirosit olarak da isimlendirilebilmekte olup, düzleşmiş (endotel benzeri), kuboidal ve kolumnar olmak üzere 3 ana morfolojik görünümde karşımıza çıkmaktadır. Endotel benzeri düzleşmiş görünümdeki hücreler aktif çalışmayan hücreler olup, kuboidal hücreler kolloidi salgılayan, kolumnar hücreler ise tiroglobulin içeren kolloidi tekrar emerek, aktif hormonlara dönüştüren ve kan dolaşımına katılmasını sağlayan hücrelerdir. İmmünohistokimyasal olarak folikül hücrelerine baktığımızda ise folikül hücrelerinin sitoplazmik olarak ve kolloidin tiroglobulin ile pozitif reaksiyon verdiği dikkati çekmektedir.^{28,29} Folikül epitel hücreleri TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı keratinle de pozitif reaksiyon vermekte olup, değişken oranlarda EMA, vimentin ve östrojen/progesteron reseptörleri ile de pozitiflik izlenebilmektedir.³⁰⁻³² S100 ise normal folikül hücrelerinde sadece fokal ve zayıf bir ekspresyon gösterebilirken, inflamatuvar/ hiperplastik ve neoplastik durumlarda ekspresyonunun arttığı dikkati çekmiştir.^{33,34} Dinlenme halindeki tiroid dokusunda, folikül hücreleri santral yerleşimli, oval-yuvarlak nükleuslu hücre morfolojisinde ve kromatini granüler veya kümelenmiş görünümündedir. Aktif olarak sekresyon yapan hücrelerde, nükleus daha büyük, bazal yerleşimli, sitoplazması ise daha geniş ve apikal kesimdedir. Normalde sitoplazma zayıf eozinofilik renkli iken onkositik hücrelerde koyu eozinofilik granüler bir görünüm kazanır. Sitoplazmanın koyu eozinofilik görünüm aldığı onkositik hücrelerde ise sitoplazmadaki mitokondri sayısı oldukça fazladır. Paratiroid hücrelerinin aksine intrasitoplazmik glikojen yoktur veya çok azdır. Folikül epitel hücrelerinin sitoplazmasında endoplazmik retikulum, lizozomlar ve az sayıda mitokondri vardır.

Parafoliküler hücreler, diğer bir adıyla C hücreleri ise glandın yaklaşık %0.1'ini oluşturmaktadır. Özellikle kalsitonin salınımından sorumludurlar. Az sayıda oldukları için hematoksilen eozin(H&E) kesitlerde gözden kaçabilen bu hücreler poligonal, granüler, soluk eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu, merkezi yerleşimli nükleolusu olan hücrelerdir. Genellikle adından da anlaşılacağı üzere parafoliküler alanda yerleşimli olup foliküler lümenle ilişkisizdir. C hücreleri, tiroidin üst orta kısmında ve lateral lobların üst 1/3'ünde yer alır. C hücrelerinin bir diğer yapısal özelliği 60-550 nanometre aralığında değişken çaplarda salgı granülleri içermesidir.³⁵

Tiroid stromasından bahsedecek olursak normal tiroid stromasında az sayıda plazma hücreleri ve birkaç adet lenfositik gruba sıklıkla rastlanmaktadır. Bu bulgular lenfositik tiroiditlerde daha abartılı olabileceği gibi normal tiroidde de bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Stromada normalde tiroid lobüllerini ince fibröz septalar ayırmaktadır. Ancak bu konuda da kişisel değişkenlikler olabilmektedir. Komorowski ve Hanson isimli araştırmacılar, genç erişkinlere ait otopsi serilerinde yaptığı bir çalışmada %8 oranında yaygın fibrozis görülebildiğini rapor etmişlerdir.³⁶ Bu vakalarda fibrozisten dolayı tiroidin sirotik bir karaciğer görünümünü andırdığı ve yoğun asellüler kollajen liflerin tiroid dokusunu nodüllere ayırdığı dikkati çekmiştir. Oldukça nadir de olsa, multifokal sklerozan tiroidit de görülebilmektedir. Bu olgularda, çok sayıda yıldız şeklinde mikroskopik fibrozis odağı ve bu fibrotik odaklar arasında tuzaklanmış birkaç adet folikül izlenmektedir. Böyle vakalarda bu folikül odakları küçük büyütmede papiller mikrokarsinomları taklit edebilmektedir. Ancak büyük büyütmeden bakıldığında papiller karsinomun çekirdek özelliklerini taşımamasıyla ayırt edilebilir.

Tiroid stromasında metaplastik yağ, kıkırdak ve kas dokuları izlenebilir.^{37,38} Ayrıca kalsifikasyonlar da özellikle ileri yaşta sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Ancak bu kalsifikasyonları psammom cisimcikleri ile karıştırmamak gerekir. Zira psammom cisimcikleri normal tiroidde pek bulunmaz. Sıklıkla papiller karsinoma eşlik eder. Normal kalsifikasyonların, psammom cisimciklerinin aksine lamellasyon (tabakalanma) göstermemesi ayırıcı tanıda oldukça yardımcıdır.

Brankial poşla ilişkili bazı embriyolojik artıklar da tiroid içinde gözlenebilir. Brankial poşla ilişkili bu yapılar; solid hücre tabakaları, epitel döşeli kistler, ektopik paratiroid, ektopik timus dokusu, tükrük bezi dokusu veya heterotopik kartilaj şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Solid hücre adaları şeklinde olduğunda özellikle C hücreleri ile çok karışabilir. C hücre hiperplazileri gibi yanlış tanılara neden olabilir. Bu solid hücre adaları iki ayrı hücre morfolojisi içermektedir: ilki P63 eksprese eden bazal hücre tabakası ve ikincisi daha berrak sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, kromogranin ile pozitif reaksiyon veren hücrelerdir.³⁹⁻⁴² Özellikle berrak sitoplazmalı hücreler morfolojik benzerliğinin yanında immünohistokimyasal olarak da benzerlik gösterdiği için oldukça kafa karıştırıcı olabilmektedir. Kistik brankial poş ile ilişkili artıklar ise lümenlerinde eozinofilik bir maddeyi çevreleyen düzleşmiş çok katlı yassı epitel ile örtülü yapılardır. Bazen epitel

kolumnar bir görünüm alabileceği gibi, duvarlarında lenfoid komponent, pankreas gibi ön barsaktan köken alan bazı dokuların ektopik formlarını da içerebilmektedir.⁴³

1.4.Fizyoloji

Tiroid glandının ana fonksiyonu tiroid hormonlarını sentezlemektir. Tiroksin (T4) ve triiodotironin(T3) bu hormonların en önemlileri olup, metabolizmayı dokulardaki protein sentezi ve oksijen kullanımını arttırarak düzenlerler. Tiroid hormonları vücudun, periferik ve santral sinir sisteminin normal gelişimi için çok önemlidir.

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk aşama, iyotun tiroid folikül hücrelerinin içine alınmasıdır. Bu iyotun temel kaynağı ise diyetdir. Diyetle alınan iyotun iyon veya moleküler formda olmasına bağlı olarak vücuttaki emilim mekanizması da değişir. Moleküler (I_2) formda kolaylaştırılmış difüzyonla emilirken, iyodür formunda ise (I-) gastrik mukozada bulunan sodyum-iyodür taşıyıcı proteini yardımı ile emilimi gerçekleşir. İyot, folikül hücrelerinin kapillere yakın bazolateral membranında yerleşmiş olan ve elektrokimyasal gradyente karşı iki Na^+ iyonu ve bir I- iyonunun hücre içine geçişini sağlayan sodyum-iyodür simporter'i ile hücre içine alınır. Basit difüzyonla folikül epitel hücrelerinin içine girmesi imkansızdır, çünkü folikül epitel hücrelerindeki intrasellüler iyot seviyesi periferik kanın yaklaşık 30 mislidir. Tiroid hormon sentezinde bu nedenle kilit noktalardan birinde olan bu pompanın aktivitesi, tiroit stimulan hormon (TSH) ile arttırılır ve bu pompa tiroit hormonlarının sentezinde hız sınırlayıcı basamaktır. İkinci bir taşıyıcı sistemi ise iyodürün folikül lümenine geçmesi için gereklidir. Bu ikinci taşınma sisteminde iyodürün tiroit hücresi apikal membranını geçerek pasif taşınmayla kolloide girmesi sağlanır. İyodürün ulaşmasından sonra tiroit hormon sentezinin ilk adımı, tiroglobulindeki tirozil kalıntılara iyodürün eklenmesidir. Bu eklenme apikal plazma membranı-folikül lümeni sınırında, H_2O_2 , tiroidperoksidaz (TPO), iyodür ve tiroglobulin varlığında oluşur. Öncelikli olarak iyodür okside olur ve daha sonra tiroglobulinin tirozil kalıntısı ile birleşir. Hormon sentezinde sonraki adım komşu iki monoiyodotirozil (MIT) kalıntısının diiodotironin (DIT) oluşturmak üzere birleşmesidir. İki DIT birleşerek tiroksini (T4), bir DIT ve bir MIT birleşerek triiodotironini (T3) oluşturur. Bu reaksiyon tiroidperoksidaz (TPO) tarafından hızlandırılır.⁴⁴

Tiroid hormonları aktif form olan T4 ve T3 de dahil olmak üzere iyodize tiroid rezidüleri ile birlikte tiroglobulin içinde depolanırlar. Tiroglobulin 670000 molekül ağırlığı olan oldukça büyük bir moleküldür. Tiroglobulin molekülünün yapısında pek çok

oligosakkarid grubu da bağılı halde bulunur. Literatürde Maruyama M ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu oligosakkarid grupların fizyolojik, patolojik ve neoplastik süreçlerde değişkenlik gösterebildiğine dair veriler bulunmuşlardır.⁴⁵

Tiroglobulinin sentezi endoplazmik retikulumda başlar, sonra golgi cisimciğinde şeker ve karbonhidrat gruplarının eklenmesiyle devam eder. Oluşumundan sonra apikal mikroveziküllerde depolanan tiroglobulin mikroveziküllerin hücre membranı ile kaynaşması sonucu folikül lümenine geçer.

Tiroglobulinin lümeden emilimi ise sitoplazmik yalancı ayaklarla gerçekleşir. Bu yalancı ayaklar bir miktar kolloidle birlikte tiroglobulini çeker ve sonrasında bu kolloid ve tiroglobulin içeriği lizozomlarla birleşir. Lizozomal enzimlerin etkisiyle de parçalanarak T3 ve T4 hormonlarının da içinde bulunduğu bileşenlerine ayrılır. T3 ve T4 kana diffüzyonla geçer. Kanda esas olarak tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ile taşınır. Yaklaşık %70'i bu şekilde taşınırken, %20'si ise prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. Tiroid hormonlarının sadece çok küçük bir kısmı serbest halde bulunur ve bu serbest halde bulunan kısım aktif olan kısımdır. Biyolojik olarak aktif olan T4 serbest hormon miktarı, serbest T3'den oldukça fazladır. Ancak T3 hormonu biyolojik olarak T4'den çok daha aktif bir hormon olduğu için bu miktar eşitsizliği aslında dengelenmiş olur.

1.5. Tiroid Malignitelerinde İnsidans ve Epidemiyoloji

Endokrin sistem tümörleri arasında en sık malign tümör tiroidde izlenir. Tiroid karsinomları, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin %1'ini, kanserden ölümlerin ise %0,2'sini oluşturmaktadır. Tiroid karsinomlarının ise en sık görülen tipi papiller karsinomlardır. Diyetle iyot eksikliği olmayan ülkelerdeki tiroid malignitelerinin %80-85'i papiller karsinomlardır.⁴⁶

Türkiye'deki tiroid karsinomlarının sıklığına göz atacak olursak Türkiye Kanser Araştırmaları Birliği'nin verilerine göre 8/100000 olarak bildirilmiştir.⁴⁷ Her ne kadar Türkiye coğrafi konumu nedeniyle 1986'daki Çernobil olayından etkilenen ülkeler arasında olsa da yapılan bir çalışmada bu faciannın Türkiye'deki tiroid karsinomu sıklığını etkilemediği bulunmuştur.⁴⁷ İlimizin de içinde bulunduğu Marmara bölgesine yönelik, bilinen bir tiroid malignitesi olmayan 108 kadavrada yapılan otopsi serisinde okült papiller karsinom sıklığıının %3,7 olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

1.7.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 Sınıflamasına Göre Tiroid Glandının Tümörleri⁴⁹:

- Foliküler adenom
- Hyalinize trabeküler tümör
- Diğer enkapsüle foliküler paternli tiroid tümörleri
 - *Malignite potansiyeli belirsiz tümörler
 - *Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid tümörü (NIFTP)
- Papiller tiroid karsinomu
- Foliküler tiroid karsinomu
 - *Hurthle (onkositik) hücreli tümörler
- Az diferansiye tiroid karsinomu
- Anaplastik tiroid karsinomu
- Skuamöz hücreli karsinom
- Meduller tiroid karsinomu
- Mikst meduller ve foliküler tiroid karsinomu
- Mukoepidermoid karsinom
- Eozinofili izlenen mukoepidermoid karsinom
- Müsinöz karsinom
- Ektopik timoma
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümörler
- İntratiroidal timik karsinom
- Paraganglioma ve mezenkimal/stromal tümörler (Paraganglioma, benign periferik sinir kılıfı tümörü, benign damar kökenli tümörler, anjiosarkom, düz kas tümörleri, soliter fibröz tümör)
- Hematolenfoid tümörler
 - *Langerhans hücreli histiositoz
 - *Rosai Dorfman hastalığı
 - *Foliküler dendritik hücreli sarkom
 - *Primer tiroid lenfoması
- Germ hücreli tümörler
- Sekonder tümörler

1.8.Tiroidin Neoplastik Lezyonları

Diğer tiroid neoplazilerini kısaca anlattıktan sonra, en sık görülen ve araştırmamıza da konu olan papiller karsinomlar detaylı bir şekilde anlatılacaktır:

a) Foliküler Adenom:

Foliküler adenomlar benign, kapsüllü folikül kitleleridir. Tiroidde genellikle tek bir adenom şeklinde görülürler. Birden fazla adenom varlığında adenomatöz değişiklikler gösteren multinodüler guatr tanısı daha uygundur. Adenom içinde tek tip hücre paterninin bulunması, lezyonun iç kısmının çevre tiroidden daha hücresel olması, çepeçevre kapsüllü olması, çevredeki glandda bası bulgularına yol açması tanı koydurucu bulgularıdır. Basit, makrofoliküler gibi alt tipten klinik seyir açısından bir anlamı yoktur. Nodülün merkezinde fibrozis, kanama ve ödem sık görülen bulgulardan olup, kalsifikasyonların da var olabileceği bilinmektedir. İnce iğne aspirasyonu yapılan olgularda iğne trasesinde nekroz, artmış mitotik aktivite ve hücresel atipinin görülebileceği akılda tutulmalıdır.⁵⁰

b) Hyalinize Trabeküler Tümör:

Hyalinize bir stroma içerisinde, paragangliomaya benzer zengin bir damar ağı ile çevrili folikül epitel adalarından oluşan bu lezyonda hücrelerin çekirdek özelliklerinin papiller karsinom ile benzerliği dikkat çekicidir.⁵¹ Bu nedenle ayırıcı tanısı bazen zorlayıcı olsa da klinik olarak genellikle benign seyirli bir tümördür.

c) Enkapsüle foliküler paternli diğer tiroid tümörleri:

c.1. Malignite potansiyeli belirsiz tümörler:

Tartışmalı veya minimal papiller nüve özellikleri taşıyan ya da kuşkulu veya tek odakta kapsüler invazyon gösterip, tümör kapsülünün tamamını geçmemiş, kapsüle sınırlı kalmış ve papiller karsinomun nüve özelliklerini de taşımayan enkapsüle foliküler neoplazilerdir.⁵²

c.2. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid tümörü (NIFTP):

Literatürde yeni yeni yerini alan noninvaziv foliküler tümörlerin tanısını koymak için gerekli morfolojik kriterler şu şekilde sıralanabilir.⁵⁴

- Lezyonun kapsülü veya çevre ile geçişi tamamen örneklenmiş olmalı.

- Lezyon enkapsüle ya da iyi sınırlı olmalı.
- Kapsül veya lenfovasküler invazyon olmamalı.
- Yüksek silindirik hücreli (Tall cell), kolumnar hücreli varyant olmamalı
- %30'dan fazla solid/insuler/trabeküler morfoloji içermemeli ve/veya gerçek papiller yapı ve psammom cisimciği içermemeli
- Ağırlıklı olarak foliküler morfolojide olmalı
- Tümör nekrozu ve/veya 10 büyük büyütme alanında 3'den fazla mitoz içermemeli.
- Papiller tiroid karsinomun nükleer özelliklerini içermeli

d) Foliküler Karsinom:

Tüm tiroid karsinomları arasında %5 sıklıkta olan bu tümörlerin endemik iyot eksikliği olan bölgelerdeki sıklığı %25-40'lara ulaşmaktadır.^{54,55} Mikroskobik olarak tümör düzgün, küçük yuvarlak foliküller içeren mikrofoliküler veya trabeküler yapı gösterir.^{55,56} Kanama, nekroz, hatta tümör infarktı bile görülebilir ve artmış mitotik aktivite sıklıkla bulunur.⁵⁷ Foliküler adenomlara göre daha kalın bir kapsüle sahiptirler. Kapsül invazyonu, kapsül dışına invazyon, kapsüldeki veya dışındaki damarlara invazyon olması foliküler bir tiroid neoplazmında kanser için tanısal kriterdir.

e) Az diferansiye tiroid karsinomu (İnsular karsinom):

"Karsinoid benzeri" büyüme paterninden dolayı "insular karsinom" adı da verilen bu tümör bazen solid veya trabeküler büyüme paternleri de gösterebilir.⁵⁸ Prognozu iyi diferansiye tiroid karsinomları (papiller ve foliküler) ile anaplastik karsinomlar arasındadır.^{59,60} Genellikle ileri yaşta görülen bu tümörlerde mitoz ve/veya nekroz sık rastlanan bulgulardandır. Çekirdek yapıları ise papiller karsinomdan farklı olup, kıvrık nükleus, dağılmış kromatin görünümü ile karakterizedir.

f) Anaplastik tiroid karsinomu:

Anaplastik karsinomlar genellikle histolojik olarak andiferansiye görünümde olup, oldukça kötü prognoza sahiptir. Genelde ileri yaşlı hastalarda hızlı büyüyen ve dispneye yol açan kitle şeklinde görülen bu tümörde, tanı konduktan sonra hayatta kalma süresi 6 aydan kısadır.^{61,62} Nekroz, damar invazyonu ve mitoz siktir.

g) Skuamöz hücreli karsinom:

Oldukça nadir olan tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomu guatr hikayesi olan yaşlı hastalarda görülmektedir. Prognozları anaplastik karsinomlara benzer olan bu tümörler radyoterapiye de dirençlidir.^{63,64}

h) Medüller tiroid karsinomu:

Tüm tiroid kanserleri arasında %10'dan az sıklıkta görülen bu tümörler C hücre kökenli bir neoplazidir.^{65,66} MEN(Multipl Endokrin Neoplazi) sendromlarıyla ilişkili olabilmektedir. Kötü prognozludur.

i) Mikst medüller ve foliküler karsinom:

Ultrastrüktürel olarak foliküler ve C hücre olmak üzere iki ayrı hücre hattı boyunca farklılaşma gösteren bu tümörler hem tiroglobulin, hem de kalsitonin ile boyanma gösterir.⁶⁷

i) Mukoepidermoid karsinom:

Skuamöz hücreler, mürin üreten hücreler ve bazen de glandüler yapıların oluşturduğu solid kitlelerdir.Genellikle oldukça iyi seyirli olan bu tümörler immünohistokimyasal olarak TTF-1 ve Tiroglobulin ile pozitif reaksiyon verirler.^{68,69}

j) Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom:

Lenfositik tiroidit zemininde tabakalar, anostomozlaşan trabeküller veya fibrozisin eşlik ettiği kordonlar şeklinde tümör hücreleri izlenirken, çok sayıda eozinofilin de tümör hücrelerine eşlik ettiği bir lezyondur. Metastaz yapabilirler ancak hastalık sonucu ölüm oldukça nadirdir. Tümör hücreleri tiroglobulin ve kalsitonin ile negatif, sitokeratin ile pozitif boyanırlar.^{69,70} Her ne kadar tiroidin mukoepidermoid karsinomu ile isim benzerliği olsa da son zamanlarda yapılan immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar bu iki tümörün köken aldığı hücrelerin farklı olduğunu göstermektedir.^{71,72}

k) Müsinöz karsinom: Oldukça nadir görülen bu tümörler vücudun diğer bölgelerindeki müsinöz karsinomlarla benzer morfolojide olup, TTF-1 ve Tiroglobulin pozitifliği gösterebilmektedir.⁷³

l) Ektopik timoma:

Oldukça nadir de olsa ektopik intratiroidal timoma olguları literatürde rapor edilmiştir.⁷⁴

m) Timus benzeri diferansiyasyon gösteren işçi hücreli epitelyal tümör (SETTLE):

Embriyonel timik kalıntılardan veya brankial poştan köken aldığı düşünülen timus benzeri diferansiyasyon gösteren bu tümörler oldukça nadir görülmektedir. Genellikle genç yaşlarda görülür. Metastaz yapabilen tümörlerdir. Monofazik olarak yalnızca işçi hücrelerden oluşabileceği gibi epitelyal hücrelerle karışık bifazik bir patternde de görülebilir.⁷⁵ Tiroglobulin ile genellikle negatif reaksiyon gösterirler.⁷⁵

n) İntratiroidal timik karsinom:

Diğer adıyla timus benzeri diferansiasyon gösteren karsinom (CASTLE) olarak da bilinen tümör oldukça nadir görülmektedir. Morfolojik ve immünohistokimyasal olarak timus benzeri bir profil sergiler.⁷⁶

o) Diğerleri:

Paraganglioma, mezenkimal/stromal tümörler, hematolenfoid tümörler ve germ hücreli tümörler yine tiroidin nadir görülen diğer tümörleridir.

p) Sekonder tümörler:

Pek sık olmasa da literatürde akciğer, baş boyun, böbrek gibi pek çok tümörün tiroide metastaz yaptığı yönünde yayınlar mevcuttur.^{77,78}

1.8. Papiller Tiroid Karsinomları

Papiller tiroid karsinomları her yaşta görülebilmekle birlikte konjenital olgulara oldukça nadir rastlanmaktadır. En sık görüldüğü yaş aralığı ise hayatın 3. ve 5. dekatlarıdır.

Papiller karsinomlar kadınlarda daha sık görülmekte olup, kadın/erkek oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir.⁷⁹

Genellikle iyi prognozlu olan papiller karsinomlarda 25 yıllık hayatta kalma oranı %95'lerin üstündedir.⁷⁹

1.8.1. Papiller Tiroid Karsinomlarında Etyoloji

Papiller karsinomun etyolojisinde bir kısmı henüz açıklığa kavuşmamış pek çok hücrenel ve genetik mekanizmalar rol oynamaktadır. Çalışmalarda gösterilmiş etyolojik faktörler şunlardır:

1- İyot: Avrupa ve Güney Amerika'daki endemik guatr bölgelerinde diyete iyot eklenmesiyle foliküler kanser insidansı azalmış ancak papiller kanser insidansı artmıştır.^{80,81}

2- Radyasyon: Dışardan alınan radyasyonun papiller kanser gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.⁸² Radyasyon maruziyetinden sonra tümör gelişimi için ortalama 20 sene geçtiği belirtilmekle birlikte bu süreç oldukça değişkendir. Radyasyonun papiller karsinom gelişimindeki etkisini gösteren en önemli kanıtı Chernobyl nükleer kazasından sonra Belarus ve Ukrayna'da papiller karsinom insidansında görülen belirgin artıştır.⁸³ Üstelik bu bölgedeki olguların çoğunu da özellikle bu bölgede yaşayan çocukluk çağında bu kazaya maruz kalan insanlar oluşturmaktaydı.⁸³ Facia bölgesinde bu tümörün görülme yaşı da bu

düşmüştür.⁸³ Bu bölgede rapor edilen olguların çoğu da agresif gidişli, kapsül dışı yayılımı, damar invazyonu olan papiller karsinom olgularıdır.^{83,84}

3- Otoimmün hastalıklar: Otoimmün hastalıkların papiller karsinom ile ilişkisi oldukça tartışmalıdır. Literatürde bazı yazarlar Graves hastalarında papiller karsinom insidansının arttığını rapor etseler de⁸⁵, literatürde bu hipotezin doğru olmadığını savunanlar da mevcuttur.⁸⁶ Papiller kanser gelişen olguların üçte birinde kronik tiroidit olduğunu rapor eden çalışmalar olmasına rağmen bu çalışmalarda altta yatan bir tiroidite dair serolojik kanıtlar yoktur.⁸⁷ Tiroidit olgularında malign lenfoma gelişimi riskinde artış olduğu ispatlanmış bir gerçek olmakla birlikte papiller karsinom ile ilişkisi bu kadar net değildir.⁸⁸ Papiller karsinom da, tiroiditler de oldukça incelediğimiz materyallerde sık karşılaşılan durumlardır. Bu nedenle aralarındaki ilişkinin etyolojik bir ilişki değil tesadüfi bir birliktelik olduğu düşünülmektedir.⁸⁹ Yine de son saptanan moleküler bulgulara göre kronik tiroidit vakalarındaki fokal atipik foliküler epitel odaklarında heterozigosite kaybı, RET/PTC rearanjmanı ve bazı tümör supresör genlerde kayıplar rapor edilmiştir.⁹⁰

4- Hormonal ve Reprodüktif faktörler: Papiller karsinom kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bazı çalışmalarda artmış parite, fertilité problemleri ve oral kontraseptif kullanımı gibi hormonal bazı faktörlerin papiller karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{91,92} Lee ve arkadaşlarının⁹² yaptığı çalışmada da estradiolün papiller karsinom gelişiminde antiapoptotik sinyal yolağında rol oynadığı rapor edilmiştir.

5- Genetik sendromlar: Ailesel adenomatöz polipozis koli (FAP), Cowden sendromu, herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromu (HNPCC), Peutz-Jeghers sendromu ve Ataksi Telenjektazi sendromlarında papiller karsinom birlikteliği rapor edilmiştir.^{93,94}

FAP olgularının %1-2'sinde tiroid karsinomları (>%95'ten fazlası papiller kanser olmak üzere) görülmektedir. Bu olgularda APC geninde germline mutasyon görülmekte ancak tiroid tümörlerinde APC'nin somatik mutasyonları görülmemektedir. Şaşırtıcı olan bu olgularda izlenen tiroid tümörlerinin çoğunda RET/PTC aktivasyonu görülmesidir. Bu durum APC ve RET/PTC genleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.^{95,96}

Cowden sendromu da multipl hamartomlara eşlik eden meme ve tiroid kanseri riskinde artış ile karakterlidir. Cowden sendromu'nda PTEN olarak da bilinen 10q23.3'de mutasyon izlenmektedir. PTEN mutasyonları tiroidin benign tümörlerinin %26'sı, malign tümörlerinin %6,1'inde görülmektedir.^{97,98}

6- Tiroid ve Paratiroid adenomları: Nadiren tiroid adenomlarından da malign tümörler çıkabilir ancak adenomda tiroisit içerdiğinden bu oran normal tiroidde izlenenden farklı değildir.^{99,100} Ayrıca bazı çalışmalarda paratiroid adenomları ve hiperplazileri ile de tiroid papiller karsinomları arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir.^{101,102}

1.8.2. Makroskobik ve mikroskobik özellikler:

Papiller tiroid karsinomlarının makroskobik görüntüsü oldukça değişkendir.^{103,104} Papiller tiroid karsinomları genellikle 1-1,5 cm'den büyük, beyaz renkli invaziv görünümündedir. Lezyonel kalsifikasyon sık görülen bir özelliktir. Yaygın sklerozdan dolayı bazen skar gibi bir görünüme sahip olabilir. Makroskobik olarak tamamen veya kısmen kistik olabilir. Tamamen kistik görünüm aldığı anda tanı için zorlayıcı olabilir.^{105,106} Nekroz (ince iğne aspirasyonuna bağlı olduğu durumlar dışında) papiller karsinomlarda pek beklenmez, genellikle daha yüksek dereceli lezyonlara eşlik eder.¹⁰⁷

Mikroskobik olarak papiller karsinomlar belirli morfolojik özellikleri taşırlar . Merkezinde fibrovasküler bir kor çevresinde, oval nükleuslu kalabalık hücre gruplarının tek tabakalı veya birkaç tabakalı dizilimi ile oluşan neoplastik papiller yapılar papiller karsinom klasik varyantında sık görülen tipik bir bulgudur. Ancak hiperplastik tiroid foliküllerinde de bazen papiller değişiklikler olabileceği akılda tutulmalıdır. Hiperplastik tiroid foliküllerinde izlenen papiller yapılar neoplastik olanlardan farklı olarak, genellikle fibrovasküler kor içermezler ve bazale dizilmiş uniform nükleuslarla döşeli papiller yapılardır.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Gerçek psammom cisimcikleri fokal enfarkte olmuş papiller yapılardaki ölen hücrelerin kalsiyumu çekmesiyle oluşur.¹⁰⁸ Papiller enfarktın ilerlemesi ve takip eden kalsiyum birikimleri ile psammom cisimlerinin lameller görüntüsü ortaya çıkar.¹⁰⁹ Psammom cisimcikleri sıklıkla papiller korlarda veya tümör stromasında yerleşirler. Oldukça nadir de olsa bazı benign durumlarda da psammom cisimleri görülebilmektedir.¹¹⁰

Papiller karsinomun çekirdek özellikleri oldukça karakteristiktir. Çekirdekler berrak, camı adeta boşalmış gibi bir görünümündedir ve bu görüntü eski bir karikatür kahramanı olan yetim Annie'nin gözlerine benzetilmiştir.^{105,111} Nükleuslar normal folikül epitel hücresine göre daha büyüktür, belirgin şekil ve büyüklük farkları gösterirler ve daha soluk kromatin içerirler. Papiller kanserde bu nükleuslarda sıklıkla üstüste binmeler görülür. Berraklaşmış nükleuslar her ne kadar papiller karsinomların karakteristik bir özelliği olsalar da özellikle de Hashimoto hastalığı başta olmak üzere otoimmün tiroiditlerde de

benzer nükleer özellikler karşımıza çıkabilmektedir.¹¹² Nükleer psödoinklüzyonlar ve groovelar papiller karsinomun yine önde gelen nüve özelliklerindedir. Ancak grooveların Hashimoto hastalığı, adenomatöz hiperplazi, diffüz hiperplazi, hyalinize trabeküler adenom gibi pek çok durumda da görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.^{113,114}

Papiller karsinomlar papiller alanlar içerebildiği gibi foliküler alanlar da içerebilir. Tümör hücreleri sıklıkla kolumnardır. Nükleer berraklaşma vakaların %80'inde, intranükleer inklüzyonlar %80-85'inde, nükleer groovelar ise vakaların neredeyse hepsinde görülür. Mitoz papiller karsinomlarda oldukça nadirdir. Psammom cisimleri vakaların ancak %40-50'sinde görülür¹⁰⁶ ancak görüldükleri takdirde diğer bulgulara göre çok daha spesifiklerdir. Psammom cisimi tiroide görüldüğü takdirde çok büyük ihtimalle o tiroide bir papiller karsinom odağı da karşımıza çıkacaktır.

Papiller karsinomlarda skuamöz farklılaşma da izlenebilir (yaklaşık %15-45 olguda).¹⁰⁷ Ayrıca papiller karsinom vakalarının çoğunda desmoplazi alanları merkezde veya periferde görülür.

Tümörün invaziv sınırlarında dağınık lenfositler sıklıkla görülebilen bulgulardandır.^{104,116} Nadirde olsa yoğun lenfositik infiltrasyon da görülebilmektedir. Kistik alanlar görülebilmektedir. Bu kistik alanlar özellikle lenf nodu metastazlarında brankial kleft kisti ile karışabildiği için önem arz eder.¹¹⁷

Papiller karsinomlar glandüler lenfatikleri invaze ederek sıklıkla lenf nodu metastazı yaparlar. Papiller karsinomlar aynı glandda çok odaklı olarak da görülebilmektedir. Moleküler yöntemlerle gösterilmiştir ki bu aynı glandda çok odaklı izlenen papiller karsinomlarının çoğu monoklonal patternededir. Bu nedenle çok odaklı bu tümörlerin primer multifokal tümörler değil de daha çok intratiroidal lenfatiklerle yayılan tek bir odağa bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalarda RET/PTC ve LOH mutasyon durumlarının bu çok odaklı tümörlerde odaktan odağa farklılık göstermesi de ayrı primerler de olabileceğini düşündürmektedir.^{118,119}

Papiller karsinomların çok odaklı olabilmesi tedavileri açısından değişik görüşler ortaya çıkartmıştır. Bazı cerrahlar tümör çok odaklı olabileceği için total tiroidektominin daha iyi olduğunu savunurken bazı cerrahlar ise yalnızca lobektominin yeterli olabileceğini savunmaktadır.^{120,121} Karşı lobda rekürrens görülme sıklığının oldukça düşük olması ve lobektomi gibi daha konservatif cerrahilerle tedavi edilen hastaların uzun dönem

takiplerinde prognozlarının oldukça iyi olması konservatif cerrahi yaklaşımların en önemli dayanağını oluşturmaktadır.¹²⁰

Papiller karsinomlar oldukça sık görülmesine karşın patoloj açısından tanı koymak bazen oldukça zorlayıcı olabilmektedir. Çünkü tiroidin benign ve malign pek çok lezyonu papiller karsinomu taklit edebildiği gibi papiller karsinom da her zaman klasik çekirdek özellikleri ve papiller yapılarla karşımıza çıkmaz. Oldukça farklı morfolojilerde görülebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

1.8.3. Moleküler Patoloji:

Geçmiş genetik çalışmalarda BRAF ve RAS genlerindeki nokta mutasyonları da içine alan mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolağındaki somatik mutasyonların yüksek sıklıkta (yaklaşık %70'inde) olduğu rapor edilmiştir.¹²²

Kanser genom atlası çalışma grubunda yapılan çalışmalarda ise moleküler yolaklar daha da aydınlatılmış olup daha önceden papiller karsinomların %25'indeki genetik mutasyonlar bilinmiyor iken bu oran genom atlası çalışma grubunda %3,5'lere kadar düşürülmüştür.¹²² Çalışma kapsamında değerlendirilen 496 papiller karsinom vakasında izlenen mutasyonlar belirli ana başlıklar halinde toplanmıştır:

1-Somatik tek nükleotid değişimleri, insersiyonları ve delesyonları:

Bu mutasyonların büyük bir kısmını MAPK yolağında yer alan BRAF, NRAS, HRAS ve KRAS mutasyonları oluşturur.¹²³⁻¹²⁵ Çalışmalarda BRAF ve RAS mutasyonunun morfolojik bulgularla korelasyon gösterdiği de saptanmıştır.¹²² Klasik tip ve Tall cell varyantta daha çok BRAFV600E mutasyonu görülürken, foliküler varyantta daha çok RAS mutasyonlarının izlendiği dikkati çekti.¹²² Bazı çalışmalarda¹²⁶ BRAFV600E mutasyonu saptanan papiller karsinom olgularında tümör hücrelerinin yalnızca küçük bir kısmında bu mutasyonun izlendiği saptanmışken, kanser genom atlası kapsamındaki bu çalışmada¹²² bu olgularda tümör hücrelerinin çok büyük bir kısmının bu mutasyonu taşıdığı tespit edilmiş olup BRAF inhibitörlerinin tedavide faydalı olabileceğine dair umutları yeşertmiştir.

Yapılan çalışmada mutasyon yoğunluğu ile yaş arasında bir korelasyon olduğu fark edilmiş olup, yaşın bir risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır.¹²² Mutasyon yoğunluğunun genotip ve radyasyon maruziyeti ile bir ilişkisi olmadığı anlaşılmıştır.¹²² Agresif seyirli olan papiller karsinom, yüksek silindirik hücreli (tall cell) varyantın mutasyon yoğunluğunun daha fazla olduğu ve aynı zamanda çalışma kapsamında BRAFV600E

mutant agresif histolojik özellikleri taşıyan 5 olguda da mutasyon yoğunluklarının oldukça fazla olduğu dikkati çekmiştir.¹²²

BRAF ve KRAS mutasyonları haricinde de çalışma kapsamında saptanan diğer somatik tek nükleotid değişimlerini de şöyle sıralayabiliriz¹²²:

- EIF1AX (eukaryotic translation initiation factor 1A, X linked) mutasyonları
- DNA onarımında görevli genlerde (PPM1D ve CHEK2 genleri) mutasyonlar
- Kromatin yeniden düzenlenmesinde görev alan genlerde mutasyonlar
- Fosfotidil inozitol 3 kinaz yolağında görevli genlerde mutasyonlar
- WNT yolağında görevli genlerde mutasyonlar
- Tümör supresör genlerde mutasyonlar (TP53, RB1, NF1/2, MEN1, PTEN gibi)
- MLL geninde mutasyonlar
- ARID1B geninde mutasyonlar
- MLL3 geninde mutasyonlar
- TERT promoter mutasyonları (TERT promoter mutasyonlarının yüksek rekürrens ile ilişkili olduğu da tespit edilmiştir.)

2-Gen Füzyonları:

Yaklaşık %15 papiller karsinom olgusunda gen füzyonları saptanmıştır. Füzyon izlenen tümörlerin daha genç yaşta tanı alan olgular olduğu ama rekürrens riski ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir.¹²²

Gen füzyonları arasında en sık rastlanan RET füzyonlarıdır (yaklaşık %6.8 oranında).

BRAF'ı içine alan füzyonlar da tanımlanmıştır. Melanomlarda da saptanabilen bu füzyonlara sahip olgular genellikle MEK inhibisyonuna yanıt verirler.

Genellikle foliküler karsinomlarda karşımıza çıkan PAX8/PPARG füzyonları da oldukça nadiren olsa da papiller karsinomun özellikle foliküler varyantında görülebilmektedir.

Papiller karsinomlarda diğer saptanan füzyonlar ise şunlardır¹²²:

- ETV6/NTRK3 füzyonu
- RBPM5/NTRK3 füzyonu
- THADA füzyonu
- ALK genini içeren füzyonları (Akciğer kanserlerinde görülen EML4/ALK füzyonu da dahil olmak üzere)
- FGFR2 füzyonları
- MET füzyonları

-LTK füzyonları

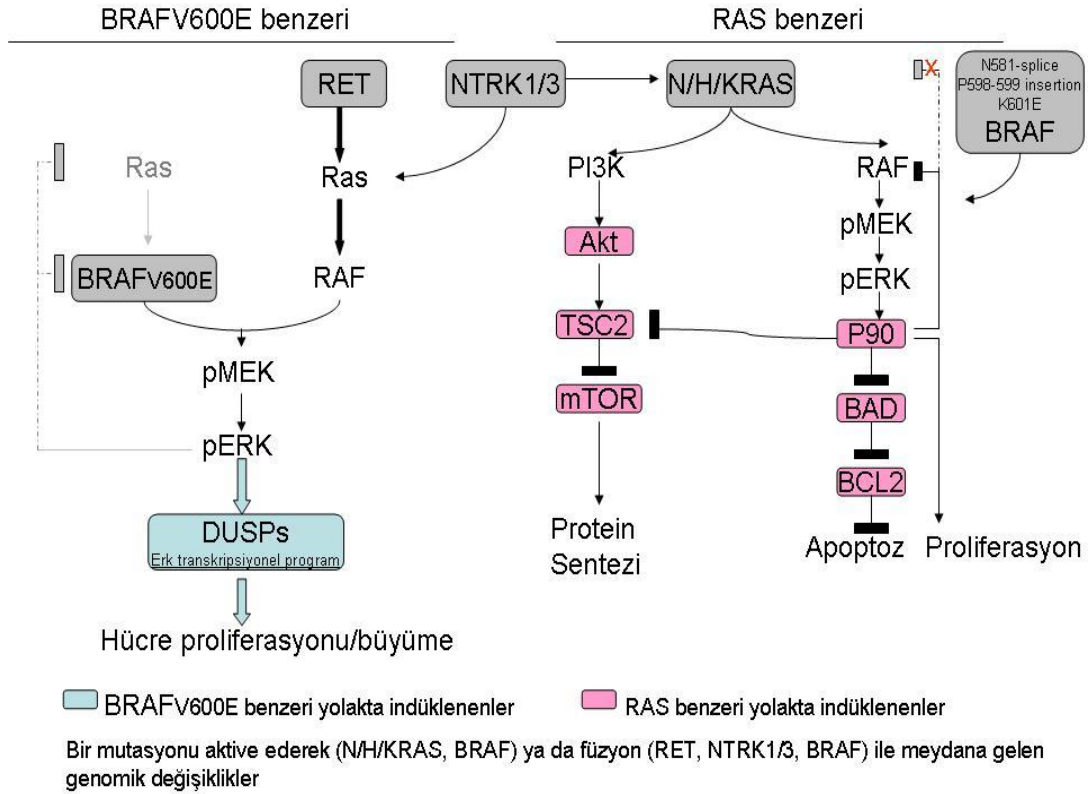
3-Somatik kopya sayısında değişimler:

Bu değişimler genelde foliküler varyantta olmak üzere yaklaşık %27 olguda izlenmiştir¹²². Olguların çok büyük kısmında sessiz değişim dediğimiz, genetik ekspresyonda belirgin değişikliğe yol açmayan kayıp ya da artışlar olmaktadır. Ancak 22q ve 1q bölgelerindeki sayısal değişimler de papiller karsinom olgularında rapor edilmiştir.

Yine genom atlası çerçevesinde yapılan çalışmalarda günümüzde çoğu tümörlerde oluşturulmaya başlanılan moleküler sınıflama konusunda da adımlar atılmış ve BRAFV600E ve RAS mutasyonlarının prognostik açıdan ana başlık olabileceği saptanmıştır.¹²² BRAFV600E ve RAS mutasyonları ana başlık şeklinde değerlendirildiğinde ilginç olan BRAF'ın V600E bölgesi haricindeki mutasyonlarının RAS benzeri davranış göstermesi ancak BRAF füzyonlarının BRAFV600E benzeri bir seyir izlemesidir.¹²²

BRAFV600E ve RAS yolaklarını bu çalışma çerçevesinde şöyle bir diagramla özetlemişlerdir¹²²:

Çizim 1. Papiller tiroid karsinomlarında BRAF ve RAS yolakları



1.8.4. Klinik Bulgular ve Tanı

PTK, klinikte sıklıkla asemptomatik nodüller şeklindedir. Tümör odakları çok büyük olduğunda veya çevre dokulara invazyon gösterdiğinde bazı semptomları, yutkunmada zorluk ve nefes almada zorluk gibi şikayetlere de yol açabildikleri bilinmektedir.¹²⁷

Tanı ve takipte USG (Ultrasonografi), BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MR (Manyetik Rezonans) gibi görüntüleme yöntemleri oldukça yol gösterici olmaktadır. Bu yöntemler arasında papiller karsinom tanı ve takibinde en sık kullanılanı USG'dir.¹²⁸ Ultrasonografik olarak papiller karsinomlar genellikle hipoekoik nodüller şeklinde görülmektedir. Bunun dışında solid görünüm, noktasal mikrokalsifikasyonların varlığı, kötü sınırlı olması ve intranodüler kaotik bir damarlanmasının olması da radyolojik olarak papiller karsinom şüphesini arttıran bulgulardır.¹²⁸ Ayrıca boyun lenf nodlarında kistik görünüm mikrokalsifikasyonların görülmesi de metastatik papiller karsinomlar açısından şüphe uyandırıcıdır. Sintigrafik yöntemlerle yapılan incelemelerde ise papiller karsinomlar genellikle soğuk nodüller olarak karşımıza çıkmaktadır.

Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde malignite şüphesi olan olgularda ince iğne aspirasyonu kesin tanı koydurucu olabilmektedir.¹²⁸ Elbette radyolojik veya klinik olarak

saptanamayıp başka bir nedenle yapılan tiroid rezeksiyonlarında insidental olarak saptanan olgular da hiç de az değildir.¹²⁹ Bu nedenle benign nedenlerle bile yapılan tiroid eksizyonlarında dikkatli makroskopik inceleme oldukça önemlidir.

1.8.5. Papiller Karsinom Alt tipleri

1- Papiller mikrokarsinom (Okült papiller karsinom):

Boyuta göre yapılan bir isimlendirme olup aslında tam olarak morfolojik bir alt tip değildir. DSÖ'nün kriterlerine göre 1 cm veya daha küçük boyutlu olan papiller karsinom olgularını kapsar. Papiller mikrokarsinom insidansı otopsi serilerinde veya benign nedenlerle yapılan tiroidektomi materyallerinde oldukça sıktır. Yapılan çalışmalarda görülme sıklığı arasında belirgin farklar olsa da, dikkatli makroskopik inceleme yapılan tiroidlerde %36'ya varan oranda rapor edilmiştir.¹³⁰⁻¹³² Bazı araştırmacılar bu kadar sık rastlanmasına rağmen genellikle tiroid içinde sınırlı mikrokarsinomların iyi seyretmesi nedeniyle agresif cerrahi tedavilerden kaçınılması gerektiğini savunurlar.¹³³

Papiller mikrokarsinom olgularında bazı morfolojik parametrelerin ve mutasyon durumunun belirtilmesinin prognostik açıdan anlamlı olacağı yönünde bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda moleküler olarak BRAFV600E mutasyonu olması; morfolojik olarak ise subkapsüler yerleşim, tümör içi ve çevresinde fibrozis izlenmesi, çok odaklı olmasının kötü prognostik belirteçler olduğu ileri sürülmüştür.¹³⁴⁻¹³⁷ Hatta histolojik-moleküler skorlama şemalarının prognoz tahmininde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.¹³⁸

2- Foliküler varyant:

Yaklaşık %20-30 sıklıkta izlenen foliküler varyant papiller karsinomun sık görülen bir alt tipidir.¹³⁹ Gerçek papiller yapıların foliküler alt tipte görülmesi beklenmez bu alt tipte morfolojinin büyük kısmı foliküler yapılardan oluşur.

Morfolojik özelliklerinden dolayı papiller karsinom foliküler varyant ile tiroidin foliküler paternli diğer tümörleri ayırıcı tanıya girer. Foliküler karsinom, foliküler adenom ve yeni terminolojiye katılan papiller karsinom benzeri nükleer özelliklere sahip foliküler neoplazm (NIFTP) ile malignite potansiyeli belirsiz tümörler, özellikle kapsül içeren foliküler varyant papiller karsinomun ayırıcı tanısında oldukça zorlayıcı olabilmektedir.

Foliküler adenom ve foliküler karsinomdan ayırmak için papiller nüve özellikleri en önemli faktördür. Ancak foliküler varyanttaki nüve özellikleri sıklıkla klasik varyant kadar belirgin olmaz. O zaman tanı koymak daha da zor hale gelmektedir. Yapılan çalışmalarda da böyle lezyonlarda gözlemciler arası tanı farklılıklarının olduğu dikkati çekmiştir. Tabii foliküler adenomların kapsüllü ve kapsülle sınırlı lezyonlar olması foliküler varyant papiller karsinomlarda ise kapsül invazyonunun olabilmesi de ayırıcı tanıda yol gösterici olabilmektedir. İmmünohistokimyasal olarak papiller karsinomlarda izlenen HBME-1, Galectin-3, CITED 1, Sitokeratin-19 pozitifliği de ayırıcı tanıda yardım edebilmekle birlikte, bütün papiller karsinomların aynı antijenik ekspresyonu göstermeyebileceği de akılda tutulmalıdır. Ancak bu aşamada da kapsüle lezyonlarda ayırıcı tanıda yeni terminolojiye giren NIFTP olguları yerini almaktadır ki bu lezyonların antijenik ekspresyonları papiller karsinom foliküler varyant ile benzerdir. Ayırımı için en iyi yol morfolojik kriterlerdir .

NIFTP ve papiller karsinom foliküler varyant ayırımını yapmak prognostik açıdan ve agresif tedavilerden kaçınılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Moleküler patoloji penceresinden bu alt tipi değerlendirecek olursak BRAFV600E mutasyonu RAS mutasyonu ve PAX8/PAR γ yeniden düzenlenmesi foliküler varyantta en sık görülen genetik değişimlerdir. Foliküler karsinomlarla benzer moleküler özellikleri vardır.^{140,141}

3-Makrofoliküler varyant:

Son DSÖ sınıflamasında ayrı bir alttip olarak kabul edilmeyen bir antidedir. Bu alt tipte neoplazi %50'den fazlasında 200-250 mikrometreden büyük foliküllerden oluşur. Makrofoliküler patternden dolayı guatr ve makrofoliküler adenom gibi benign hastalıklar ayırıcı tanısına girmektedir. Literatürde papiller karsinom makrofoliküler varyant morfolojisinde olan bir olguda anaplastik transformasyon ve 2 olguda da yaygın akciğer metastazları rapor edilmiştir.¹⁴²

4-Diffüz (multinodüler) foliküler varyant:

Diffüz foliküler varyantın ayrı bir alt tip olduğu tartışmalıdır. Bazı kaynaklarda foliküler varyantın bir alt grubu olarak yerini alır.⁴⁶

Diffüz foliküler varyant nadir ve özellikle genç kadınlarda görülen bir alt tip olup, bir ya da iki tiroid lobunun multifokal tutulduğu olgulardır.^{143,144} Bu alt tip genellikle damar

invazyonu, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu ve uzak organ metastazı ile giden agresif bir alt tiptir. Son DSÖ sınıflamasında diffüz foliküler varyant da yer almamaktadır.

5-Solid varyant:

Papiller karsinomun ağırlıklı olarak solid alanlardan oluşan ve tüm papiller karsinomlar arasında %3 sıklıkta izlenen bir alt tipidir. Özellikle iyonize radyasyon maruziyeti olan çocuklarda sık görülür. Neredeyse vakaların yarısında baş boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü mevcuttur.¹⁴⁵ Sıklıkla invaziv sınırlara sahip olup, papiller karsinom nüve özelliklerini taşıyan tümör hücrelerinden oluşan solid tabakalar ve yuvalar şeklinde bir morfolojik görünüme sahiptir. Solid büyüme paterni %50'den fazla olduğunda ancak solid varyant tanısı verilebilir.¹⁴⁶ Morfolojik benzerliklerinden dolayı, ayırıcı tanısına az diferansiye(insüler) karsinom girmektedir. Solid varyantta papiller nüve özellikleri izlenirken, az differansiye(insüler) karsinomda saptanmaz; buna karşılık belirgin nükleer pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite ve nekroz izlenir.¹⁴³ Az diferansiye karsinomların daha agresif seyirli olduğu bilindiğinden, bu ayrımı yapmak oldukça önemlidir.

Solid varyant, papiller karsinomun prognozu tartışmalı olup, bazı çalışmalarda papiller karsinomun diğer alt tipleri ile benzer sonuçlar verdiği ileri sürülürken, bazı çalışmalarda daha agresif davranış gösterdiği ileri sürülmüştür.¹⁴⁷

Çernobil kazasından sonra çocuklarda gelişen solid tip papiller karsinom olgularında RET/PTC gen rearranjanı(yeniden düzenlenmesi) oldukça sık görülmektedir. Travisco ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BRAF geninin triplet delesyonu nedeniyle valin ve lizinin glutamat ile yer değiştirmesi (BRAF[V600E+K601]) ilk kez sadece papiller karsinomun solid varyantında tariflenmiştir.^{148,149}

6-Kribriiform-Morular varyant (Kribriiform karsinom):

Papiller karsinom olgularının yaklaşık %0.5'inden azını oluşturan nadir görülen bir tümördür. Karakteristik olarak FAP ve Gardner Sendromu ile ilişkilidir. Sıklıkla genç kadınlarda görülür. Tümör sıklıkla multifokaldir, ancak germline APC mutasyonu taşımayan bazı olgularda soliter olarak da görülebilmektedir.^{135,143,144,150,151} İlginç olan germline mutasyon taşımayan bu olguların bir kısmında da yalnızca tümör hücrelerinde APC mutasyonunun varlığının rapor edilmesidir.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Papiller ve foliküler alanlar ile karışık kribriiform, solid, trabeküler ve skuamoid (morular) morfolojide alanlar içerir. Moruller bu alt tipin tipik özelliklerinden olsa da bazı vakalarda görülmeyebilir. Tümör hücrelerinin çekirdekleri ise sıklıkla hiperkromatik ve

yalancı çok katlı görünümdeydir. Tipik papiller karsinom nüve özellikleri de görülebilir. Moruller içerisindeki bazı nükleollerde ise biotin birikimine bağılı açık eozinofilik renkte homojen görünüm izlenir. Literatürde bir olguda tükrük bezinin adenoid kistik karsinomundaki morfolojiye benzer hyalen globuller bile tarif edilmiştir.¹⁵⁵ Alışılmadık morfolojik görünümünden ve tiroglobulinin genellikle yalnızca fokal pozitifliğinden dolayı tanı koymakta zorluk yaratabilir. Ancak bu konuda TTF-1 ile sıklıkla pozitif reaksiyon vermesi yardımcı olabilir.¹³⁴ Bu olgularda RET/PTC gen yeniden düzenlenmesi görülebilir ancak BRAF mutasyonları yoktur.

Klinik seyri klasik papiller karsinomlar gibidir ancak önemli olan bu olguların FAP ile birlikteliğinin hatırlanması ve kolonun ayrıntılı incelenmesi gerekliliğidir.

7-Kabara çivisi (Hobnail) görünümlü Varyantı:

Asioli ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanan bu nadir varyant yüksek mortalite ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.¹⁵⁶ Tümör hücrelerinin çekirdekleri sitoplazmanın orta veya apeks kısmına yerleşerek hücrelerin ucunda şişkin bir görünüm oluşmasını sağlar ve böylece kabara çivisi benzeri görüntü ortaya çıkar. Literatürdeki hobnail varyant olarak rapor edilen vakalarda tümörün %30'undan fazlasında bu morfoloji görülmektedir. Bazı yazarlar bu morfolojinin papiller karsinom onkositik varyantında da görülebileceğini savunmuşlardır.¹⁵⁷ Bu tümörlerin yaklaşık %50'sinden fazlasında BRAF (V600E) mutasyonu görülmesi bu tümörlerin papiller karsinomun bir alt tipi olduğuna dair moleküler düzeyde iyi bir kanıttır.¹⁵⁶

8-Yüksek silindirik hücreli (Tall cell) varyantı:

Bu alt tipte tümör hücrelerinin %50 veya daha fazlasını yüksek silindirik hücreler oluşturur.¹² Hücrelerin boyları genişliklerinin 2-3 katından daha fazladır ve sitoplazmaları genellikle eozinofiliktir.¹⁴³ Klasik papiller karsinoma göre boyutları daha büyük, tiroid dışına uzanım daha fazla, mitotik aktivite ve vasküler invazyon ise daha sıktır. Genellikle ileri yaşta görülür.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Bu varyant sıklıkla kötü prognozludur. Radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir.^{161,162}

Moleküler olarak BRAF mutasyonlarının bu varyantta sık görülmesinin de kötü prognozla seyretmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

9- Kolumnar hücreli varyantı:

Nadir görülen bu alt tipi oluşturan tümör hücreleri erken sekretuar endometrium gibi subnükleer ve supranükleer sitoplazmik vakuoller içermektedir. Yalancı tabakalanma

gösteren, çok uzun sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Genellikle daha agresif seyirli bir alt tiptir. Bu alt tip ayırıcı tanıda büyük zorluklara neden olabilir. Çünkü papiller karsinomun tipik çekirdek özellikleri (berraklaşma, inklüzyonlar vs.) ve psammom cisimleri bu alt tipte genellikle görülmez ve morfolojik olarak endometrial ve intestinal kökenli bir adenokarsinoma benzer bir görünüme sahiptir.¹³⁹ Özellikle metastatik odaklarda tümörün tiroid kökenli olduğunu immünohistokimyasal olarak TTF-1 ile göstermek gerekir. Tiroglobulin yamasal ve zayıf olarak boyanabildiği gibi (%10-55 oranında) CDX2 ekspresyonu da görülebildiği için immünohistokimyasal belirteçler de her zaman yardımcı olmayabilir.^{135,143,144,150} Endometrial karsinomlardan ayırımı için de ER ekspresyonu pek yol gösterici olmayacaktır. Çünkü bu tümörlerde ER ekspresyonu da görülebilmektedir.

10- Onkositik (oksifil, hurthle hücreli) varyant:

Makroskobik olarak maun kahverengi görünüm tipiktir. Mikroskobik olarak ise onkositik sitoplazmalı hücreler, tipik papiller karsinom çekirdek özelliklerini taşımaktadır. Çekirdek özellikleri konusunda oldukça dikkatli olmak gerekir çünkü tiroidin diğer onkositik hücreli benign ve malign tümörlerinden ayırımı ancak çekirdek özellikleriyle mümkündür. Elbette çekirdek özellikleri açısından da onkositik varyant için yanıltıcı bazı durumlar olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin çekirdekte berraklaşma genellikle onkositik varyantta görülmez. Nükleol belirginliği izlenebilir. Prognostik olarak klasik papiller karsinomlar gibidir. Moleküler düzeyde BRAF ve RET/PTC mutasyonlarına ek olarak onkositik morfoloji ile ilişkili olan mitokondrial DNA'da da mutasyonlar görülebilmektedir.¹⁶³

11-Warthin benzeri varyant:

Lenfoid hücrelerle infiltre fibrovasküler korun etrafını döşeyen onkositik hücrelerden oluşan papiller yapılarıyla Warthin tümörüne benzerlik göstermektedir. Sıklıkla çevre tiroide de lenfositik tiroidit bulguları eşlik eder. Literatürde dediferansiye alanlar içeren ve anaplastik karsinoma ilerleyen iki ayrı vaka bildirilmiş olsa da bu varyantın prognostik olarak bir önemi yoktur.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷

12-Berrak hücreli (clear cell) varyant:

Tipik olarak berrak sitoplazmalıdır. Sıklıkla papiller morfoloji hakim olsa da foliküler ve insüler düzenlenme de görülebilmektedir. Metastatik böbrek hücreli karsinom,

paratiroid tümörleri, berrak hücreli medüller karsinom ve diğer berrak hücreli tümörlerden ayırıcı tanısını yapmak için çekirdek özellikleri yardımcı olmaktadır.

13- Diffüz sklerozan varyant:

Klasik papiller karsinoma göre görülme yaşı daha gençtir.¹⁶⁸⁻¹⁷² Genellikle tek bir nodül oluşturmak yerine, yaygın tutulum gösterir. Yaygın skleroz ve lenfoid infiltrasyonun arasında tümör adaları izlenir. Skuamöz metaplazi bu alt tipte oldukça sık görülür. Diffüz tutulum karakteri ve lenfoid infiltrasyon nedeniyle tiroditlerle karışabilir. Moleküler düzeyde ise BRAF mutasyonu daha az görülmekle birlikte RET/PTC gen düzenlenmesi daha sık görülmektedir.

Bazı çalışmalar bu varyantın daha agresif gittiğini savunsa da 5 ve 10 yıllık hayatta kalım oranlarına bakıldığında %95 ve %93 oranında sağ kalım olduğu görülmüştür ki klasik papiller karsinomdaki sağ kalım oranları da buna benzerdir.¹⁶⁹⁻¹⁷²

14- Nodüler fasciit benzeri stromalı tiroid papiller karsinomu:

Çok nadir görülen bu alt tipte nodüler fasciit ya da fibromatozis benzeri bir stroma vardır.¹⁷³ Prognozu klasik papiller karsinomlarla benzerdir ancak iğsi hücreli alanlardan dolayı fibrozis gibi benign ve sarkom gibi malign neoplazilerden ayırımını yapmak önemlidir. Stroma içerisinde dağılmış klasik papiller karsinom alanlarının görülmesi ve iğsi hücrelerin benign morfolojide olması ile ayırıcı tanıyı yapmak mümkün olabilmektedir.

15- Diğerleri:

İğsi hücreli, miksoid gibi nadir varyantları da literatürde rapor edilmiştir. Bazı papiller karsinomlar trabeküler pattern gösterebildiği gibi lipomatöz ve osseöz metaplazi alanları eşlik edebilmektedir. Ayrıca bazı papiller karsinom odaklarında eşlik eden medüller karsinom, skuamöz karsinom veya undiferansiye karsinom alanları görülebilmektedir.¹⁷⁴

1.8.7.TNM EVRELEMESİ

Çizelge 1:İyi Diferansiyel Tiroid Karsinomlarında TNM Evrelemesi¹⁷⁵

T	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör yok.
T1	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu ≤ 2 cm
T1a	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu ≤ 1 cm
T1b	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 1 cm'den büyük ancak ≤ 2 cm
T2	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak ≤ 4 cm
T3	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da tümör makroskopik olarak infrahyoid kasları infiltrate ederek ekstratiroidal yayılım yapmakta
T3a	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm'den büyük
T3b	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak infrahyoid kasları (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid ya da omohyoid kasları) infiltrate ederek ekstratiroidal yayılım yapmakta
T4	Boyundaki büyük anatomik yapılara yayılım
T4a	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus ya da rekürren larengeal sinir invazyonu yapmakta
T4b	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak prevertebral fascia, karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmekte
	Not: Bütün kategoriler soliter tümör ve çok odaklı tümörler için düzenlenebilir. (Bu durumda en büyük odağa göre sınıflama yapılır)

N	
Nx	Lenf nodları değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N0a	Bir veya daha fazla sayıda sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış lenf nodu mevcut.
N0b	Radyolojik veya klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz mevcut.
N1a	Aynı tarafta ya da çift tarafta boyun level VI ve level VII'deki (pretrakeal, prelarengeal/Delphian ya da üst mediastinal) lenf nodlarına metastaz mevcut
N1b	Aynı taraf, diğer taraf veya bilateral olarak lateral boyun lenf nodlarına (Level I, II, III, IV veya V) veya retropharyngeal lenf nodlarına metastaz mevcut.

M	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

1.8.8.Papiller Karsinomda Kötü Prognostik Faktörler⁴⁶:

-İleri yaş

-Erkek cinsiyet

-Büyük tümör boyutu

-Tiroid dışına yayılım

-Histopatolojik olarak az diferansiye veya solid alanlar içermesi

-Damar invazyonu

-Anöplid hücre popülasyonu

-Moleküler özellikleri:

*RET/PTC ekspresyonunun prognostik etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar kötü prognostik etkisi olduğunu ileri sürse de aksi yönde delilleri olan çalışmalar da mevcuttur.

*BRAFV600E mutasyonunun kötü prognostik etkisi vardır.

-Histolojik alt tip: Hobnail, tall cell, yüksek kolumnar hücreli, diffüz sklerozan gibi bazı tipleri kötü seyirlidir.

-Çok odaklı olması

Venöz invazyon papiller karsinom olgularının yaklaşık %7'sinde görülmektedir.¹⁷⁶ Vasküler invazyonun görülmesinin hematojenik yayılım ve metastaz riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Bölgesel lenf nodu metastazı oldukça sıktır (yaklaşık \geq %50 oranında). Ancak bu uzun dönemde kötü prognostik bir faktör oluşturmaz^{177,178}. Bundan dolayı papiller karsinomu evrelemek için olan çabalar genellikle klinik olarak pek anlamlı olmamaktadır. Bazı olgularda ise servikal lenf nodu büyümesi ile ilk kez prezente olmasına rağmen, tiroide aşikar tümör görülmemektedir. Sıklıkla lenf nodu metastazları kistik olup, papiller ve/veya foliküler yapılardan oluşmaktadır.^{176,179}

Papiller karsinomlarda histolojik gradelemenin pek bir yeri yoktur çünkü lezyonların %95'i zaten grade 1'dir. Bazı tümörlerde ise primerinde ya da rekurrensinde fokal az diferansiye alanlar olabilir.⁶⁰ Bu alanlarda tümör sıklıkla solid patternde olup, nekroz, artmış mitotik aktivite ve sitolojik atipi görülebilmektedir. Böyle olgularda dikkatli takip etmek gerekir. Ayrıca papiller kanserlerde oldukça nadir olsa da anaplastik değişiklikler de görülebilmektedir.⁶¹

Papiller karsinom da akciğer kemik gibi uzak organ metastazı %5-7 olguda görülmektedir.^{1,5} Birden fazla alana bile metastaz yaptığında sıklıkla prognoz oldukça iyidir. Özellikle de metastazlar radioaktif iyot tedavisine yanıt veriyorsa prognoz daha da iyi seyredecektir. Bu yüzden papiller karsinom nedeniyle ölüm oldukça nadir görülmektedir.¹

1.8.9.Klinik Evreleme

Klinik evrelemede sıklıkla Amerikan Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer - AJCC) oluşturduğu evreleme sistemi kullanılmaktadır. 2018 yılına kadar 2009 yılındaki 7. baskıya dayanılarak evreleme yapılırken 2018 yılında 8. baskı ile evrelemede bazı değişiklikler yapılmıştır.¹⁷⁵ Aşağıdaki çizimde yeni evreleme sistemi eski sistemle karşılaştırmalı olarak verilmiştir¹⁷⁵:

Çizelge-2: AJCC'ye göre klinik evrelemedeki değişimler

	Evre	7. baskıya göre	8. baskıya göre
Daha genç hastalar	I	<45 yaş Tümörün T ve N evresine bakılmaksızın uzak organ metastazı olmayan tümörler	<55 yaş Tümörün T ve N evresine bakılmaksızın uzak organ metastazı olmayan tümörler
	II	<45 yaş Uzak organ metastazı olan tümörler	<55 yaş Uzak organ metastazı olan tümörler
Daha yaşlı hastalar	I	≥45 yaş Tümör boyutu ≤2 cm Tümör tiroid içinde sınırlı	≥55 yaş Tümör boyutu ≤4 cm Tümör tiroid içinde sınırlı
	II	≥45 yaş Tümör boyutu 2-4 cm Tümör tiroid içinde sınırlı	≥55 yaş Tümör boyutu >4 cm veya santral ve lateral boyun lenf nodlarına metastaz yapmış herhangi bir boyuttaki tümör veya makroskopik olarak infrahyoid (strap) kaslara yayılım
	III	≥45 yaş Tümör boyutu >4 cm veya minimal tiroid dışına yayılım veya santral boyun lenf nodlarına metastaz	≥55 yaş Makroskopik olarak subkutan yağlı doku, larinks, trakea, özofagus, rekurren larengeal sinir gibi yapılara ekstratiroidal yayılım gösteren herhangi bir boyuttaki tümör
	IV	≥45 yaş Makroskopik olarak tiroid dışına yayılım veya lateral boyun lenf nodlarına metastaz veya uzak metastaz	≥55 yaş Lenf nodu metastazı durumuna bakılmaksızın prevertebral fascia ve/veya major damar yapılarını invaze etmiş herhangi bir boyuttaki tümör veya uzak metastaz

Papiller karsinomun sınıflandırılmasında sıklıkla kullanılan bir diğer kılavuz da Amerikan Tiroid Birliği'nin (American Thyroid Association-ATA) kılavuzudur. Ancak bu sınıflama AJCC'nin sınıflamasından farklı olarak daha çok hastalığın tekrar etme riskini öngörmek üzerine odaklanan bir risk sınıflandırmasıdır.¹⁷⁵

1.8.10. İmmünohistokimya

Pek çok immünohistokimyasal boya papiller karsinomları diğer foliküler lezyonlar ve benign durumlardan ayırmak için denenmiştir. HBME-1, Galectin-3, Sitokeratin-19 bu boyalar arasında umut vaat edici olanlardandır.¹⁸⁰⁻¹⁸² Ancak yine de bu immünohistokimyasal belirteçlerin benign durumlarda ve foliküler lezyonlarda da pozitif olabileceği yapılan çalışmalarda görülmüş olup tanıya katkıları bu nedenle sınırlıdır.

Çoğu malignitede olduğu gibi papiller karsinomda metastaz riskini belirlemek için de immünohistokimyasal belirteçlerden yararlanmak fikri pek çok bilimsel çalışmaya ilham kaynağı olmuştur.^{10,11,183}

Papiller karsinomda tanısal veya metastaz riskini öngörmek amacıyla kullanılan immünohistokimyasal belirteçler kısaca şöyle anlatılabilir:

TTF-1 ve Tiroglobulin: İmmünohistokimyasal olarak çoğu papiller kanserler TTF-1 ve tiroglobulin ile pozitif boyanırlar. Bu belirteçler metastatik bir papiller karsinom olgusunda metastazdan primere yönelmek için oldukça yardımcı olsa da benign tiroisitler de bu belirteçlerle pozitif reaksiyon verdiği için tiroidin içinde benign lezyonlardan ayırmak için kullanılmaları pek mümkün değildir.

Sitokeratin-19: En düşük molekül ağırlıklı sitokeratin olan sitokeratin-19, 40 kDa ağırlığa sahiptir. Basit epitelyal hücrelerde bulunur. Kompleks ve çok katlı epitellerde ise ancak bazal tabakada görülebilirler.¹⁸⁴ Normal tiroid dokusunda ve bazı benign tiroid lezyonlarında fokal ve zayıf bir sitokeratin-19 varlığı gösterilmiştir. Bu sitokeratin-19 varlığının, maligniteye dönüşümle birlikte diffüz ve şiddetli bir hal aldığı ve bu değişimin malign lezyonların benignlerden ayrılmasında, özellikle papiller tiroid karsinomunda kullanılabileceği bildirilmiştir.¹⁸⁵⁻¹⁸⁹

CD56: Diğer bir adı "Neural cell adhesion molecule-NCAM" olan molekül adından da anlaşılacağı üzere temelde nöral hücreler olmak üzere hücre adezyonunda görevlidir. Normal tiroid folikül epitel hücreleri CD56 ekspresyon eder ve CD56 ile diffüz membranöz boyanma gösterir. Papiller karsinomlarda ise CD56 ekspresyonunda kayıp veya azalma

izlenir. CD56 aynı zamanda diğer foliküler neoplazilerde de yaygın pozitiflik gösterdiği için özellikle papiller karsinom foliküler varyantın diğer foliküler neoplazilerden ayrımında önemli rolü olduğu iddia edilmiştir.¹⁹⁰

HBME-1: Mezotelyoma hücre kültüründen üretilmiş monoklonal bir antikordur. Tiroid için benign lezyonlardan ayırımında kullanılan en etkili belirteçtir. Foliküler kökenli iyi diferansiye tümörlerinde sıklıkla pozitif boyanırken benign lezyonlarda genellikle negatiftir. Ancak kuvvetli papiller hiperplazi izlenen nodüller gibi bazı benign lezyonlarda da pozitif boyanma izlenebileceği akılda tutulmalıdır.¹⁹¹

Galectin-3: β -galaktozid bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesi olup, başlıca iki biyokimyasal özelliği vardır. Bunlardan birincisi karbonhidrat bağlama alanında birbirini takip eden aminoasit zinciri içermesi, ikincisi ise β -galaktozidlere afinitesinin olmasıdır. Galectin-3'un molekül ağırlığı 26200-30300 kDa'dur.

Galectin-3, birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada ve / veya nüvede, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. İntrasellüler galectin-3 (gal-3) nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda ve apoptozisten korunmada görev alır. Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler ortamdaki galectin-3 ise hücreler arası ve hücre matriks ilişkilerinde görev alır.¹⁹² Galectin-3, embriyogenezde, hücreler arası ve hücre stroma ilişkilerinde etkili olarak organogenezde rol oynar.¹⁹²⁻¹⁹⁷

Emerin: Nükleer membran proteini olan emerinin papiller karsinomun nükleer kontur düzensizliklerini göstermek açısından oldukça kullanışlıdır.

CITED-1: 27 kDa ağırlığa sahip transkripsiyonel transaktivatör bir nükleer proteindir. Papiller karsinomlarda eksprese edilen bu antikor, benign tiroid lezyonları ve diğer tiroid karsinomlarından ayırımında yardımcı olabilmektedir.¹⁹⁸

Pax-8: Bir çeşit transkripsiyon faktörü olan Pax-8'in ekspresyonu tiroid kanserlerinde azalmaktadır.¹⁹⁹

İmmunhistokimyasal belirteçler ve klinik gidiş:

S100A4: S100 kalsiyum bağlayıcı protein ailesinden olan S100A4 hücre çoğalması ve kanser progresyonu ile ilişkilidir. Literatürde bir çalışmada da papiller karsinomlarda S100A4 ekspresyonundaki artışın metastaz riski ile korele olduğu görülmüştür.¹⁸³

Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGF-R): Mezenkimal hücrelerden salınan ve epitelyal hücrelerin proliferasyonunda rol alan bir proteinin reseptörüdür. Papiller

karsinomlarda yaklaşık %70 oranında ekspresyonu saptanmış olup, azalmış ekspresyon veya ekspresyonun hiç olmamasının da uzak metastaz riskini arttırdığı rapor edilmiştir.²⁰⁰

VEGF-C: Lenfanjiogeneziste rol oynamaktadır. Artmış ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile korele olduğu yönünde bilgiler mevcuttur.²⁰¹

Cyclin D1: Hücre siklus düzenleyicilerinden olan Cyclin D1'in ekspresyonundaki artışın artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğuna dair bilgiler de literatürde mevcuttur.¹⁰

BRAF V600E: Önceleri yalnızca moleküler yöntemlerle saptanan bu mutasyon günümüzde immünohistokimyasal yöntemlerle de tanınabilmektedir. BRAF V600E mutasyonunun prognozda ve etyolojide etkili olduğu da bilinen bir gerçektir.²⁰²

p27: Normal tiroid folikül epitel hücrelerinde güçlü p27 immünreaktivitesi görülmekte iken hiperplastik ve neoplastik durumlarda bu ekspresyonun azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda literatürde p27 ile yapılan çalışmalarda hiperplastik nodüllerde neoplastik nodüllere göre, benign nodüllerde malign nodüllere göre ve iyi diferansiye karsinomlarda az diferansiye karsinoma göre ekspresyonunun daha fazla olduğu rapor edilmiştir.²⁰³⁻²⁰⁵ Ekspresyonundaki azalmanın pek çok malignitede lenf nodu metastazı ile de ilişkili olduğu yönünde yayınlar da vardır.^{9,206} Tiroid ile ilgili p27 ve Cyclin D1 ekspresyonunu inceleyerek yapılan bir çalışmada da p27 ekspresyonundaki azalmanın tiroid papiller karsinomlarında lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁰

2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Vaka Grubunun Tanımlanması

Çalışmamız kapsamında 2008-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderilen tiroid rezeksiyon materyalleri, hasta dosya ve patoloji rapor kayıtları üzerinden incelendi. Total tiroidektomilerin yanında lobektomiler de araştırmaya dahil edildi. Toplam 3186 olguya ait tiroid eksizyon materyali incelenmişti. Endokrin bölümünde takip edilen ve uzak organ metastazı saptanan 17, yalnızca lenf nodu metastazı saptanan 12 adet olgu çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak da metastatik olgularla benzer büyüklükte ve Kocaeli Tıp Fakültesi endokrin bölümünde yapılan en az 2 yıllık klinik takiplerinde metastatik olmadıkları bilinen 17 olgu incelendi. Olgulara ve kontrol grubuna ait patoloji raporları ve tümöre ait hematoksilen eozin boyalı camların hepsi iki patolog tarafından incelendi. Tümör çapı, odak sayısı, kapsül varlığı, var ise kapsül invazyonu, tiroid dışı yayılım, damar invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, mitoz, nekroz, cerrahi sınırların durumu, morfolojik olarak daha agresif seyreden alttiplere ait bulguların varlığı inceleme kriterleri olarak belirlendi ve iki bağımsız patolog tarafından değerlendirildi. P27 için ise tüm olgularda tümörü temsil eden uygun bir blok seçilerek immünohistokimyasal yöntem uygulandı.

İmmünohistokimyasal sonuçlar hastaların klinik bilgilerine bakılmaksızın kör olarak değerlendirildi.

2.2.İmmünohistokimyasal boyanma:

İmmünohistokimyasal çalışma için tümörü temsil eden bir blok seçildikten sonra parafin bloktan Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Kesitler ilk olarak ksilen ile deparafinize edildikten sonra, dereceleri azalarak ilerleyen bir şekilde etanol çözeltileri ile muamele edilerek rehidrate edildi. “Antijen retrieval” işlemi, kesitler sodyum sitrat tampon çözeltisinde (pH=6) 100°C’de düdüklü tencerede 4 dakika bekletilerek yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi, kesitlerin %3 derişimde H₂O₂ çözeltisinde 15 dakika bekletilmesi ile önlendi. Daha sonra kesitler anti-p27 antikoru (p27, klon: R7, 1/150, Thermo Fischer Scientific, Cheshire, UK) ile 1,5 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası streptavidin-biotin kompleksi ile konjuge ikincil antikor (UltraVision Detection System Large Volume anti-Polyvalent, HRP, LabVision, Fremont,

CA, USA) ve kromojen (AEC Substrate System, LabVision, CA, USA) kullanılarak birincil antikor görünür hale getirildi.

2.3.İmmünohistokimyasal Değerlendirme

p27 için kolon adenokarsinomu dokusu pozitif dış kontrol olarak kullanıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme ise iki patolog tarafından yapıldı. Olgulara ait çevre tiroid dokusu pozitif iç kontrol olarak, nonimmün serum ise negatif kontrol olarak kullanıldı. Boyanma yaygınlığına bakıldı. Çevre tiroid ile aynı şiddette boyananlara kuvvetli, ancak büyük büyütmede (x400) fark edilebilecek olanlar zayıf, ikisinin ortasındakiler orta, hiç boyanmayanlar ise boyanma yok olarak değerlendirildi. Puanlama yapılırken aşağıdaki değerlendirme şeması kullanıldı. (Çizelge 3)

Çizelge 3: p27 immünreaktivitesinin puanlanma kriterleri

Boyanma yaygınlığı	Puan
Hiç boyanma yok (%0)	0
% 1-10 hücrede boyanma	1+
% 11-50 hücrede boyanma	2+
% 51-100 hücrede boyanma	3+

2.4.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık Pearson Kikare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Yaş aralığı 24-84 arasında değişen 15'i erkek, 32'si kadın olmak üzere toplam 47 olgu çalışmaya dahil edildi. Uzak organ metastazlı 17, metastaz yapmayan kontrol grubu olarak 17, yalnızca lenf nodu metastazı yapan 12 olgu incelemeye alındı.

Uzak organ metastazı yapan 17 olgunun 7'sinde aynı zamanda lenf nodu metastazı da saptandı. Hipofiz metastazı görülen olguda ve akciğer metastazı görülen olgulardan birinde aynı zamanda kemik metastazı da mevcuttu. Uzak organ metastazı yapan olguların metastaz yaptıkları organlar aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak anlatılmıştır (Çizelge 4).

Çizelge 4: Çalışmamızdaki uzak organ metastazı yapan olguların metastaz yaptıkları organlara göre dağılımı

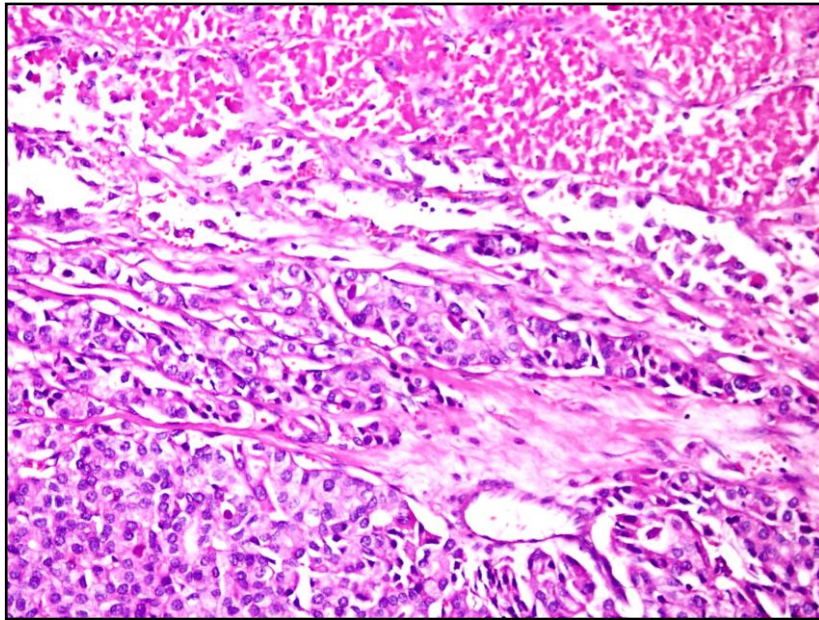
Metastaz yaptığı bölge	Olgu sayısı
Kemik metastazı	9
Akciğer metastazı	8
Böbrek metastazı	1
Hipofiz metastazı	1

Histopatolojik değerlendirmede olguların PTK alt tipleri açısından dağılımı aşağıdaki tabloda özetlendi (Çizelge 5). Uzak organ metastazı yapan 10 olgunun papiller karsinom, klasik varyant, 5 olgunun papiller karsinom, foliküler varyant, 2 olgunun ise papiller karsinom, solid varyant morfolojisinde olduğu dikkati çekti. Hurthle hücreli varyantların hiçbirinde uzak organ metastazı saptanmadı ve bu morfolojideki 2 olguda yalnızca lenf nodu metastazı saptandı. Solid varyant olan 2 olgu da uzak organ metastazı yapmıştır. Alt tip ile metastaz potansiyeli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,061).

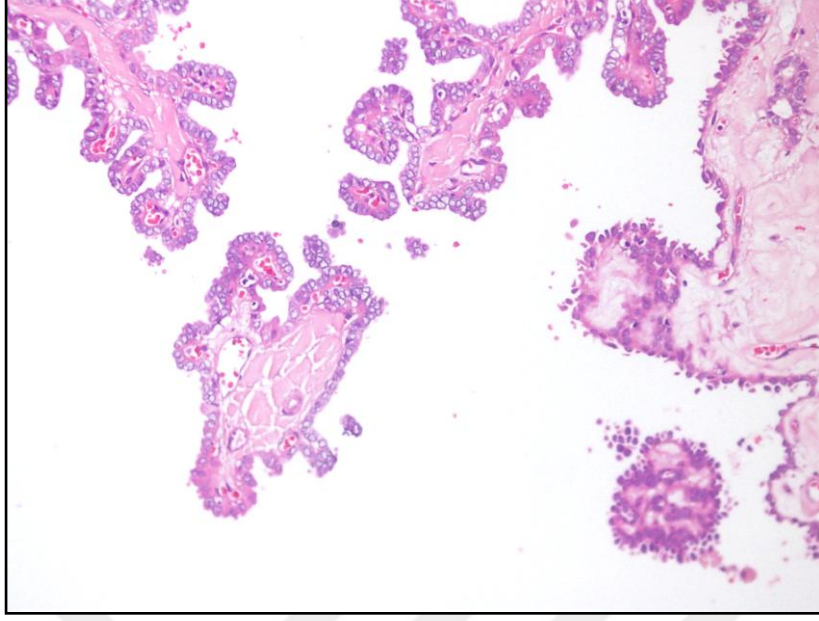
Çizelge 5: Metastaz durumu ve morfolojik alt tip arasındaki ilişki

MORFOLOJİK ALT TİP	Metastaz yapmayan	Yalnızca lenf nodu metastazı yapan	Uzak organ metastazı yapan
Klasik varyant	3 (%17,6)	7 (%58,3)	10 (%58,8)
Foliküler varyant	9 (%52,9)	3 (%25)	5 (%24,4)
Hurthle hücreli varyant	4 (%23,5)	2 (%16,6)	0
Solid varyant	0	0	2 (%11,7)
Warthin benzeri varyant	1 (%5,8)	0	0

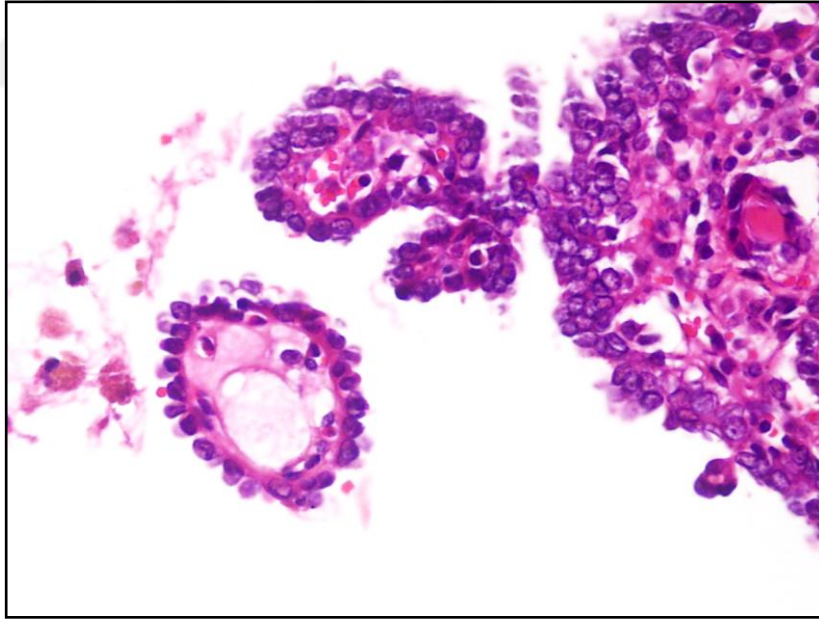
Mitotik indeks H&E boyalı kesitlerde incelendi ancak mitotik indeksin bütün olgularda oldukça düşük olduğu izlendi. Nekroz uzak organ metastazı yapan solid alanlar içeren 2 ve klasik PTK morfolojisindeki 1 olguda olmak üzere toplam 3 olguda görüldü (Çizim 2). Uzak organ metastazı yapan olguların 3'ünde %5-10 oranlarında hobnail morfoloji izlenirken, metastaz yapmayan olgulardan yalnızca birinde ve %3 oranında hobnail morfoloji görüldü (Çizim 3-5)



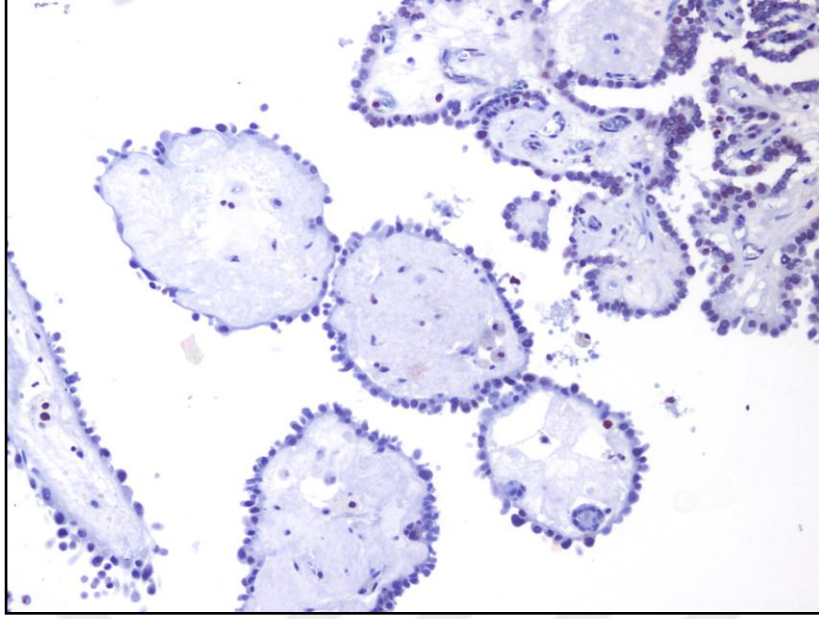
Çizim 2: Solid alanlar içeren bir papilleodakları (üstte) ile canlı tümör hücreleri arasındaki keskin geçiş (H&Ex200)



Çizim 3: Klasik papiller morfoloji(solda) ile hobnail morfoloji(sağda)
(H&Ex100)



Çizim 4: Solda kabara çivisi görünümünde çekirdekler ile döşeli
mikropapiller yapı (H&Ex400)



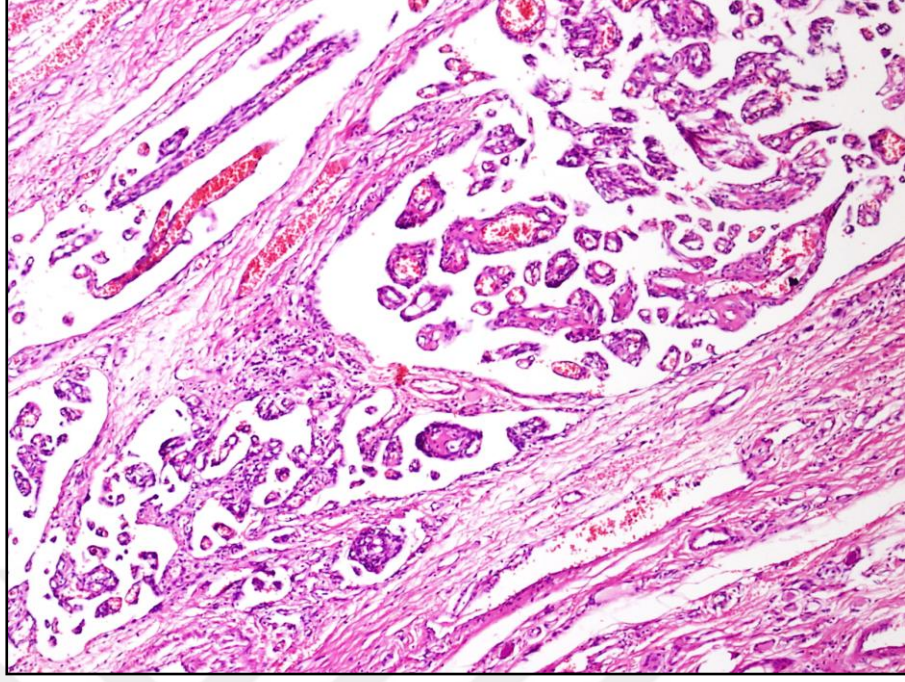
Çizim 5: Hobnail morfolojideki bir alanda p27 ekspresyon kaybı (p27x200)

Damar invazyonu uzak organ metastazı yapan 6 (6/17; %35,2), yalnız lenf nodu metastazı yapan ise 1 (1/12;%8,3) olguda H&E kesitlerde görülebildi.

Uzak organ metastazı yapan 17 olgunun 10'unda tümör çevresinde kapsül yapısı izlenmiş olup, bu 10 olgunun 9'unda kapsül invazyonu görüldü. Yalnız lenf nodu metastazı yapan olgularda 12 olgunun 8'inde kapsül varlığı izlenirken, kapsül invazyonu 7 olguda mevcuttu. Metastaz yapmayan 17 olguda ise 8 olguda kapsül varlığı izlenirken, bu 8 olgunun da 7'sinde kapsül invazyonu görüldü.

Bütün olgular arasında toplam 6 olguda cerrahi sınırlarda tümörün devam ettiği izlendi. Bu olguların iki tanesinde uzak organ metastazı birinde de lenf nodu metastazı saptandı.

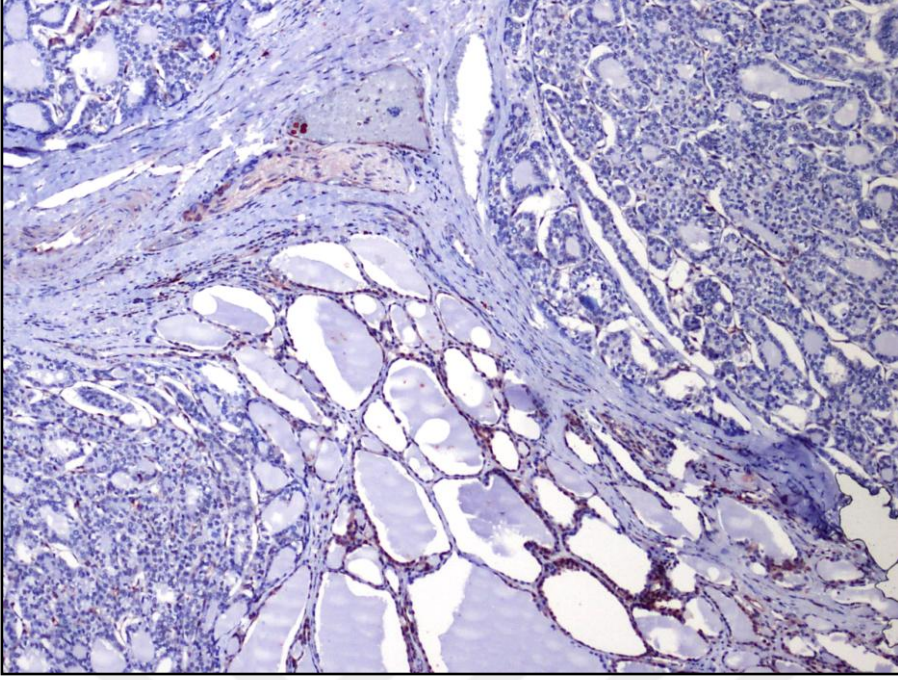
Uzak organ metastazı yapan bir olguda papiller endotelial hiperplazi izlendi (Çizim 6).



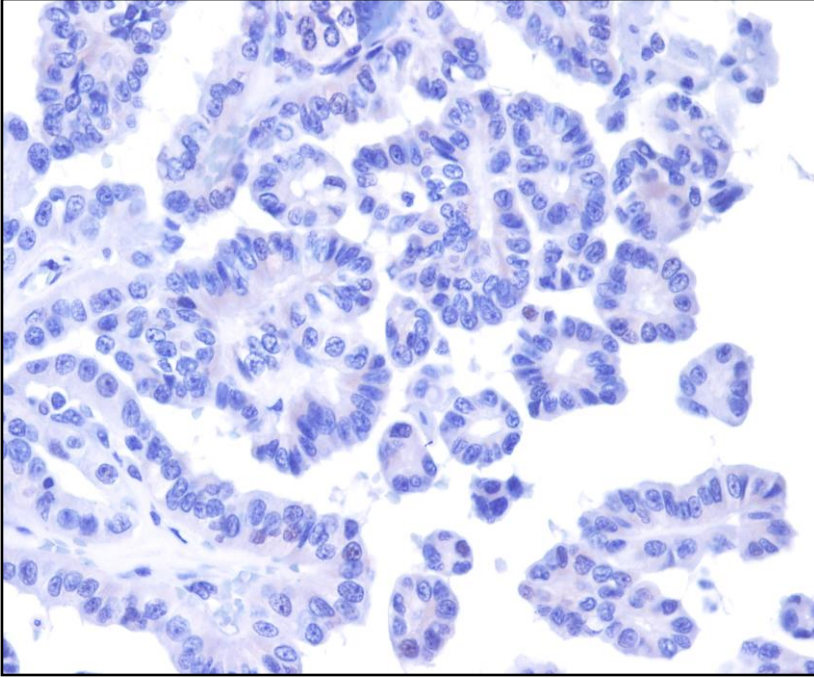
Çizim 6: Tümör çevresinde papiller endotelyal hiperplazi alanı (H&Ex200)

İmmünohistokimyasal olarak bütün olgular aynı seansta p27 antikoruna ile boyandı. Olgulara ait çevre tiroid dokusu pozitif iç kontrol olarak kullanıldı.

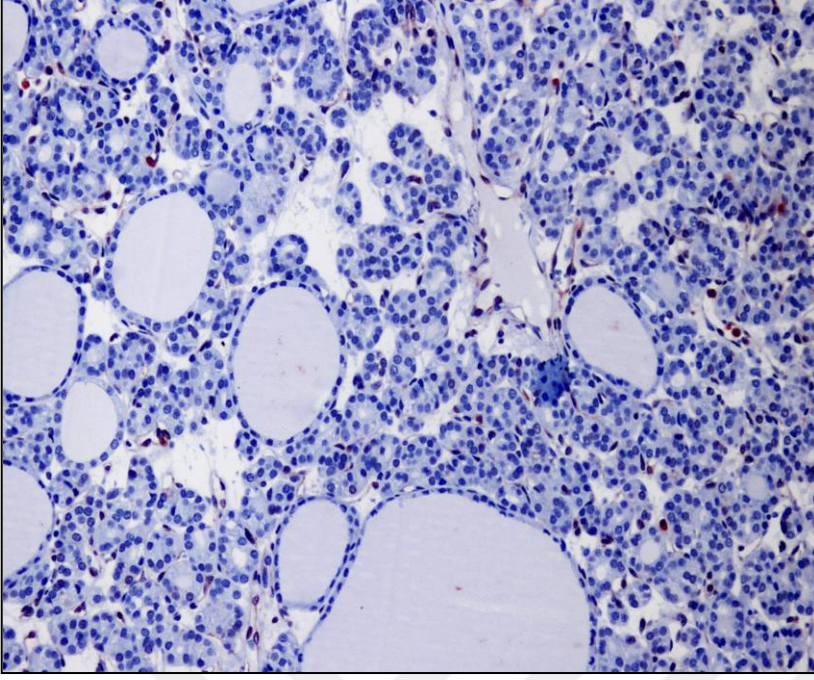
p27 ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları tablo halinde özetlendi (Çizelge 6). Uzak organ metastazı yapanların 10 tanesinde (%58,8) 0 veya 1 pozitif boyanma izlenirken (Çizim 7-10), metastaz yapmayan olguların 16'sı (%94,1) 2 ve 3 pozitif boyanma gösterdi (Çizim 11-12). Yalnızca lenf nodu metastazı yapan olguların ise 11'inde (%91,7) 2 veya 3 pozitif boyanma izlendi. Bu boyanma patterni ile metastaz yapmayan ve lenf nodu metastazı yapan olguların p27 ekspresyonlarının benzer olduğu ancak uzak organ metastazı yapanlarda belirgin bir boyanma kaybı olduğu dikkati çekti. İstatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre metastaz durumu ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve uzak organ metastazı yapanlarda p27 ekspresyonunda azalma olduğu izlendi. (p=0,006).



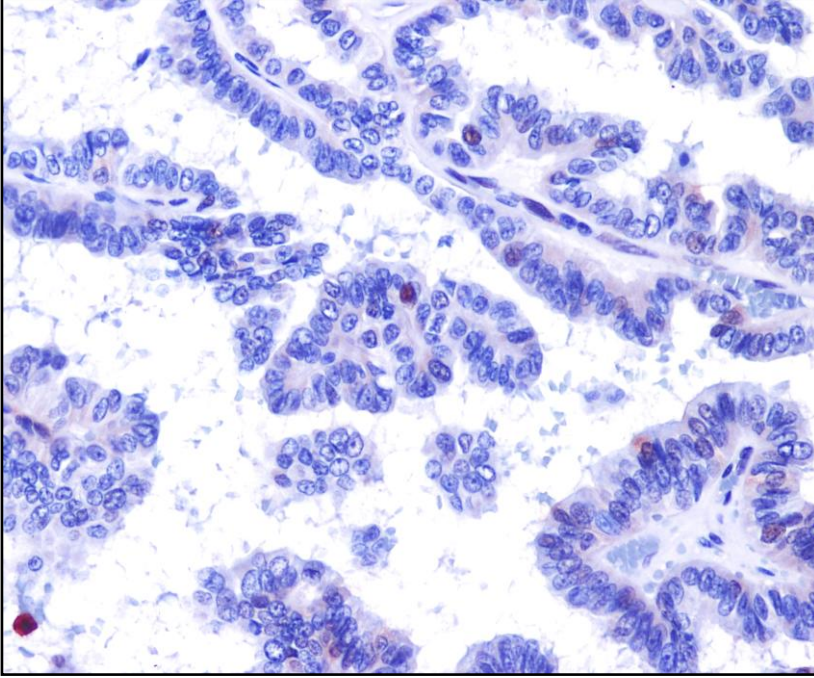
Çizim 7: Ortada p27 ile reaktivite gösteren normal tiroid dokusu ve çevrede p27 ile boyanmayan tümör dokusu (p27x40).



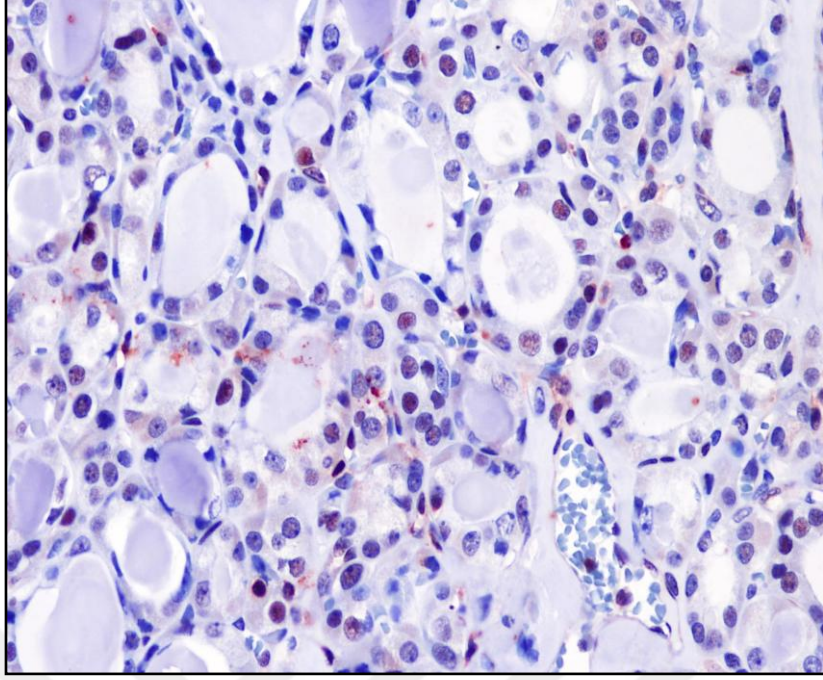
Çizim 8: p27 ile hiç boyanmayan uzak organ metastazlı PTK, klasik varyant morfolojisindeki olgu (p27x400).



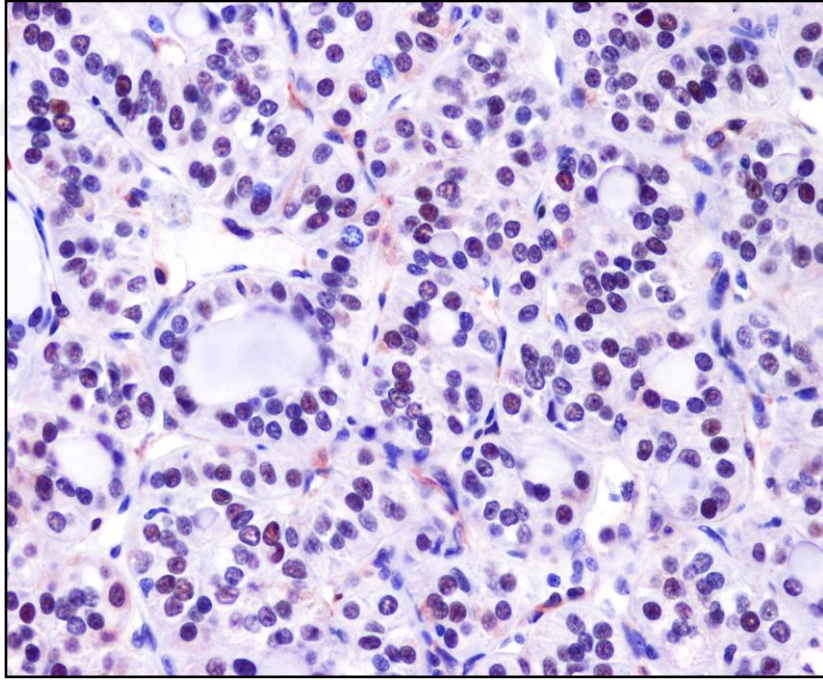
Çizim 9: Tek tük p27 pozitifliği gösteren bir olgu (p27x40).



Çizim 10: p27 ile seyrek boyanma izlenen(<%10) papiller yapılar (p27x400).



Çizim 11: 2 pozitif boyanma gösteren PTK olgusu (p27x400)



Çizim 12: 3 pozitif boyanma gösteren papiller karsinom foliküler varyant morfolojisinde bir olgu (p27x400)

Çizelge 6: Metastaz durumu ve p27 ekspresyonu arasındaki ilişki

Metastaz	P27			
	0	1	2	3
Metastaz yapmayan (n=17)	0 (%0)	1 (%5,9)	9 (%52,9)	7 (%41,2)
Yalnız lenf nodu metastazı yapan (n=12)	1 (%8,3)	0 (%0)	5 (%41,7)	6 (%50)
Uzak organ metastazı yapan (n=17)	3 (%17,6)	7 (%41,2)	6 (%35,3)	1 (%5,9)
P=0,006				

p27 boyanma şiddetine göre yapılan değerlendirmede ise elde edilen sonuçlar tablo halinde özetlendi (Çizelge 7). Hiç boyanma olmayan olgular zayıf boyanma kategorisine alındı. Boyanma şiddeti ile de metastaz durumu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (P=0,022). Uzak organ metastazlı olguların 11'inde (11/17;%64,7) zayıf boyanma görülürken; bu grupta yalnızca 1 olguda (1/17;%5,9) kuvvetli boyanma izlendi. Metastatik olmayanların ise %76,4'ü orta şiddette boyanmıştır.

Çizelge 7: Metastaz Durumu ve p27 boyanma şiddeti arasındaki ilişki.

Metastaz Durumu	P27 boyanma şiddeti		
	Zayıf	Orta	Kuvvetli
Metastaz yapmayan	2 (%11,8)	13 (%76,4)	2(%11,8)
Yalnız lenf nodu metastazı yapan	6 (%50)	4 (%33,3)	2(%16,7)
Uzak organ metastazı yapan	11 (%64,7)	5 (%29,4)	1 (%5,9)
P=0,022			

p27 ekspresyonu ile tiroid dışı yayılım varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi. Tiroid dışı yayılım yapan 7(%46,7) olguda 2 veya 3 pozitif boyanma izlenirken; tiroid dışı yayılım yapmayanlarda bu oran 27 olguyla %87,1'e yükseldi. Bu da tiroid dışı yayılım ile p27 ekspresyonu azalması arasında bir bağlantı olduğunu gösterdi. Sonuç istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,002).

Çizelge 8: Tiroid dışı yayılım ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişki.

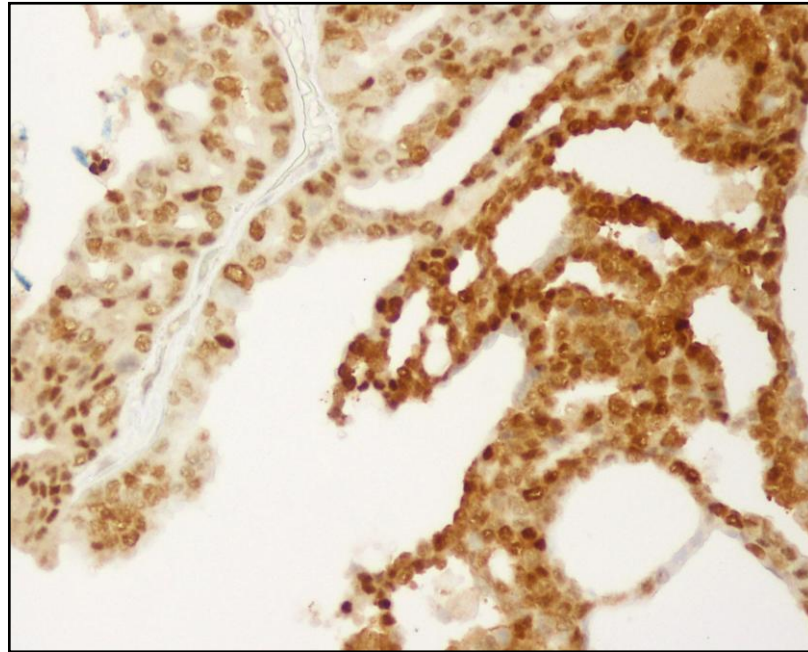
Tiroid dışına Yayılım	P27			
	0	1	2	3
Var	2 (%13,3)	6 (%40)	1 (%6,7)	6 (%40)
Yok	2 (%6,5)	2 (%6,5)	19 (%61,3)	8 (%25,8)
P=0,002				

p27 ile morfolojik alt tip arasında(Çizelge 9) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,655).

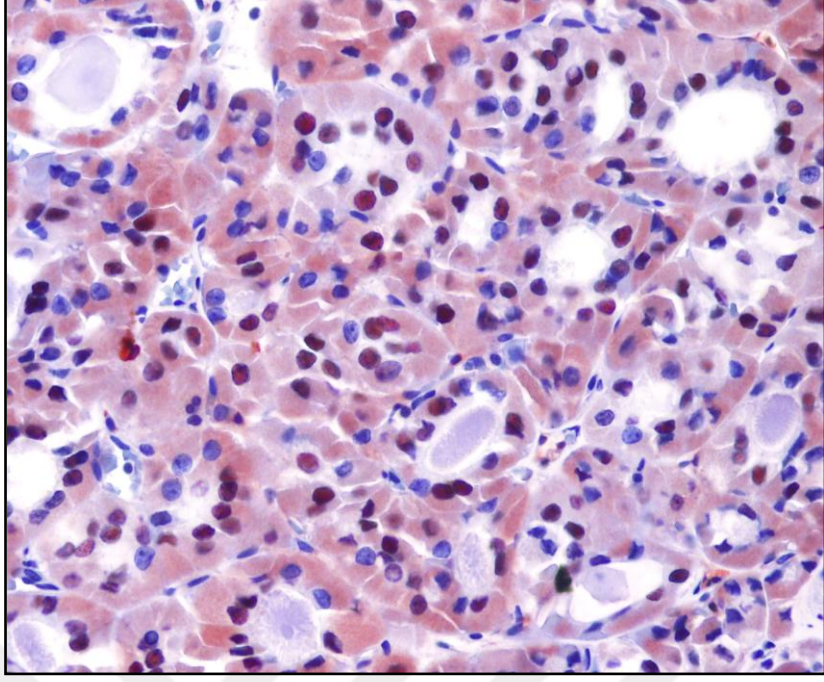
Çizelge 9: p27 ekspresyonu ile morfolojik alt tip arasındaki ilişki

Alt tip	P27			
	0	1	2	3
Solid varyant	0	0	1 (%50)	1 (%50)
Foliküler varyant	1 (%5,9)	2 (%11,8)	9 (%52,9)	5 (%29,4)
Huthle hücreli varyant	0	0	4 (%66,7)	2 (%33,3)
Klasik varyant	3 (%15)	6 (%30)	5 (%25)	6 (%30)
Warthin benzeri patern	0	0	1(%100)	0

p27 ile uzak organ metastazı yapan bir olguda sitoplazmik ve nükleer reaksiyonun birlikte olduğunu gözlemledik (Çizim 13). Aynı zamanda Hurthle hücreli alt tipteki olgularda da sitoplazmik bir çapraz reaksiyon ile karşılaştık. (Çizim 14).



Çizim 13: p27 ile sitoplazmik ve nükleer boyanma gösteren uzak organ metastazlı papiller karsinom olgusu (p27x400)



Çizim 14: p27 ile sitoplazmik çapraz reaksiyon (p27x400)

4.TARTIŞMA

Papiller tiroid karsinomlarının dünya genelinde sıklığı artmaktadır. Batı Avrupa, Kanada, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi bazı bölgelerde yapılan çalışmalar bunu gözler önüne sermektedir.²⁰⁶⁻²¹⁰ Ancak bu artışın gerçekten papiller karsinom vakalarının artışından mı yoksa gelişmiş tanı yöntemleri ve sağlık hizmetleri nedeniyle okült papiller karsinomların bile tanı alabilmesinden mi kaynaklandığı tartışma konusudur. PTK, her ne kadar genellikle iyi seyirli olsa da literatürde %5-7 gibi oranlarda uzak organ metastazı bildirilmiştir.¹⁻⁵ Hatta bazı çalışmalarda %9-10 gibi sıklıklardan bile bahsedilmiştir.²¹¹ Bizim serimizde ise uzak organ metastazı sıklığını %1,7 olarak belirledik. Bu oran dünya literatüründeki oranlara göre oldukça az olsa da aslında ülkemizde Fırat Ö. ve arkadaşlarının²¹² yaptığı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1997-2008 yılları arasında tanı alan papiller tiroid karsinomlarını inceleyen bir çalışmada, uzak organ metastazı sıklığını bizim çalışmamızla benzer şekilde %1 olarak bulmuşlardır. Ülkemizdeki PTK sıklığının dünya literatüründeki oranlara göre bu kadar düşük olmasının nedeninin papiller karsinomların, ülkemizde daha iyi seyirli gitmesinden kaynaklandığını düşünmüyoruz. Ülkemiz endemik guatr bölgesinde olduğu için tiroidektomi sık yapılan bir opeasyondur. Bu durum da hiçbir klinik bulgu vermeyen ve uzak organ metastazına oldukça nadiren yol açan okült papiller karsinomların tanı konma şansını arttırmaktadır.

Papiller karsinomların bazı alt tiplerin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu agresif seyreden alt tiplere ait morfolojilerin düşük oranda da olsa raporda belirtilmesi gerektiği ve prognostik anlamı olabileceğine dair çalışmalar vardır. %30'dan fazla hobnail morfolojiyi içeren tümörler hobnail varyant olarak tanımlanmaktadır ve kötü prognozlu olduğu bilinmektedir.²¹³ Lino Silva LS²¹⁴ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise %5 ve üstünde hobnail morfoloji varlığının prognozu direkt olarak kötü etkilediğini ve raporlanması gerektiğini iddia etmiştir. Bizim serimizde hobnail varyant tanı kriterlerine uygun olgu yoktur, fakat hobnail morfolojinin daha düşük oranlarda görüldüğü olgularımız mevcuttur. Biz de çalışmamızda uzak organ metastazlı olgularımızın 3'ünde %5-10 oranında hobnail morfoloji izledik. Metastaz yapmayan bir olguda ise %3 oranında hobnail morfoloji saptadık. Kötü prognoz belirteci olarak bilinen^{215, 216} nekroz ise 3 uzak organ metastazlı olgumuzda izlendi.

Uzak organ metastazlı bir olgumuzda çevre tiroide papiller endotelial hiperplazi ile karşılaştık. Tümör komşuluğunda yerleşen bu lezyonun tümörün damar invazyonuyla

benzerlikleri dikkatimizi çekti. Papiller endotelyal hiperplazi her ne kadar tiroide oldukça nadir görülsede, literatürde önceki yapılan ince işne aspirasyonunlarına ikincil olarak izlenebildiği rapor edilmiştir.²¹⁷ Tiroid malignitlerinin damar içi yayılımı ile ayırıcı tanıya girdiği için, bu antiteden haberdar olmanın yararlı olacağını düşünüyoruz.

Uzak organ metastazlı olgularımızda, literatürle uyumlu olarak en sık akciğer (%38) ve kemik metastazı (%47) izlense de bir olguda böbrek metastazı, bir olguda ise hipofiz metastazı saptandı. Hipofiz metastazı yapan olgu solid alanlar ve nekroz içermekteydi. Böbrek metastazı yapan olgu klasik papiller karsinom morfolojisindedir. Papiller karsinomlarda oldukça nadir görülen böbrek metastazı literatürde şimdiye kadar yalnızca 31 olguda rapor edilmiştir.

p27, kromozom12p13 bölgesinde yerleşimli olan bir tümör süpresör genidir. Hücre siklusu sırasında G0 veya erken G1 fazında cyclin D1/cdk kompleksini inhibe eden bir nükleer proteini kodlar. pRb bölgesinin inaktive olmasını engeller ve böylece hücrenin G1 fazından S fazına geçmesi durdurulmuş olur. Hücrelerin çoğaldıktan sonra iki hücrenin birbirine dokunması sonucu gerçekleşen kontak inhibisyonun da p27 ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. p27'nin apoptoz üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. Genetik çalışmalarda p27 genini kaybeden farelerde çoklu organ hiperplazileri ve tümör gelişimi olduğu izlenmiştir.²¹⁸

p27 normalde nükleusta yerleşmiş olduğu için immünohistokimyasal olarak da genellikle nükleer ekspresyonu izlenmektedir. Literatürde meme, kolon, prostat, akciğerin küçük hücreli dışı karsinomları, malign melanom, mide kanserleri ve paratiroid kanserleri gibi pek çok kanserde p27 ekspresyonundaki azalmanın kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur.⁹

p27'nin prognoz ve metastaz üzerine yaptığı etkinin hangi mekanizmayla gerçekleştiği de elbette ki merak konusu olmuştur. p27'nin mutasyona uğradığı hipotezi öne sürülmüş ancak tümörlerde p27 mutasyonlarının oldukça az oranda görüldüğü, asıl değişikliğin ekspresyonunda olduğu saptanmıştır. Bu ekspresyon farklılığının da posttraslasyonel hedefe özgü değişimlerle olduğu düşünülmektedir. Visone R. ve ark.²¹⁹ tiroid papiller karsinomlarında p27 ekspresyonundaki azalmaya yol açan mekanizmanın mikro-RNA'lar ile ilişkili olabileceği yönünde kanıtlar bulmuştur. Papiller tiroid karsinomlarındaki artan mikro-RNA 221 ve mikro-RNA 222'nin p27 ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu da

tümör süpresör genin tümörlerdeki etkisini değerlendirmek için immünohistokimiyayı değerli bir yöntem yapmıştır.

Hücre siklus inhibitörü olduğu bilindiği için ekspresyonundaki azalmanın, hücrelerin aşırı çoğalmasına yol açarak bu etkiyi yaptığı düşünülmüştür. Ancak bu ilişkiyi araştırmak için kolon kanserlerinde ve meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda p27 ile Ki67 proliferasyon indeksi birlikte değerlendirilmiş ve bu hipotezin doğru olmadığı yönünde kanıtlar bulunmuştur.²⁰⁵ p27 ekspresyonundaki azalmanın kötü seyirle ilişkili olduğu ancak Ki67 proliferasyon indeksi ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. p27'nin hücrelerin birbirine tutunması ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. p27 ekspresyonundaki bu kaybın da tümörlerdeki hücre dışı matrikstek ve hücrelerarası birbirine tutunmadaki değişikliklere karşı bir direnç sağladığı ve bu şekilde tümörün yayılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Garcia-Rendueles AR²²⁰ ve ark. papiller karsinomlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada da p27'nin TGF-Beta molekülünün tiroid üzerindeki etkilerini düzenleyici bir rolü olduğu ve TGF-Beta yolağı yardımıyla tümör hücrelerinde apoptozdan kaçış ve metastaz ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır.

Literatürde p27 ekspresyonu ile uzak organ metastazı arasındaki ilişkiyi araştıran yalnızca bir makaleye rastladık. Liang H ve ark.²²¹ yaptığı bu çalışmada 27 uzak organ metastazlı ve 31 metastaz yapmayan olmak üzere 58 olgu incelenmiş ve p27 ekspresyonundaki azalmanın istatistiksel olarak metastaz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0,031). Çalışma anti-p27 antikorunu (klon: DCS-72.F6, Maixin Bio, China) kullanılmış, değerlendirme patolojik tarafından değil, elektronik Patolojik Görüntü Analiz Programları tarafından yapılmıştır. Skorlama için hem yüzdesel boyanma oranlarını hem de boyanma şiddetini dikkate alan bu çalışmada; yüzdesel değerlendirme <5 pozitif boyanma skor 0; 5-25 pozitif boyanma skor 1; 26-50 boyanma skor 2; 51-75 oranında boyanma skor 3, 75'den fazla boyanma skor 4 olarak değerlendirilmiştir. Boyanma şiddetine göre ise hiç boyanmayanlar 0, açık sarı boyananlar 1, açık kahverengi boyananlar 2, koyu kahverengi boyananlar 3 olarak puanlanmıştır. Yüzde ve yoğunluğa göre belirlenen bu iki skor çarpılarak bir değerlendirme tablosu oluşturulmuştur ve bu tabloya göre 0 değeri alanlar negatif, 1-4 arasındaki değerleri alanlar zayıf pozitif (1 pozitif), 5-8 arasındaki değerleri alanlar pozitif (2 pozitif), 9-12 arası değer alanlar ise güçlü pozitif (3 pozitif) olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada p27 ekspresyonunun metastaz yapmayan

olgularda yüksek olduğu saptanmış. Çalışmanın sonuçları tablo halinde özetlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$) (Çizelge 10).

Çizelge 10: Liang H ve ark.²²² yaptığı çalışmada p27 ekspresyonu ile metastaz durumu arasındaki ilişki.

Metastaz Durumu	Negatif (Skor=0)	1 pozitif (Skor=1-4)	2 pozitif (Skor=5-8)	3 pozitif (Skor=9-12)
Metastaz yapmayan PTK olguları (n=31)	17 (%54,8)	11 (%35,5)	3 (%9,7)	0
Metastatik PTK olguları (n=27)	23 (%85,2)	4 (%14,8)	0	0
P=0,031				

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde uzak organ metastazı yapan olgularda p27 ekspresyonunda azalma ($p=0,001$) hatta 3 olguda tamamen kayıp izlendi. Biz de Liang H ve ark. yürüttüğü bu çalışmayla benzer sonuçlara ulaşmış olsak da, skorumla konusunda farklı kriterler kullandık. Kullandığımız skorumla sisteminin klinik takip açısından daha uygun olabileceğini düşünüyoruz. Çünkü Liang H ve ark. yaptığı bu skorumla skor 0 olan 17, skor 1 olan 11 metastaz yapmayan olgu vardır. Bu verilere göre 0 değerini düşük kabul edersek %54,8 (17/31) olgu metastaz açısından riskli olarak algılanıp, hastada gereksiz endişeye ve gereksiz tetkik, takip işlemlerine neden olabilir. Aynı zamanda bu değerlendirme kriterlerine göre %100 boyanan bir olgu bile 1 pozitif gibi düşük bir skor alabilir. Boyanma şiddeti, boyanma yüzdesine göre teknik ve laboratuvar şartlarından daha fazla etkilenmektedir. P27 ekspresyonunun klinik takipte yol göstermesi açısından rutin olarak kullanılabileceğini öngörürsek, boyanma şiddetine göre boyanma yüzdesinin değerlendirilmesinin daha sağlıklı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki p değerinin de daha düşük olması bu iddiamızı desteklemektedir.

Mark L²²² ve ark. 36'sı lenf nodu metastazı yapan, 80'i metastaz yapmayan olmak üzere 116 PTK olgusu ile yaptıkları bir çalışmada, immünohistokimyasal yöntemlerle p27 ekspresyonuna bakmışlardır. Puanlamayı yaparken boyanma yoğunluğunu dikkate almışlardır. Lenf nodu metastazı yapanlarda %33,3 (12/36) oranında ekspresyonda azalma saptarken, metastaz yapmayanlarda bu oranı %16,7(6/80) olarak bulmuşlar ve p27 ekspresyonundaki azalmanın PTK'larda lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (p<0,001).

Khoo ML ve ark.¹⁰ da papiller mikrokarsinomları değerlendirmiş 22'si lenf nodu metastazı yapan 33'ü metastaz yapmayan olmak üzere toplam 55 tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda bu çalışmaya benzer veriler bulmuş ve p27'nin tiroid papiller karsinomlarında metastaz riskine olan etkisini vurgulamışlardır. Khoo ML ve ark. da yaptıkları bu çalışmada boyanma yoğunluğunu dikkate alarak skorlama yapmışlardır. Lenf nodu metastazı yapanlarda %68,2 (15/22) oranında 0 ve 1 skorda zayıf boyanma elde ederken, metastaz yapmayanlarda bu oranı %18,2 (6/33) olarak değerlendirmişlerdir. İstatistiksel olarak papiller mikrokarsinomlarda p27 ekspresyonundaki azalmanın lenf nodu metastazı ile ilişkisi olduğunu saptamışlardır (p<0,005).

Bizim çalışmamızda da yalnız lenf nodu metastazı yapan olguların yaklaşık %83,3'ü zayıf ve orta şiddette boyandı. Lenf nodu metastazı ile p27 ekspresyonunda azalma arasında bizim sonuçlarımızda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,048).

Kim NY²²³ ve ark. papiller tiroid karsinomları üzerinde yaptıkları bir metaanaliz çalışmasında PTK'larda p27 ekspresyonunu konu alan toplam 17 çalışmayı inceleme altına almış ve PTK'larda p27 ekspresyon kaybının %10,2 ile %92,3 gibi değişken oranlarında rapor edildiğini saptamışlardır. Bu kapsamlı metaanaliz çalışmasında p27 ekspresyon kaybının lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ancak BRAF mutasyonu, tümör boyutu, çok odaklılık ve cinsiyet ile ilişkisi olmadığını saptamışlardır.

Tiroid papiller karsinomlarında tiroid dışı yayılımın kötü prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. Do SI ve ark.²²⁴ yaptıkları bir çalışmada p27 ekspresyonundaki azalmanın tiroid papiller karsinomlarında tiroid dışına yayılım ile de ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da tiroid dışı yayılım olmayan olguların %87,1'inde p27 ile 2 ve 3 pozitif boyanma izlendi. Tiroid dışı yayılım ile p27 ekspresyonundaki azalma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık (p=0,002)

Literatürde p27'nin sitoplazmik reaksiyonunun da malignitelere prognostik anlamı olduğuna dair veriler mevcuttur. Bu etkinin ise STAT3 üzerinden epitelial mezankimal transizyonu indükleyerek gerçekleştiği öne sürülmektedir.²²⁵ Biz çalışmamızdaki olgulardan akciğer ve kemik metastazı yapan klasik varyant morfolojisindeki bir olguda sitoplazmik boyanma da izlendi. Ancak bu olgu da son derece iyi diferansiye bir tümör olup, sarkomatoid diferansiasyon yoktu. Hurthle hücreli alt tip özelliğindeki 2 vakada, yer yer soluk intrasitoplazmik boyanma izledik. Bu durumun proteinin sitoplazmik ekspresyonundan çok hurthle hücreli tümörlerde sık rastlanan bir çapraz reaksiyon olduğunu düşündük. Bu durumda immunhistokimyasal yöntemle uygulanan p27'nin, sitoplazmik ekspresyonunun değerlendirilmesinde hurthle hücreli alt tipleri bu özelliğinin akılda tutulmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Papiller tiroid karsinomu, tiroidin en sık rastlanan malign tümürüdür. Özellikle endemik guatr bölgelerinde yaygın tiroidektomi yapıldığı için daha da artan sıklıklarda tanı alan malignitelerden biridir. Vakalardaki bu yoğunluğa rağmen genelde iyi seyirlidir. Özellikle uzak organ metastazı, çok ender rastlanan bir durumdur. Bundan dolayı güncel yaklaşım papiller karsinom tanısı alan olgularda da giderek daha az agresif tedavilerin uygulanması yönündedir. Bu durumda papiller karsinom tanısı alan tümörlerin biyolojik davranışlarının belirlenmesi ve tedavi protokolünün bu yönde değiştirilmesi giderek önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda uzak organ metastazı yaptığı kanıtlanmış papiller tiroid karsinomu olgularında bir hücre siklus inhibitörü olan p27 ekspresyonunu değerlendirdik ve metastaz yapmayan benzer özellikteki tümörlere göre boyanma şiddeti ($P=0,022$) ve yüzdesinde ($P=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı olan belirgin bir azalma bulduk. Ayrıca çalışmamızda kötü prognostik etkisi olduğu bilinen tiroid dışı yayılım ile p27 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Bundan dolayı papiller tiroid karsinomu tanısı alan olgularda azalmış p27 ekspresyonunun da tedavi protokolünün belirlenmesinde yol gösterici ve değerli olabileceğini düşünüyoruz.

ÖZET

AMAÇ:Papiller tiroid karsinomları en sık izlenen tiroid malignitesidir. En sık konulan tanılardan biri olmasına rağmen genelde iyi seyirlidir; ölüm oranı çok düşüktür. Tümörlerin bu özelliklerinden dolayı güncel yaklaşım giderek daha az agresif tedavi yöntemlerinin uygulanmasıdır. Bu durum da bu malignitelerin hangilerinin daha agresif seyredip, uzak organ metastazı yapacağına anlaşılması gerektiği sonucunu doğurmuştur. p27 hücre siklus inhibitörüdür ve pek çok tümörde ekspresyon kaybının malign davranışla doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Bizim de bu çalışmadaki amacımız papiller tiroid karsinomlarında ekspresyonundaki değişim ile uzak organ metastaz potansiyeli arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde takip edilen ve bölümümüzde değerlendirilen 17 uzak organ metastazı yapan, 12 lenf nodu metastazı yapan, 17 metastaz yapmayan toplam 46 olguyu çalışma kapsamına aldık. Olgulara immünohistokimyasal yöntemle p27 boyası uyguladık. Sonuçları pozitif boyanma yüzdesine göre değerlendirdik. (0=hiç boyanmayan, 1 pozitif=%1-10 , 2 pozitif=%11-50, 3 pozitif=%51-100 boyanma)

BULGULAR:Metastaz yapmayan olguların 16'sında (%94,1) 2 ve 3 pozitif boyanma izlenirken; uzak organ metastazı yapanların 10 tanesi (%58,8) 0 veya 1 boyanma gösterdi ve sonuç SPSS 13.0 programı ile yapılan istatistiksel hesaplamada istatistiksel olarak sonucu anlamlı bulduk.

SONUÇ:Sonuç olarak PTK'larında p27 ekspresyonunun değerlendirilmesinin tümörün biyolojik davranışını belirlemede yardımcı olduğu ve rutinde uygulanmasının tedavi protokolünün saptanmasında yol gösterici olabileceği sonucuna vardık.

ANAHTAR SÖCÜKLER: Tiroid, uzak metastaz, p27

ABSTRACT

OBJECTIVE: Papillary thyroid carcinoma is the most common thyroid malignancy. Although it is one of the most common diagnoses, usually it has a benign behaviour. The mortality rate is very low. Nowadays, less aggressive treatment methods are used for this tumor. So it became more important to understand which tumors will spread to distant organs and have worse prognosis. p27 is a cell cycle inhibitor. A large number of studies have characterized p27 as an independent prognostic factor in various human cancers. The aim of this study was to demonstrate the association between distant metastasis and p27 expression.

METHODS: We studied 17 papillary thyroid carcinoma with distant metastasis, 12 papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis and 17 non-metastatic papillary thyroid cancers. Expression of p27 was assessed based on the percentage of nuclear staining within the tumor cells. (0=no staining, 1 positive=1-10%, 2 positive=11-50%, 3 positive=51-100% staining)

RESULTS: Of the 17 distant metastasizing papillary thyroid carcinomas, 10 tumors (58.8%) showed low (grade 0 and 1) p27 expression. Conversely, of the 17 non-metastasizing papillary thyroid carcinomas, 16 tumors showed high (grade 2 and 3) p27 expression.

CONCLUSION: We used SPSS 13.0 program for statistical analysis and found a statistically significant result. In conclusion, we thought that evaluation of p27 expression can help to determine the behaviour of tumor and to decide the treatment protocol.

KEY WORDS: Thyroid, distant metastasis, p27

KAYNAKÇA

1. Sherman SI, Angelos P, Ball DW ve ark. Thyroid Carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2007; 5(6):568-621.
2. Tomoda C, Sugino K, Matsuzu K ve ark. Cervical lymph node metastases after thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma usually remain stable for. Thyroid. 2016, 26(12): 1706-1711.
3. Simard EP, Ward EM, Siegel R ve ark. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. CA Cancer J Clin. 2012 ; 62(2):118-28.
4. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary Thyroid Carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. Pathol Annu 1985; 20 (Pt 1): 1-44.
5. Mazzaferi E, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up-report of the impact of therapy in 576 patients. Am J Med 1981; 70: 511-568.
6. Lin JD, Chao TC, Chou SC ve ark. Papillary thyroid carcinomas with lung metastasis. Thyroid. 2004;14(12):1091-6.
7. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, ve ark. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol. 1993;17(4):375–81.
8. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D ve ark. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. Thyroid. 2002;12:747–754.
9. Lloyd RV, Erickson LA, Jin L ve ark. p27kip1: a multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. Am J Pathol. 1999;154:313–323.
10. Khoo ML, Beasley NJ, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1814–1818.
11. Barić A, Marković V, Eterović D, Bedeković V, Kontić M, Juretić Kuščić L, Pešutić Pisac V, Punda A. Cyclin D1, Ret and P27 Expression in Papillary Thyroid Microcarcinoma. Acta Clin Croat. 2017; 56(1):15-20.
12. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA: Tumors of Thyroid Gland. Washington, AFIP; 1992; 17-20.

13. Norris EH. The parathyroid glands and the lateral thyroid in man: their morphogenesis, histogenesis, topographic anatomy and prenatal growth. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1937;159:249-294.
14. Chan AS, Conen PE. Ultrastructural observations on cytodifferentiation of parafollicular cells in the human fetal thyroid. *Lab Invest* 1971;25:249-259.
15. Sugiyama S. The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch* 1971;44:3-111.
16. Dere F. Tiroid ve paratiroid bezler anatomisinin kavranması. *Anatomi. Adana, Ç Ü Tıp Fak Matbaası*; 1990; 497-502.
17. İşgör A. Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları; 2000; 23-25.
18. Wartofsky L, Nostrand D. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, Second Edition*. Humana Press; 2006; 3-7
19. Toprak M. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi. T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi. Deomed Yayıncılık; 2011; 17-18
20. Miller FR. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;44:1443-1458.
21. Skandalakis JE, Carlson GW. Neck. In: Skandalakis JE, *Surgical Anatomy, vol 1*. Paschalidis Medical, Athens, 2000; 17-91.
22. Dyson MD. Endocrine System In: Williams PL *Gray's Anatomy*. Churchill Livingstone, New York, 1995; 1891-1896.
23. Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid Gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams*
24. Kaplan EL. Thyroid and Parathyroid. In: Sabiston DC Jr, Lyerly HK, eds. *Principles of surgery*. New York: McGraw-Hill, Offers a Basic Review of Thyroid Anatomy 1994.
25. Moore K. L. *Clinically Oriented Anatomy*. 3th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999; 567-570.
26. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 20th ed. Philadelphia: Lea Febiger; 1918. 2000 New York: Bartleby; 2000; 650-692.
27. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.

28. Kurata A, Ohta K, Mine M ve ark. Monoclonal antihuman thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:573-579.
29. Stanta G, Carcangiu ML, Rosai J. The biochemical and immunohistochemical profile of thyroid neoplasia. *Pathol Annu* 1988; 23(pt 1):129-157.
30. Viale G, Dell'Orto P, Coggi G ve ark. Coexpression of cytokeratins and vimentin in normal and diseased thyroid glands. Lack of diagnostic utility of vimentin immunostaining. *Am J Surg Pathol* 1989;13:1034-1040.
31. Bur M, Shiraki W, Masood S. Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. *Mod Pathol* 1993;6:469-472.
32. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T ve ark. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Mod Pathol* 2003;16:437-444.
33. McLaren KM, Cossar DW. The immunohistochemical localization of S100 in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1996;27 633-636.
34. Nishimura R, Yokose T, Mukai K. S-100 protein is a differentiation marker in thyroid carcinoma of follicular cell origin: an immunohistochemical study. *Pathol Int* 1997;47:673-679.
35. DeLellis RA, Wolfe HJ. The pathobiology of the human calcitonin (C)-cell: a review. *Pathol Annu* 1981;16(pt 2):25-52.
36. Komorowski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Hum Pathol* 1988;19:689-696.
37. Harsh M, Dimri P, Nagarkar NM. Osseous metaplasia and mature bone formation with extramedullary hematopoiesis in follicular adenoma of thyroid gland. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(3):377-378
38. Mathew M, Garg S. A thyroid nodule with adipose metaplasia in a nodular goitre: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50:369-70.
39. Janzer RC, Weber E, Hedinger C. The relation between solid cell nests and C cells of the thyroid gland: an immunohistochemical and morphometric investigation. *Cell Tissue Res* 1979;197:295-312.
40. Cameselle-Teijeiro J, Varela-Duran J, Sambade C ve ark. Solid cell nests of the thyroid: light microscopy and immunohistochemical profile. *Hum Pathol* 1994;25:684-693.

41. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, et al. Solid cell nests of the thyroid. A histologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1994;101:186-191.
42. Martin V, Martin L, Viennet G, Hergel M, Carbillet JP, Fellmann D. Ultrastructural features of solid cell nest of the human thyroid gland: a study of 8 cases. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:1-8.
43. Langlois NE, Krukowski ZH, Miller ID. Pancreatic tissue in a lateral cervical cyst attached to the thyroid gland a presumed foregut remnant. *Histopathology* 1997;31:378-380.
44. Okuyucu A, Alaçam H. İyot Metabolizması. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*. 2012; 29: 277-279.
45. Maruyama M, Kato R, Kobayashi S ve ark. A method to differentiate between thyroglobulin derived from normal thyroid tissue and from thyroid carcinoma based on analysis of reactivity to lectins. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:715-720.
46. Zubair W Baloch, Virginia A Livolsi "Thyroid and Parathyroid", (Ed. Stacey E Mills), *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology: Sixth Edition*, Wolters Kluwer, 2016: 539-597.
47. Acar H, Çakabay B, Bayrak F ve ark. Effects of the Chernobyl Disaster on Thyroid Cancer Incidence in Turkey after 22 years. *ISRN Surgery* 2011; 1-3.
48. Tanrıover O, Comunoglu N, Eren B ve ark. Occult papillary thyroid carcinoma: prevalence at autopsy in Turkish people. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20(4):308-12.
49. Lloyd: *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours)*, 4th Edition, 2017; 65-142
50. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:311–316.
51. Carney JA, Ryan J, Goelner JR. Hyalinizing Trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(8):583-591.
52. Williams ED, Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000 Jul;8(3):181-183.
53. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA ve ark. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol*. 2018; 31(1):39-55.
54. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL ve ark. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2(2):101-122.

55. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E ve ark. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91(3):505-524.
56. Kahn NF, Persin KH. Follicular carcinoma of the thyroid: an evaluation of the histologic criteria used for diagnosis. *Pathol Ann* 1983; 18(Pt1): 221-253.
57. Baloch Z, Livolsi VA. *Pathology of the thyroid gland*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002:61-88.
58. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly Differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of LAnghans "wuchernde Struma" *Am J surg. Pathol* 1984;8(9); 655-668.
59. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM ve ark. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006;106(6): 1286-1295.
60. Volante M, Collini P, Nikiforov YE ve ark. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31(8):1256-1264.
61. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN ve ark. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66(2):321-330
62. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G ve ark. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83(6): 135-158.
63. Huang TY, Assor D. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: a report of four cases. *Am J Clin Pathol* 1971; 55(1): 93-98.
64. Simpson WJ, Carruthers J. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1988;156(1): 44-46.
65. Albores-Saavedra J, Livolsi VA, Williams ED. Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2(2):137-146.
66. Wells SA Jr, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000;24(8); 952-956.
67. Matias- Guiu X. Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid. On the search for its histogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155(5):1413-1418.

68. Minagawa A, Iitaka M, Suzuki M ve ark. A case of primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: molecular evidence of its origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(4):551-556.
69. Albores Saavedra J, Gu X, Luna MA. Cler cells and thyroid transcription factor I reactivity in sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Ann Diagn Pathol.* 2003;7(6):348-353.
70. Chan JK, Albores- Saavedra J, Battifora H ve ark. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma with eosinophilia. A distinctive low-grade malignancy arising from the metaplastic follicles of Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg Pathol* 1991;15(5):438-448.
71. Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA. Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: a report of nine cases. *Mod Pathol* 2000;13(7):802-807.
72. Hunt JL, LiVolsi VA, Barnes EL. p63 expression in sclerosing mucoepidermoid carcinomas with eosinophilia arising in the thyroid. *Mod Pathol* 2004;17(5):526-529.
73. Mnif H, Chakroun A, Charfi S ve ark. Primary mucinous carcinoma of the thyroid gland: case report with review of the literature. *Pathologica.* 2013;105(4):128–31.
74. Miyauchi, A., Kuma, K., Matsuzuka, F ve ark. Intrathyroidal epithelial thymoma: An entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J. Surg.* (1985) 9: 128.
75. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JK. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): a distinctive malignant thyroid neoplasm with significant metastatic potential. *Mod Pathol.* 2000;13(10):1150-5.
76. Lominska C, Estes CF, Neupane PC, Shnyder Y, TenNapel MJ and O'Neil MF (2017) CASTLE Thyroid Tumor: A Case Report and Literature Review. *Front. Oncol.* 2017;7:207.
77. Connolly CE. Renal cell metastasis to the thyroid gland: An emerging phenomenon. *Int J Surg Case Rep.* 2018;45:104-106.
78. Urakawa H, Nakanishi K, Arai E ve ark . Single metastasis of myxoid liposarcoma from the thigh to thyroid gland: a case report. *World J Surg Oncol.* 2018; 27;16(1):71.
79. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology* 2011; 24: S1–S9

80. Williams E, Doniach I, Bjarnson O ve ark. Thyroid cancer in an iodide rich area. *Cancer* 1977;39:215–222.
81. Harach H, Escalante D, Onativia A ve ark. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goiter region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;108:55–60.
82. Block MA, Miller MJ, Horn RC Jr. Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck in adults. *Am J Surg* 1969;118:764–769.
83. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:9–14.
84. Nikiforov YE, Gnepp DR. Pathomorphology of thyroid gland lesions associated with radiation exposure: the Chernobyl experience and review of the literature. *Adv Anat Pathol* 1999;6:78–91.
85. Farbota L, Calandra D, Lawrence A ve ark. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98:1148–1152.
86. Vickery A. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983;7:797–807.
87. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002;10:141–146.
88. Kossev P, Livolsi V. Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999;9:1273–1280.
89. Nikiforova MN, Caudill CM, Biddinger P ve ark. Prevalence of RET/PTC 5 arrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas. *Int J Surg Pathol* 2002;10:15–22.
90. Hunt JL, Baloch Z, Barnes EL ve ark. Loss of heterozygosity mutations of tumor suppressor genes in cytologically atypical areas in chronic lymphocytic thyroiditis. *Endocr Pathol* 2002; 13:321–330. 80.100
91. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ ve ark. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993;4:431–440.

92. Lee ML, Chen GG, Vlantis AC ve ark. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL. *Cancer J* 2005;11:113–121.
93. Cetta F, Toti P, Petracci M ve ark. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Histopathology* 1997;31:231–236.
94. Haibach H, Burman T, Carlson H. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Am J Clin Pathol* 1992;97:705–712.
95. Cetta F, Olschwang S, Petracci M ve ark. Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. *World J Surg* 1998;22:1231–1236.
96. Cetta F, Dharmo A, Malagnino G ve ark. Germ-line and somatic mutations of the APC gene and/ or ss catenin gene in the occurrence of FAP associated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:1366–1367.
97. Harach HR, Soubeyran I, Brown A ve ark. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Ann Diagn Pathol* 1999;3:331–340.
98. Dahia PL, Marsh DJ, Zheng Z ve ark. Somatic deletions and mutations in the Cowden disease gene, PTEN, in sporadic thyroid tumors. *Cancer Res* 1997;57:4710–4713.
99. Linos D, van Heerden J, Edis A. Primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid cancer. *Am J Surg* 1982;143:301–303.
100. LiVolsi V, Feind C. Parathyroid adenoma and nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1976;38:1391–1393.
101. Klyachkin ML, Sloan DA. Secondary hyperparathyroidism: evidence for an association with papillary thyroid cancer. *Am Surg* 2001;67:397-9.
102. Beebejaun M, Chinnasamy E, Wilson P ve ark. Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link? *Med Hypotheses*. 2017;103:100-104
103. Carcangui ML, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805–828.
104. Vickery A, Carcangiu M, Johannessen J, ve ark. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:90–100.

105. Carcangiu M, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 244 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805–828.
106. Carcangiu M, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma. A study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu* 1985;20(Pt 1):1–44.
107. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1256–1264.
108. Klinck G, Winship T. Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer* 1959;12:656–662.
109. Johannessen J, Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest* 1980;43:287–296.
110. Hunt JL, Barnes EL. Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2003;119:90–94.
111. Hapke M, Dehner L. The optically clear nucleus: a reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? *Am J Surg Pathol* 1979;3:31–38.
112. Burman K, Baker J. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev* 1985;6:183–223
113. Francis IM, Das DK, Sheikh ZA, et al. Role of nuclear grooves in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. A quantitative assessment on fine needle aspiration smears. *Acta Cytol* 1995;39:409–415.
114. Shurbaji MS, Gupta PK, Frost JK. Nuclear grooves: a useful criterion in the cytopathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1988;4:91–94.
115. LiVolsi VA, Merino MJ. Squamous cells in the human thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1978;2:133–140.
116. LiVolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426–434.
117. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, et al. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990;150:1422–1427.
118. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, et al. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4116–4122.

119. Hunt JL, LiVolsi VA, Baloch ZW, et al. Microscopic papillary thyroid carcinoma compared with clinical carcinomas by loss of heterozygosity/mutational profile. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:159–166.
120. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K ve ark. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38:68–79.
121. Calo, P. G., Erdas E., Medas F ve ark. Differentiated thyroid cancer: feasibility of lobe isthmectomy in an endemic region. *Il Giornale Di Chirurgia* 2015 36(6), 257–262.
122. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA ve ark, Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma: The Cancer Genome Atlas Research Network. 2014;159(3):676-690
123. Cohen Y, Xing M., Mambo E ve ark BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95, 625–627.
124. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z ve ark. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63, 1454–1457.
125. Lemoine NR., Mayall ES, Wyllie FS ve ark. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res.* 1988;48, 4459–4463.
126. Guerra A, Sapiro MR., Marotta V ve ark. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2012;97, 517–524.
127. Baser B, Munjal VR, Roy MT. Papillary carcinoma of thyroid with an unusual presentation. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2015;67:145-148.
128. Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2005;5(1):157-166. doi:10.1102/1470-7330.2005.0110.
129. Gürleyik E, Gurleyik G, Karapolat B, Onsal U. Incidental papillary thyroid microcarcinoma in an endemic goiter area. *Journal of Thyroid Research.* 2016;2016:1784397.
130. Arem R PS, Saliby AH, Sherman SI. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management. *Endocr Pract* 1999;5:148–156.
131. Harach HR, Franssila KO. Occult papillary carcinoma of the thyroid appearing as lung metastasis. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:529–530.

132. Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: analysis of prognostic factors including histological subtype. *Eur J Surg Suppl* 2003;588: 28–32.
133. Harach HR, Saravia DayE, Zusman SB. Occult papillary microcarcinoma of the thyroid a potential pitfall of fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol* 1991;44:205–207.
134. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR editors. *Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: A comprehensive guide for practicing thyroid pathology*. 2nd edition. Philadelphia: Wolter Kluver /Lippincott Williams &Wilkins; 2012. 183-246.
135. Boerner SL, Asa SL. Biopsy interpretation series: Biopsy interpretation of the thyroid. Epstein JI, editor. Philadelphia: Wolter Kluver /Lippincott Williams &Wilkins; 2009.
136. Kovács GL, Gonda G, Vadász G, Ludmány E, Uhrin K, Görömbey Z, Kovács L, Hubina E, Bodó M, Góth MI, Szabolcs I. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid*. 2005;15(2):152-7.
137. Piersanti M, Ezzat S, Asa SL. Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol*. 2003;14(3):183-91.
138. Niemeier LA, Akatsu HK, Song C, et al. A combined molecular-pathological score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118(8):2069-2077.
139. Sak SD. Variants of papillary thyroid carcinoma: Multiple faces of a familiar tumor. *Turk Patoloji Derg* 2015;31:34-47.
140. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned afflictions of the thyroid gland: reappraisal of the most discussed entity in endocrine pathology. *Endocr Pathol*. 2014; 25:12–20.
141. Mete O, SL Asa. Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2012;19:363-73.
142. Lugli A, Terracciano LM, Oberholzer M, Bubendorf L, Tornillo L. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: A histologic, cytologic and immunohistochemical study of 3 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:54-8.

143. Livolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL ve ark. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C editors. WHO classification of tumours, pathology & genetics: Tumours of endocrine organs. Lyon: IARC; 2004: 57-66.
144. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR editors. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid: A comprehensive guide for practicing thyroid pathology. 2nd edition. Philadelphia: Wolter Kluver /Lippincott Williams &Wilkins; 2012. 183-246.
145. Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. Br J Cancer 1995; 72(3):777-783
146. Peters SB, Chatten J, Livolsi VA,. Pediatric papillary thyroid carcinoma. Lab Invest 1994;70(1):A55.
147. Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, ve ark. Pathomorphological findings in thyroid carcinoma of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post Chernobyl) and 1991. Histopathology 1992;21(5):401-408.
148. Trovisco V, Soares P, Soares R ve ark. A new BRAF gene mutation detected in a case of a solid variant of papillary thyroid carcinoma. Hum Pathol 2005;36(6):694-697.
149. Chiosea S, Nikiforova M, Zuo H ve ark. A novel complex BRAF mutation detected in a solid variant of papillary thyroid carcinoma. Endocr Pathol 2009; 20(2):122-126.
150. Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai J editor. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. New York: Mosby Elsevier 2011:487-564.
151. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. Endocr Pathol. 2006;17(4):307-17.
152. Cameselle-Teijeiro J Chan JK. Cribriform morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis- associated thyroid carcinoma? Mod Pathol 1999; 12(4): 400-411.
153. Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A ve ark. Cribriform morular variant of papillary carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. J Pathol. 2003;199(1):58-67.
154. Hirokawa M, Kuma S, Miyauchi A ve ark. Morules in cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: immunohistochemical characteristics and distinction from squamous metaplasia. Apmis 2004;112(4-5):275-282.

155. Baloch ZW, Segal JP, Livolsi VA. Unique growth pattern in papillary carcinoma of the thyroid gland mimicking adenoid cystic carcinoma. *Endocr Pathol.* 2011;22(4):200-5.
156. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ ve ark Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: A new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:44–52.
157. Albores - Saavedra J. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of 8 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):913.
158. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q* 1976;43(4):207-215.
159. Terry JH, St John SA, Karkowski FJ ve ark. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168(5):459-461.
160. Sobrinho-Simoes M, Sambade C, Nesland JM ve ark. Tall cell papillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13(1):79-80.
161. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18(11):1179-1181.
162. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM ve ark. Molecular, morphologic and outcome analysis of thyroid carcinomas according to degree of extra thyroid extension. *Thyroid* 2010;20(10):1085-1093.
163. Maximo V, Soares P, Lima J, et al. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hurthle cell tumors. *Am J Pathol* 2002;160:1857–1865.
164. Paliogiannis P, Attene F, Trogu F, Trignano M. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid gland: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med.* 2012;
165. Erşen A, Durak MG, Canda T, Sevinç AI, Saydam S, Koçdor MA. Warthin-like papillary carcinoma of the thyroid: a case series and review of the literature. *Türk Patoloji Derg.* 2013;29(2):150-5.

166. Amico P, Lanzafame S, Li Destri G, Greco P, Caltabiano R, Vecchio GM, Magro G. Warthin tumor-like papillary thyroid carcinoma with a minor dedifferentiated component: report of a case with clinicopathologic considerations. *Case Rep Med.* 2010;2010:495281.
167. Lam KY, Lo CY, Wei WI. Warthin tumor-like variant of papillary thyroid carcinoma: a case with dedifferentiation (anaplastic changes) and aggressive biological behavior. *Endocr Pathol.* 2005;16(1):83-9.
168. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: clinical importance, surgical treatment and follow up study. *Cancer.* 1990; 66:2306-12.
169. Lam AKY, Lu CY. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: A 35 year comparative study at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(2):176-81.
170. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse Sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(12):1041-49.
171. Chow SM, Chan JK, Law SC, Tang DL, Ho CM, Cheung WY, Wong IS, Lau WH. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma-clinical features and outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:446-9.
172. Soares J, Limbert E, Sobrinho-Simões M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 10 cases. *Path Res Pract.* 1989. 185:200-6.
173. Chan JKC, Carcangiu ML, Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. *Am J Clin Pathol.* 1990;95:309-14.
174. Albores-Saavedra J, Hernandez M, Sanches-Sosa S. Histologic variants of papillary and follicular carcinomas associated with anaplastic spindle and giant cell carcinomas of the thyroid : An analysis of rhabdoid and thyroglobulin inclusions. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:729-36.
175. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid.* 2017;27(6):751-756.
176. Carcangiu M, Zampi G, Pupi A, et al. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 244 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805–828.
177. Hay I. Nodal metastases from papillary thyroid carcinoma. *Lancet* 1986;2:1283–1284.

178. Mazzaferri E, Young R, Oertel J, et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980;56:171–196.
179. Maceri D, Babyak J, Ossakow S. Lateral neck mass: sole presenting sign of metastatic thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:47–49.
180. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, et al. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2001;14:338–342.
181. Papotti M, Rodriguez J, Pompa RD, et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 2004;18:541–546.
182. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, et al. Diagnostic value of differential expression of CK19, galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006;17: 225–234.
183. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Uruno T, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kakudo K, Kuma K, Miyauchi A. S100A4 expression is an early event of papillary carcinoma of the thyroid. *Oncology*. 2004; 67:397–402.
184. Rorive S, Eddafali B, Fernandez S et al. Changes in galectin-7 and cytokeratin 19 expression during the progression of malignancy in thyroid tumors: diagnostic and biological implications. *Mod Pathol* 2002 Dec; 15(12): 1294-1301.
185. Miettinen M, Kovatich AJ, Karkkainen P. Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. A paraffin section analysis with diagnostic implications. *Virchows Arch* 1997;431: 407-413.
186. Fonseca E, Nesland J, Hoie J, Sobrinho Simoes M. Pattern of expression of intermediate cytokeratin filaments in the thyroid gland: an immunohistochemical study of simple and stratified epithelial-type cytokeratins. *Virchows Arch* 1997; 430: 239-245.
187. Raphael SJ, Apel RL, Asa SL. Brief report: detection of high-molecular-weight cytokeratins in neoplastic and non-neoplastic thyroid tumors using microwave antigen retrieval. *Mod Pathol* 1995; 8: 870-872.
188. Uchida G, Nakayama I, Noguchi S. An immunohistochemical study of cytokeratin and vimentin in benign and malignant thyroid lesions. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 169-175.

189. Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA. Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol* 1999; 30: 1166-1171.
190. Solmaz OA. Diagnostic importance of CD56 with fine-needle aspiration cytology in suspected papillary thyroid carcinoma cases. *CytoJournal*. 2018;15:3.
191. Kapran Y, Yavuz E, Giles Y ve ark. Foliküler kökenli tiroid tümörlerinin tanısında HBME-1 antikorunun yeri. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 2000; 63: 159-163.
192. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9(2): 305-328.
193. Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 expression and effects on cyst enlargement and tubulogenesis in kidney epithelial MDCK cells cultured in three-dimensional matrices in vitro. *J cell Sci* 1995; 108: 2791-2800.
194. Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie* 2001; 83: 667-676.
195. Rabinovich GA, Riera CM, Landa CA, Sotomayor CE. Galectins: a key intersection between glycobiology and immunology. *Brazil J Med Biol Res* 1999; 32: 383-393.
196. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, Iacobelli S. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol* 2002; 23: 313-320.
197. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-273
198. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J ve ark. Diagnostic usefulness of HBME-1, galectin-3, CK19 and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2006; 126: 700-8.
199. Wang H, Yao J, Zhang Z ve ark. Expression of Pax8 is decreased and bortezomib does not increase the iodine uptake in thyroid carcinoma cells. *Thoracic Cancer* 2015;6:792–796.
200. Belfiore A, Gangemi P, Costantino A ve ark. Negative/low expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor identifies papillary thyroid carcinomas with high risk of distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2322–8.

201. Yu XM, Lo CY, Chan WF ve ark. Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8063–9
202. Jung YY, Yoob JH, Park ES ve ark. Clinicopathologic correlations of the BRAFV600E mutation, BRAF V600E immunohistochemistry, and BRAF RNA in situ hybridization in papillary thyroid carcinoma. *Pathology - Research and Practice* 2015;211(2):162-170.
203. Erickson LA, Yousef OM, Jin LL, Lohse CM, Pankratz VS, Lloyd RV p27kip1 expression distinguishes papillary hyperplasia in Graves' disease from papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2000;13:1014-1019.
204. Wang SW, Wu JS, Savas LP, Patwardhan NK, Khan A The role of cell cycle regulatory proteins, cyclin D1, cyclin E, and p27 in thyroid carcinogenesis. *Hum Pathol.* 1998;29:1304-1309.
205. Thomas G. V., Szigeti K., Murphy M., Draetta G., Pagano M., Loda M. (1998). Down-regulation of p27 is associated with development of colorectal adenocarcinoma metastases. *Am. J. Pathol.* 153, 681–687
206. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG 2010 The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 120:2446–2451.
207. Burgess JR Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 2002;12:141–149.
208. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L ve ark. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer* 2002;38:1762–1768.
209. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR ve ark International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 2009;20:525–531.
210. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335–1339.
211. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63:243–249.
212. Fırat Ö, Makay Ö, İçöz G ve ark. Uzak metastaz ile ortaya çıkan diferansiye tiroid kanserleri. 2008;24(4): 178-181.

213. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC ve ark: Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: An institutional case series and molecular profile. *Thyroid* 2014;24: 958-965.
214. Lino-Silva LS, Dominguez-Malagon HR, Caro-Sanchez CH ve ark. Thyroid gland papillary carcinomas with “micropapillary pattern”, a recently recognized poor prognostic finding: clinicopathologic and survival analysis of 7 cases. *Human pathology*. 2012;43:1596–1600
215. Villar-Taibo R, Peteiro-González D, Cabezas-Agrícola JM ve ark Aggressiveness of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma is independent of the tumor size and patient age. *Oncology Letters*. 2017;13(5):3501-3507.
216. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72(9):2680-5.
217. Axiotis CA, Merino MJ, Ain K, Norton JA. Papillary endothelial hyperplasia in the thyroid following fine-needle aspiration. *Arch Path Lab Med*. 1991;115:240–2.
218. Nakayama K, Ishida N, Shirane M ve ark. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell*. 1996;85:707–720.
219. Visone R, Russo L, Pallante P ve ark. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14:791–798
220. Garcia-Rendueles A. R. et al. . Rewiring of the apoptotic TGF-beta-SMAD/NFkappaB pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer. *Oncogene* 2017;36(5):652-656.
221. Kim NY, Kim JH, Pyo JS Clinicopathological significance of loss of p27kip1 expression in papillary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2017;32(2):255-259
222. Mark L. C. Khoo, Nigel J. P. Beasley ve ark. Overexpression of Cyclin D1 and Underexpression of p27 Predict Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(4):1814–1818

223. H. Liang, Y. Zhong, Z. Luo et al., “Assessment of biomarkers for clinical diagnosis of papillary thyroid carcinoma with distant metastasis,” *The International Journal of Biological Markers*. 2010;25:38–45.

224. Do SI, Kim DH, Yang JH ve ark. Decreased expression of p27 is associated with malignant transformation and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Tumour Biol*. 2016 ;37(3):3359-64.

225. Zhao D., Besser A.H., Wander S.A., Sun J., Zhou W., Wang B. Cytoplasmic p27 promotes epithelial-mesenchymal transition and tumor metastasis via STAT3-mediated Twist1 upregulation. *Oncogene*. 2015;34:5447–5459.

