

**T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA E-CADHERİN, VEGF,
COX-2 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Havva ERDEM

Tez Yöneticisi

Prof.Dr. Cemal GÜNDOĞDU

Uzmanlık Tezi

ERZURUM 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-30
Anatomi	3-4
Embriyoloji	4-5
Histoloji	5-6
Tiroid Fizyolojisi	6-8
Tiroid Hiperplazisi ve Onkogenezi	8-10
Tiroid Kanserlerinde Epidemiyolojisi	10-13
Tiroid Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması	12-13
DTK'larında Prognozu Etkileyen Faktörler	14-17
Papiller Tiroid Karsinom ve Subtipleri	17-18
Etyoloji	19-20
Evreleme	20-22
Malignitelerde İnvazyon ve Metastaz	22-23
VEGF Yapısı ve Karsinogenezdeki Yeri	24-26
COX-2 Yapısı ve Karsinogenezdeki Yeri	27-28
E-Cadherin Yapısı ve Karsinogenezde Yeri	28-30
GEREÇ VE YÖNTEM	31-34
BULGULAR	34-54
TARTIŞMA	54-59
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	59-60
KAYNAKLAR	61-74

ONAY

Tiroid Papiller Karsinomlarında E-Cadherin, VEGF, COX-2 Ekspresyonunun Prognostik Parametrelerle İlişkisi” konulu çalışmamız, Patoloji Anabilim Dalı Kurulu’nun, 02.11.2007 tarih ve 161 sayılı yazısı; Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun, 19.11.2007 tarih ve 118 sayılı kararı ile; Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü kuruluna yaptığımız, 19.11.2007 tarih ve 169 sayılı başvuru sonrasında, tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 27.11.2007 tarihinde yapılan 6 no’lu oturumda 35 protokol sayısı ile onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Erzurum ve patoloji uzmanlığı serüvenine başladığım ilk günlerden itibaren, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen değerli tez hocam, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Cemal Gündoğdu'ya, eğitimimdeki katkılarından dolayı ve bize ablalık yapan Doç.Dr.Nesrin Gürsan'a ve sıcak ilişkisiyle bize ağabeylik yapan DoçDr.Fazlı Erdoğan'a, hocalık ve kardeşliği birlikte yaşadığım Yrd.Doç.Dr.Sare Altaş'a, istatistiksel çalışmalarda bana yardımcı olan değerli Yrd.Doç.Dr.Hamit Acemoğlu ve Doç.Dr.Bünyami Ünal'a, çok sevdiğim ve aralarından ayrılacağım için çok üzüldüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmam esnasında özveriyle katkıda bulunan tüm patoloji çalışanlarına, asistanlığım boyunca bana hep destek olan, gerektiğinde benimle birlikte fahri asistanlık yapan ve tezimin hazırlanmasında emeği bulunan sevgili eşim İdris Erdem ve özellikle tez yazımında ciddi yardım aldığım canım oğlum Muhammetalp Erdem'e ve bana destek olan tüm aile büyüklerime çok teşekkür ederim.

Dr.Havva ERDEM

ÖZET

Tiroid kanserleri, tüm kanserler içerisinde, % 1 oranında görülür. Amerika Birleşik devletlerinde popülasyonun yüzbinde dördünü oluşturur. Papiller tiroid karsinomları (PTK), tiroid kanserleri içerisinde %70-80 oranında bulunur. Kadınların erkeklere oranı 4:1 dir. Bu tümör, herhangi bir yaşta olabileceği gibi sıklıkla 20-50 arasında görülür

Gelişiminde, çeşitli genetik değişimler, büyüme faktörleri, fiziksel ajanlar ve radyasyon sorumludur.

PTK'da, prognozun belirlenmesi için, çok sayıda klinik ve patolojik parametre mevcuttur. Yaş, cinsiyet, tümör çap, lenf nodu pozitifliği, tiroid kapsül invazyonu, uzak metastaz, tümör evresi şeklindedir. Bu parametrelerin birçoğu subjektif olduğundan; tümörün biyolojik davranışını önceden değerlendirip prognozu değerlendirmek için objektif ve kullanılabilir moleküler prognostik faktörlere ihtiyaç vardır. Bu tez çalışmasında, COX-2, E-cadherin, VEGF ekspresyonunun klasik prognostik faktörler ile karşılaştırılması ve prognoz ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda 79 PTK olgusuna ait operasyon materyalleri, retrospektif olarak incelenmiştir. İmmunohistokimyasal olarak gösterilip, tarafsız bir yöntem olan stereoloji metodu ile dokunun bütünü hakkında yorum yapmayı hedefledik. Çalışmada, COX-2, VEGF, E-cadherin, yaş, cinsiyet ve evre arasında anlamlı ilişki bulduk.

Sonuç olarak; PTK'da COX-2, VEGF, E-cadherin ekspresyonu, prognoz göstergesi olarak araştırmaya değer niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, COX-2, VEGF, E-cadherin, prognostik faktörler

Abstract

Thyroid cancer represents approximately 1% of all human malignancy. In the US the incidence of thyroid cancer is 4 per 100,000 populations. Papillary thyroid carcinoma is the most common malignant tumour of the thyroid gland, accounting for 70 to 80% of all thyroid cancers. It is two to four times as frequent in women as in men. These tumours may arise at any age, but are most common between 20 and 50 years.

The development of papillary thyroid carcinoma is influenced by many factors including genetic alterations, growth factors, and physical agents such as radiation.

In order to recognize the prognosis in PTC, a lot of clinic and pathologic parameters such as; age, tumor size, extra-thyroid tumor spread, lymph node and distant metastases, gender, tumor stage have been used. As most of these parameters are subjective, more objective and useful prognostic factors are needed in determination for assessing the biologic behavior before.

In this thesis study, we aimed to compare expression of COX-2, E-cadherin, VEGF and classical prognostic factors, and to investigate the correlation with prognosis. In our study, operation materials belonging to 79 PTC cases were examined retrospectively. In the study, we aimed to commend about the whole tissue means of stereology method which is an impartial one and we indicated the expression COX-2, VEGF, E-cadherin immunohistochemically in 79 resecton diagnosed with PTC. We found relationship between expression of COX-2 and VEGF, E-cadherin, age, gender, stage.

In conclusion; the expression of COX-2, VEGF, E-cadherin is worth of being investigated as the indicator of prognosis in PTC.

Key words: PTC, COX-2, VEGF, E-cadherin, prognostic factors.

GİRİŞ

Tiroid kanserleri, gelişmiş ülkelerde tüm malign tümörler arasında %1 oranındadır. Dünya üzerinde insidansın, 122.000/yıl olduğu tahmin edilmektedir (1). Genelde yaşam süreleri iyi olmakla birlikte, endokrin kanserleri içerisinde daha çok ölüme sebep olurlar (2).

Tiroid kanserleri (TK), Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanserden ölümlerin % 0.4'ünden sorumludur. Başlıca gençlerde ve orta yaşlılarda, nadiren de çocuklarda görülür. Görülme yaşı ortalama 40'dır (1).

Tiroid kanserlerinin % 70-80'i papiller karsinomdur (3). Tiroid follikül hücrelerinden köken alır. Boyun bölgeleri radyasyona maruz kalmış hastalarda en sık görülen malignitedir. 20-50 yaş arasında görülür. 40 yaş altında ve kadınlarda erkeklere oranla iki ile dört kat daha sıktır. 50 yaş üzerinde bu oran azalır. Ayrıca, kadınlarda en sık görülen kanserler içinde sekizinci sırada yer alır (1).

Dünya üzerinde papiller tiroid karsinomu (PTK) insidansı artmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletlerinde, 1980 yılında 10.000 vaka mevcutken, 2004 yılında vaka sayısı 22.000'e yükselmiştir. İnsidansın artışına rağmen mortalite azalmıştır (1).

PTK, kadınlarda daha sık olmasına rağmen, mortalite erkeklerde daha fazladır. 10 yıllık yaşam % 90-95'tir. % 95 lenfatik, % 5 hematojen yolla metastaz yapar. Tanı, TİİAB ile güvenilir şekilde konulur. Tanı anında uzak metastaz nadirdir. Uzak metastaz, en sık akciğer, kemik, karaciğer ve beyinde görülür.

Prognoz açısından çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama, AGES, AMES, MACIS, TNM olarak kısaltılmıştır.

AGES: Yaş, Histolojik grade, Tiroid dışı invazyon veya metastazlar, tümör boyut

MACIS: Metastazlar, Yaş, Rezeksiyonun tam olması, Tiroid dışı invazyon, tümör boyut

AMES: Yaş, Metastaz, Tiroid dışı yayılım, tümör boyutu.

TNM: Tümör boyut (T), Nodal tutulum (N),metastaz (M) (4-7).

Yaygın kullanımı olan TNM sınıflamasıdır. Papiller ve folliküler kanserler için en önemli belirleyici uzak metastazların varlığıdır.

Ayrıca anöploidi, yüksek EGF bağlama oranı, N-ras, c-myc ve p53 mutasyonları varlığı kötü prognostik kriterler olarak kabul görmektedir (8).

Başlıca 45 yaşın altındaki hastalarda survey mükemmeldir (%95 'den fazla) (1).

Tümör invazyonunda ve uzak metastazda önemli olan anjiogenez; spesifik büyüme faktörlerine, endotel hücre reseptörlerinin aktivasyonuna ve endotel hücrelerinin çoğalma kapasiteleri ile buna destek olan hücre dışı matriks komponentlerine bağlıdır. Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF)' dür (9).

COX-2 (siklooksigenaz-2), siklooksigenaz enziminin bir izoformudur. Son çalışmalar COX-2'nin karsinogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (10-13). COX-2 salınımının hücrelerarası adezyonu azalttığı, anjiyogenez arttırdığı, hücre proliferasyonu arttırdığı ve apoptozisi azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13-16).

E-cadherin, normal epitelyal fonksiyon için gereklidir. Kalsiyum aracılı hücre adezyonundan sorumludur. E-cadherin malign tümörlerin invazyonunu önleyici özelliğe sahiptir. Ancak malign hücrelerde sentezi oldukça azalmıştır. Benign tiroid tümör hücrelerinde E-cadherin düzeyi normal iken, malign tiroid tümör hücrelerinde düzeyi değişken olup, sıklıkla azalmıştır (17). E-cadherin ile ilgili çalışmalarda, E-cadherin salınımının azalmasına bağlı prognozun kötüleştiği gösterilmiştir (18).

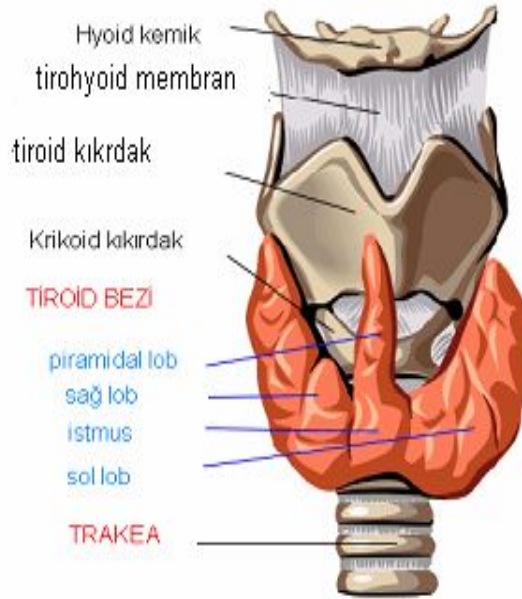
Bu çalışmadaki amacımız; pek çok tümörde aşırı salındığı (kolon, özofagus, mide, tiroid) gösterilen COX-2 yanısıra VEGF ve E-cadherin salınımını, son yıllarda dünyada ve ülkemizde sıklığı artan papiller tiroid karsinomlarında (PTK) immunhistokimyasal olarak araştırmak, elde ettiğimiz sonuçların diğer prognostik parametrelerle ilişkisini ortaya koymaktır (1,19-31).

GENEL BİLGİLER

Anatomi

Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Sağ ve sol iki lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır (şekil 1). Ayrıca %50 sıklıkla bu yapılara ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (32).

Her bir lob, 4-5 cm boyunda, 2-3 cm eninde, 2-4 cm kalınlığındadır. Tiroid kıkırdağın ortası ile 6.trakeal halka arasında uzanır. Genellikle 1 ile 4. trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Sağ ve sol lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (32-33).



Şekil 1-tiroid bezinin görünümü (www.fpnotebook.com/END43.htm)

Bezin kanlanması, süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterden çıkar. Aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede süperior laringeal sinir, artere paralel seyrederek.

Tiroidin üst polü düzeyinde arter, ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan küçük bir arter üst paratiroidi besler.

İnferior tiroidal arter genellikle truncus tirocervicalis'ten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. N. Laryngeus Recurrens bu iki dalı ön ,arka ve arasından çaprazlar. Daha altta olan daldan alt paratiroidi besleyen küçük bir arter ayrılır. Nadir olarak Arcus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) bulunur.

Tiroidin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (34).

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf noduna "Delphian Nodu" denir. Genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (32).

İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar (34).

Embriyoloji

Tiroid bezi, brankial arkus ve faringeal cepler gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci cepler arasında kalan bölgede bir divertikül şeklinde başlar. Divertikül, ağız boşluğu zeminini döşeyen endoderm yaprağının kaudal yönde gelişimi ile oluşur. Bu kese iki bölüme ayrılarak tiroidin sağ ve sol lobunu oluşturur. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır. Daha sonra bu bölge, foramen caecum adını alır. Embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Gelişim sürecinde, divertikülün ağız tabanı ile olan bağlantısı (ductus thyreoglossus) kapanır. Endodermal epitelyum, kordonlar yapacak şekilde proliferer olur. Birbiriyle anastomozlar kurar. Bu kordonların arasına mezenşimden gelişen vasküler bağ dokusu doldurur ve folliküllerin oluşumunu sağlar. Fetal hayatın sonunda kolloidle dolu folliküller rahatlıkla izlenebilmektedir.

Boyun orta hattında hyoid kemik ve larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru

inmeye başlar (35).

Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal cebin dorsal bölgeleri alt paratiroidlere, ventral bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal cep de dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal ceplerin ultimobrankial cisimlerinden köken alan lateral komponentler katılır. Bu lateral komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (34-36).

Tiroid kaudale doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur. Yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (34-37).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroidde foliküller oluşur. Onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar. Tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir.

TSH, triiodotironin (T3) ve T4 doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (33, 34, 37).

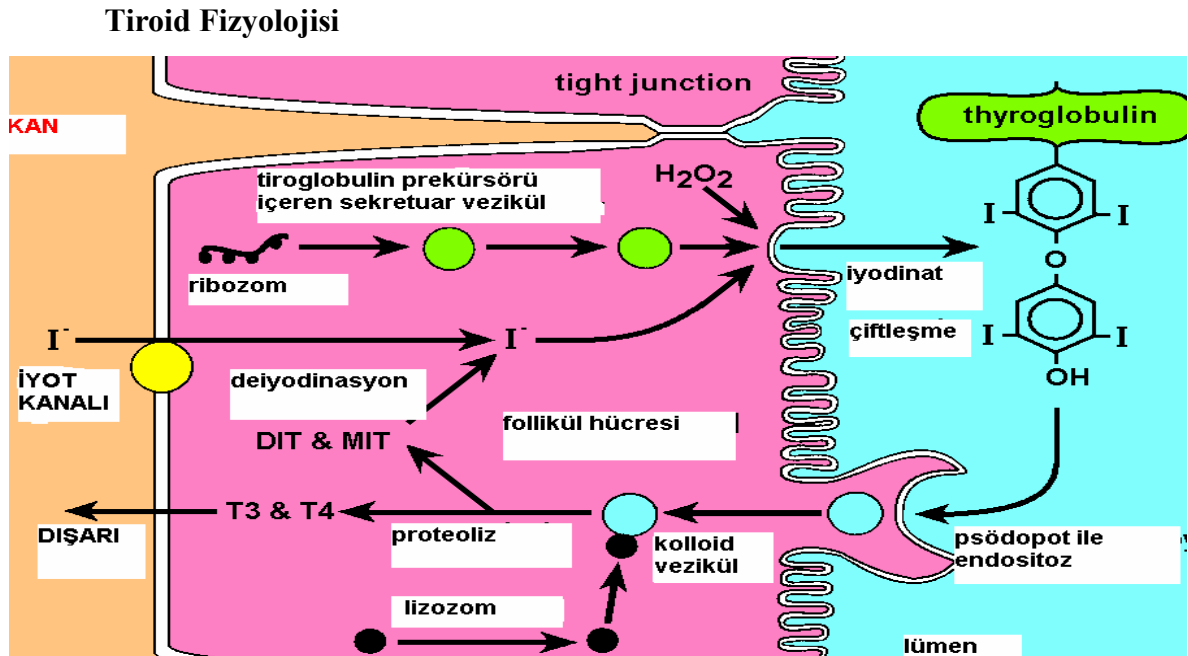
Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; kaudal ve medial bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise alt boyun ve mediastene iner (34- 36).

Histoloji

Tiroid dokusu, lümeni jelatinsi bir madde olan kolloidle dolu, folliküllerden oluşmuş bir bez yapısıdır. Parankim içine septalar gönderen gevşek bağ dokusundan oluşan kapsülle sarılıdır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobülasyonlara neden olur. Bu lobülasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her lobülde ortalama 2-40 follikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3 milyon follikül içerir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve

bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül hücrelerine, tiroisit denir. Parankimde yer alan tiroid follikülleri, yükseklikleri fonksiyonel aktivite ve içerdiği kolloid miktarına bağlı olarak değişen tek katlı kübik hücrelerden oluşur. Epitel hücrelerinin oturduğu bazal lamina ince interstisyel (dokular arası) bağ dokusuyla sarıdır. Bu bölgede çok sayıda fenestrasyonlu kapillerler yer alır. Epitel aktif olmayan dinlenme fazında yassı hatta endotel görünümündedir. Aktif bezde ise yüksek prizmatığe kadar değişebilir. Foliküldeki bütün hücreler aynı aktivitede olmayabilir. Sitoplazma, aktif hücrelerde bazofili gösterir. Folikül etrafında epitel iki tür hücreden oluşur. Bunlar; follikül epiteli hücresi, parafoliküler hücreler (C hücresi) olarak adlandırılır. Folliküler hücreler folikül içerisindeki kolloidi salgıladıklarından çok iyi gelişmiş GER, bazen vakuoller yapacak şekilde genişlemeler gösterir.

Mitokondriler kısa çubuk şekilli ve apikal sitoplazmada yayılmıştır. Sentrik yerleşimli ve birkaç nukleolus bulundurabilen bir nukleus bulunur. Apikal sitoplazma lipid ve kolloid tanecikleriyle doludur. Follikülü çevreleyen hücreler lateral yüzlerinde bağlantı kompleksleri taşır. Apikal yüz kısa mikrovilluslar taşır.



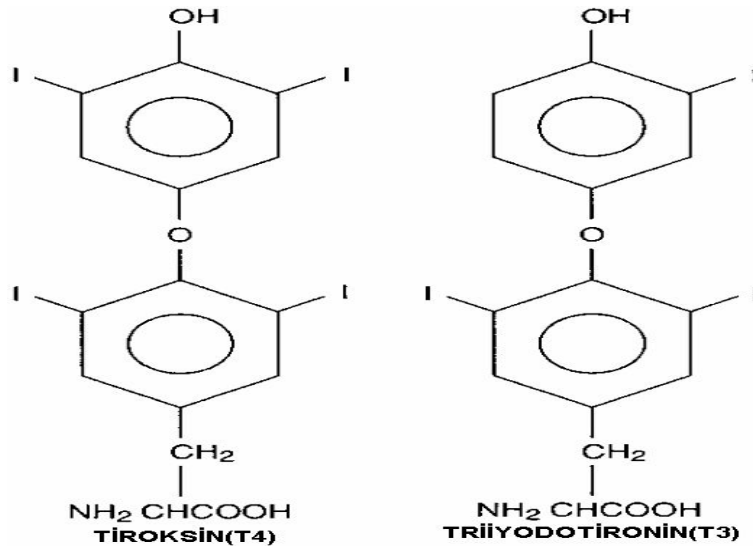
Şekil 2-Tiroid hormonlarının sentezi (www.bmb.leeds.ac.uk/.../lecture/25/index.htm)

Tiroidin follüküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. T3, T4 hormonlarının sentez mekanizması Şekil 2’de gösterilmiştir.

Ayrıca parafollüküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır.

T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırılar. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diŐer fonksiyonları da vardır. Bu yüzden tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler (38).

Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu, anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). Salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH’nın (tirotropin releasing hormon,tirotrop serbestleŐtirici hormon) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin sekresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (39-40).



Şekil 3- T3 veT4’ün yapısı (www.answers.com/topic/thyroid-hormone)

Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir (şekil 3).

Tiroid hormonları tiroglobuline (TG) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG)'dir. TBG hormonların 2/3'ünü bağlar ve T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının 0,02'si serbest haldedir. Bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur.

Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (%75-85) kanda triiyodotironine çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktif olduğu için bu dönüşüm önemlidir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla yada ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (39-40).

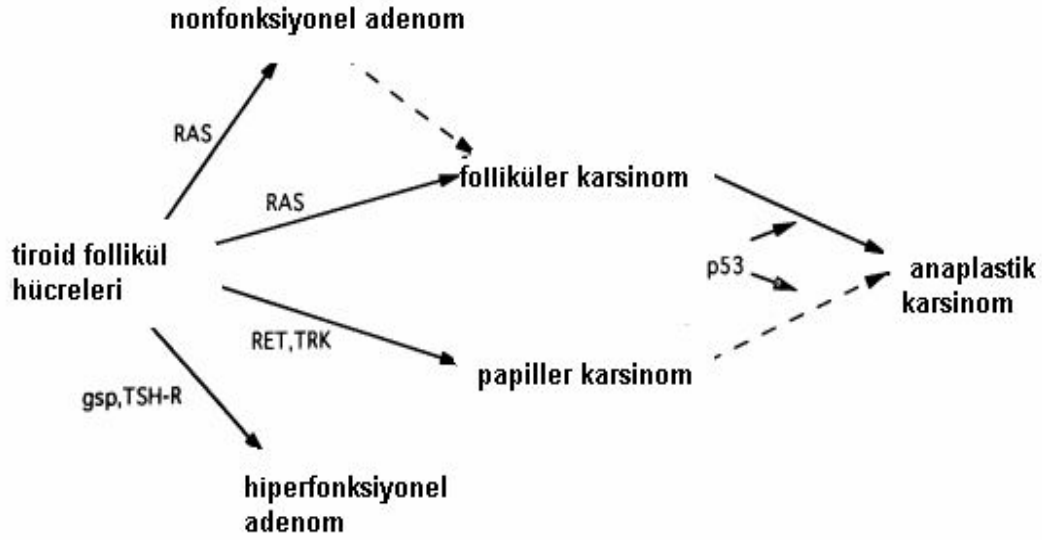
Tiroid Hiperlazisi ve Onkogenezi

Follikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı, iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immünglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden gelebilir. Büyüyen tiroid dokusuyla da multipl nodül gelişimi arasında hemen hemen değişmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'nın normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla

duyarlılık kazanması nodül gelişiminde sorumlu tutulmuştur.

Tiroid hücrelerinin büyümeleri birçok hormon, nörotransmitter ve büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Bu faktörlerin hücredeki özgül reseptörlere bağlanmaları hücre içi sinyal aktarım sistemlerinin aktivasyonuna neden olur. Hücre içi sistemlerinden ilki adenilat siklaz (AS)-siklik adenozin monofosfat (cAMP)- protein kinaz A (PKA), diğerleri ise fosfolipaz C (PLC)-protein kinaz C (PKC) ve büyüme faktörü-tirozin kinaz (TK) sistemleridir (38,41,42). Tiroid hücrelerinin büyüme ve fonksiyonlarını uyaran en önemli faktör TSH olup, TSH'nın hücre membranındaki TSH reseptörlerine bağlanması AS ve PLC sistemlerini aktive eder. TSH reseptörlerinde oluşacak nokta mutasyonlar reseptörlerin ligandan bağımsız olarak uyarılmasına yol açar. Buna bağlı olarak da familial hipertiroidizm ve hiperfonksiyone tiroid adenomları ortaya çıkabilir (38,43). Tirositlerin yaşam döngüsü, vücuttaki diğer hücreler gibi hücre bölünmesi, farklılaşması ve ölümü (apoptozis) şeklindedir. Bu döngü vücutta bazı proteinler tarafından yönlendirilirler. Bu proteinleri kodlayan genlere protoonkogenler, tümör süpressör genler ve mutator genler olarak adlandırılır (44). Proto-onkogenler, biyolojik olayların önemli düzenleyicisidirler. Proto-onkogenlerin nokta mutasyonu ile onkogen haline gelirler (Sinyal transdüksiyon sisteminde mutasyonlar bu proto-onkogenleri onkogene dönüştürür). Onkogenler anormal kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açarlar (38,42,45). Tümör supresör genler, normalde hücre bölünmesini önleyen ve apoptozise gitmesini sağlayan proteinleri kodlarlar. Bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucu genin proteinleri düzenleyici fonksiyonlarını bozar (45). Mutator genler, bölünme sırasında olan mutasyonları düzeltirler. Her bölünme sırasında yaklaşık 6000 spontan mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonların %99'dan fazlası, DNA onarım sisteminde bulunan bir grup mutator genin eksprese ettiği proteinler tarafından hemen düzeltilir. Bu genlerdeki mutasyon sonucu hücrelerdeki mutasyon hızı artar (45). Tiroid tümörlerinin oluşumunda ras, ret, gsp, TRK, PTC, TSH-reseptör onkogenleri ve p53 tümör supresör geninin rol oynadığı gösterilmiştir (36). Papiller tiroid kanserlerinde, ret/PTC olarak adlandırılan ret proto-onkogen aktivasyonunun genel ortalaması %16 olarak bildirilmiştir. Chernobyl (Çernobil) sonrası görülen papiller tiroid kanserlerinde, ret onkogeni yüksek oranda saptanmış (yaklaşık %60) ve ret/PTC4 olarak isimlendirilmiştir. Ancak PTC'de en sık saptanan ret/PTC1'dir (şekil

4)(42,45-48).



Şekil 4-Tiroid follikül hücrelerini etkileyen onkogenlerin şematik görünümü

Tiroid Kanserleri Epidemiyolojisi

Tiroid kanserleri, over kanserinden sonra en sık görülen endokrin sistem kanseridir. Tiroid kanseri prevalansı ile ilgili klasik bilgi her yıl 100.000 kişide 4 yeni klinik tiroid kanserinin çıktığı biçimindedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda tiroid kanseri insidensi %0,004 olarak verilmektedir. Yine aynı ülke yılda 1 milyon kişiden 6'sı bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Kanser ölümleri arasında tiroid kanserinden ölüm %0,5'dir (Endemik guatr bölgesi olan). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise tiroid kanseri tüm guatrlı hastaların %2-5'inde görülmektedir. Yapılan tahminlere göre ülkemizde 4-5 milyon guatr'lı yaşamaktadır.

Kolombiya, Havai adaları ve İzlanda tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü yerlerdir.

Mayo kliniğin verilerine göre mikrokanserlerde dahil edildiğinde insidansı yılda milyonda 60'a çıkmaktadır. Prevalans ise otopsi serilerinde %0.1'den %2.7'ye kadar değişmektedir (8). Tiroid kanserleri iki ana epitelyal hücreden kaynaklanır. Tiroid follikül epiteli ve nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden köken alır. Parafolliküler C

hücrelerinden medüller karsinom gelişir. Follikül hücreleri tiroksin ve triiyodotironin yapımından sorumludur Folliküler hücre kaynaklı tiroid kanserleri diferansiye (DTC) ve anaplastik tiroid kanseri (ATC) gibi iki ana gruba ayrılır. Tiroid folliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen, tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen karsinomlar, diferansiye kanserlerdir. Diferansiye kanserler tüm tiroid kanserlerinin %80-90'nını oluşturur ve alt grupları ile birlikte papiller ve folliküler kanserlerden oluşur (tablo 1) (49-50).

Tiroid kanser tipleri	sıklık (%)	Görülme yaşı	10 yıllık yaşam (%)
Papiller	70-80	30-50	93-98
Folliküler	10-15	20-60	85-93
Meduller	5-10	40-60/ 30-50	75-80
Anaplastik	1-2	60-80	3-14

Tablo 1- TK tipleri ve sıklığı (Gilliland et al. 1997, Hundahl et al. 1998, McIver et al. 2001)

Tiroid Papiller Karsinomu (PTK), tiroid maligniteleri içinde en çok görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'nini oluşturur (43). Kadınlar, erkeklerden daha çok etkilenmiştir. Yaklaşık olarak 40 yaş civarında görülür. Çocuklardaki malignitelerin %90'ından fazlasını oluşturur. %5-10 vakada, tiroid papiller karsinom etyolojisinde external radyasyon hikayesi mevcuttur. Radyasyonla karşılaşmayı takiben beşinci yıldan itibaren en çok da 10-25 yıl sonra görülmektedir. Diğer yandan dünyanın bir çok bölgesinde tiroid kanseri prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir (51). Tiroid kanseri insidansında çok önemli coğrafi farklılıklar vardır. Bu durum hem çevresel, hem de

genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır (52).

TİROİD TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI (WHO-2004)

I. Epitelyal Tümörler

A. Benign

1. Folliküler adenom
2. Diğerleri

B. Malign

1. Folliküler karsinom
2. Papiller karsinom
3. Meduller karsinom
4. Andiferensiye (anaplastik) karsinom
5. Diğerleri

II. Nonepitelyal Tümörler

A. Benign

B. Malign

III. Malign Lenfomalar

IV. Mikst Tip Tümörler

V. Sekonder Lenfomalar

VI. Sınıflandırılmayan Tümörler

VII. Tümör benzeri lezyonlar

Tablo:2

Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırılması (AFIP)

PRİMER TÜMÖRLER

1. Epitelyal Tümörler

A. Folikül hücreleri içeren tümörler

Benign: Foliküler adenom (klasik, varyantlar*)

Malign: karsinom

Diferensiye

Foliküler karsinom

Papiller karsinom(klasik, varyantlar**)

Az diferensiye (insuler karsinom, diğerleri)

Andiferensiye veya anaplastik

B. C hücreleri içeren Tümörler (ve nöroendokrin hücrelerle bağlantılı)

Medüller karsinom

Diğerleri

C. Foliküler ve C hücreler İçeren Tümörler

Mikst medüller –foliküler karsinom

2. Sarkomlar

3. Malign Lenfoma (ve hematopoetik neoplazmlarla bağlantılı)

4. Mikst Tip Neoplazmlar

SEKONDER TÜMÖRLER

TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

*onkositik, kistik, berrak hücre değişiklikleri, atipik adenom, hyalinize trabeküler, bizaar nukleuslu.

**mikrokarsinom, kapsüllü, foliküler, uzun-silindirik, diffüz sklerozan, solid/trabeküler

Tablo:3

Diferensiye Tiroid Karsinomlarında (DTK) Prognozu Etkileyen Faktörler

1-Yaş ve cinsiyet: Yaş, DTK'lerinde en önemli prognostik faktördür. DTK'leri 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyreder. Nüks ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nüks oranı çok daha yüksektir. Diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde nüks izlenir (53,54). Çocuklar ve adolosanlarda tümör nüksü çok daha sık olmasına rağmen mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir. Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır. Bazı çalışmalarda prognozun erkeklerde kadınlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir.

2-Beraberinde otoimmün fenomen olması: Bir çalışma dışında, Graves hastalığı ile birlikte olan yada olmayan DTK'lerinin tedaviye cevap yada mortalite açısından farkları saptanmamıştır (55). İtalyadan Pacini ve ark.larının (56) çalışmasında DTK'li hastaların %23'ünde dolaşan tiroid otoantikörleri saptamışlar. Antikörleri pozitif ve negatif gruplar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark bulamamışlar.

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

4-Tümör grade ve DNA ploidi: PK için tümör grade'i hem tek değişkenli (univariate) hem de çok değişkenli (multivariate) analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğin verisine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (8).

5-Tümör çapı ve multifokalite(Çok odaklılık): Hem FTK hem de PTK için kanser spesifik mortalite ve nüks ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (57). Tümör çapı 1,5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan

sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kanser spesifik mortalite 1,5 cm altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (53). Pellegriti ve ark.ları (58) ise 1,5 cm den küçük PTK'li 299 vakayı incelemişler %30'unun multifokal olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve %3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümör agresifliğinde arttığını saptamışlar. 1cm'nin altındaki kanserler mikropapiller karsinom (PMK) olarak adlandırılırlar. Genellikle benign bir sebepten ötürü opere edilen kişilerde insidental olarak saptanırlar. Sıklığı otopsi serileri ile %1 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer PTK'lerinden farklı olarak kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Mortalite ve rekürrens oranları çok düşüktür. Servikal lenf nodu metastaz oranı %4-20 arasındadır. Lokal rekürrens oranları %1-5, uzak metastaz %2.5 oranında görülür. 281 PMK'lu hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (59). Multifokal olanlar, lenf nod metastazı yapmış, kapsülsüz olanlar, stromada skleroz içeren, folliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur. Bazı çalışmalarda yüksek nodal metastaz oranları bildirilmiştir. Sugino ve ark.ları 1992-1995 yılları arasında 112 PMK'lu hastayı incelemişler, multifokal mikrokarsinomalarda başlangıçta lenf nodu metastazını %63.8 olarak bulmuşlardır (60).

Multifokalite anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (61).

6-Tiroid dışı invazyon: DTK'lerinin %10 kadarı tiroid bezi kenarı boyunca invazyon gösterir ve çevreleyen dokuların içine doğru büyür. Nüks oranı böyle tümörlerde iki kat artar. Ayrıca uzak metastaz ve mortalite riskide artmıştır. Yumuşak doku infiltrasyonu olmadan tiroid kapsülüne sınırlı invazyonda olumsuz prognoza sahiptir.

7-Lenf nodu metastazı: Lenf nodu metastazları hem lokal tümör nüksü, hemde tümöre bağlı mortalite açısından önemli bir prognostik risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada servikal lenf nodu yayılımı olan hastaların %15'inde mortalite izlenirken nod tutulumu olmayanlarda mortalite izlenmemiştir (62). Başka bir çalışmada servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan FTK'li ve PTK'li hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek 30 yıllık kanser spesifik mortaliteye sahip (%10'a karşılık %6) bulunmuştur (53).

8-Uzak metastazlar: Önemli derecede mortalite artışı ile birlikte dir. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I131 tutulumu prognostik öneme sahiptir (1,63). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vücut taramasında (TVT) diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I131 tutan metastazlarda survival oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olanlar, direk grafide görünenler, I131 tutmayanlar da ise prognoz kötüdür (63,64).

9-Onkogenler: Tiroide spesifik diferansiasyon genlerinin (TSH reseptör, Tg ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri gibi) ekspresyonunun kaybı, p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, RAS geni nokta mutasyonları, p21 proteininin aşırı ekspresyonu ve C-myc ekspresyonu kötü prognoz ile birlikte dir.

10-Primer cerrahinin derecesi: Tümör nüksü ve tümöre spesifik mortalite total tiroidektomi (TT) ve totale yakın tiroidektomi (TYT) yapılan hastalarda daha az oranda görülür. TT'de her iki lobda tümüyle çıkarılır. TYT'de ise bir lobun tümü çıkarılırken, laringeal siniri korumak amacıyla diğer lob arkasında 1 gram ya da daha az doku bırakılarak çıkarılır. 1986'da Mayo kliniğın serisinde cerrahinin derecesinin lokal nüks riskini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir.

11-Tiroid rezidüsünün I131 ile ablasyonu: Başlangıç tedavisinin parçası olarak postoperatif I131 rezidü ablasyonu uygulanırsa hastalığa spesifik mortalite ve nüksün azaldığı gösterilmiştir. Fakat veriler yüksek riskli hasta grubundan elde edilmiştir.

12-Prognostik skortlama sistemi: Bu sistem prognostik faktörlerin multiple regresyon analizine dayalıdır ve daha yoğun tedavi edilecek yüksek riskli hastalarla daha az yoğun tedavi edilecek düşük riskli hastaları ayırdetmeye çalışır. Birkaç tane skortlama sistemi vardır. EORTC, TNM, AMES, AGES, MACIS ve Klinik Sınıf şeklindedir (8).

Klinik Sınıf: Dört evreyi içerir.

1-Tek veya çok sayıda intratiroidal odak

2-Lenf nodu metastazı varlığı

3-Tümör tiroid dışına yayılmış

4-Uzak metastaz varlığı (8).

PAPİLLER KARSİNOM

Tiroidin folikül hücresi tipinde differansiye olan ve özgün nükleus yapısına sahip olan tümördür. 1980’li yıllara oranla tüm dünya üzerinde artış gösteren papiller tip tiroid karsinomunun mortalite oranlarında ise azalma dikkati çekmektedir (1,65).

Papiller tiroid karsinomu nükleer özellikleri, yığınlar yapan irileşmiş nükleuslar (overlapping), buzlu cam görünümü veren ince kromatin yapısı, nükleer membran katlanmaları (groove), psödoinkluzyonlar yada intranükleer vakuolizasyonlardır. Buna ek olarak hücrelerin kümeler ve fibrovasküler stromalı papiller strüktürler oluşturması, psammoma cisimcikleri tipinde mikrokalsifikasyonlar içermesi sayılabilir (65).

VARYANTLARI

Foliküler Varyant: Kapsüllü, kısmen kapsüllü veya diffuz multinodüler yapıda olabilir. Bu tipte multisentrisite, vasküler invazyon, nodal yayılım yanısıra, akciğer/kemik gibi uzak metastazlar daha sık gözlenir.

Makrofoliküler Varyant: Seyrek görülen bu tipte geniş foliküller kolloid içerir, kolloidal nodülle karışabilir, daha az oranda lenf ganglion metastazı yapar.

Onkositik Varyant: Küçük ya da büyük poligonal onkositik (Hürthle tipi) hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikler papiller karsinoma özgündür, dar ya da geniş foliküler yapılar ve papillalar içerir.

Berrak Hücreli Varyant: Klasik papiller karsinom tipindeki tümörde hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır.

Diffüz Sklerozan Varyant: Bilateral diffuz yayılım gösteren, gençlerde daha sık görülen bu varyantta mikroskopik olarak stromal fibrozis, lenfositik infiltrasyon, mikrokalsifikasyonlar küçük bol papillalar, skuamöz metaplaziler görülür. Tiroid dışı yayılım daha sık gözlenir.

Yüksek Silindirik Hücreli(tall kolumnar) Varyant: Daha çok ileri yaşlardaki

erkeklerde görülen bu tipte tümör hücreleri enlerinin üç katı yükseklikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalı, papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Nekroz, mitoz ve tiroid dışı yayılım bu varyantta siktir.

Prizmatik Hücreli (kolumnar) Varyant: Tümör endometrium tipi psödostratifiye prizmatik hücrelerden oluşur. Papiller, trabeküler solid yapıların yanısıra, oval şekilli, içi boş folikül yapıları içerir. klinik olarak agreziv seyirlidir. Metastazlarında diğer adenokarsinomlardan ayırımı zordur.

Solid Varyant: Tümör hücreleri solid topluluklar yapsa da papiller karsinomlara özgün nükleus yapısını içerir. Çocukluk yaşlarında görülen tiroid karsinomları daha çok bu tiptedir. Vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım vakaların üçte birinde gözlenir.

Kribriform Karsinom Tipinde Varyant: Daha çok genç kadınlarda ve multifokal yerleşimli bu tipte tümörde papiller, solid, kribriform, fuziform/skuamoid yapılar bulunur. Papiller tip nükleus yapısı ise yer yer hiperkromatik karakter alabilir. Kribriform tipte papiller karsinom PAP ve Gardner sendromu olan hastalarda gözlenir.

Nodüler Fasitis Tipinde Stromalı Papiller Karsinom:

Fokal İnsular Komponentli Papiller Karsinom

Papiller Ve Medüller Kombine Karsinom

Papiller Mikrokarsinom: Tiroidin insidental olarak bulunan, 1cm çapında veya daha küçük boyuttaki papiller tip karsinomları mikrokarsinom olarak adlandırılır. Otopsi serilerinde %30, nonneoplastik tiroidektomi materyellerinde %24 oranında gözlenir. Çoğu kez tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir, mikro-odak 1-2mm çapında olduğunda nonsklerotik ve kapsülsüzdür. Papiller mikrotümör/tümörlet olarak da adlandırılabilir.

1cm altında büyük servikal lenf ganglion metastazı yapan vakalarda p27 kaybı ve cyclin D1 fazla çalışması (upregulasyon) saptanır.

RET/PTC (Reseptör tiroisine kinase genleri kromozomal rearranjanları), TRK rearranjanları, RAS nokta mutasyonları, özellikle N-RAS aktif nokta mutasyonları %10 oranındadır. Bazı serilerde, foliküler varyantta bu oran %43 oranında saptanmıştır. BRAF nokta mutasyonları, yaklaşık %70 oranındadır. Beta-Catenin somatik mutasyonları ve nadir somatik APC mutasyonları, FAP assosiye kribriform tipte papiller karsinomlarda görülür (65-67).

Etyoloji

Radyasyon

Diyette iyot yetersizliği

Coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler)

Guatrojenler

İlaçlar; fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatlar

Daha önce var olan tiroid hastalıkları (koloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi)

Daha önce geçirilen tiroit ameliyatları(parsiyel tiroidektomi)

Yaş (genç orta yaşta insidans yüksek, prognoz iyidir)

Cinsiyet (kadınlarda insidans yüksek, prognoz iyidir)

İrk

Aile öyküsü

Obesite

Multiparite

Alkolizm

Meme kanseri

Gardner Sendromu

Cowden hastalığı

Paratiroid adenomu

Eksternal radyasyonun papiller tiroid kanseri etyolojisinde önemli rolü olduğu ve radyasyon dozu ile kanser riskinin arttığı bilinmektedir.

Tiroid dokusu radyasyona maruz kalmış insanların % 10'unda tiroid kanseri gelişmektedir. Bunların tamamına yakını tiroid papiller kanseridir. Bu kanserler radyasyonla karşılaşmayı izleyen beşinci yıldan itibaren ve en çok 10-25 yıl sonra görülmektedir (67).

Radyasyona bağlı tiroid kanserlerinin hemen tümü diferansiye ve çok büyük bölümü papiller kanserdir. Radyoaktif iyot ise tiroid kanseri riskini artırmamaktadır.

Tiroid fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli ve şiddetli TSH uyarısı

sonucunda tiroide düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği, tiroidin hormon üretme yeteneğinde yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini artırmaktadır.

Deneysel çalışmalarda uzun süre iyottan yoksun diyetle beslenen hayvanlarda başlangıçta folliküler hiperplazi, daha sonra sırasıyla nodül ve adenom gelişme oranının arttığı bulunmuştur (68). Papiller kanserin tüm tiroid kanserleri içindeki oranının, endemik guatr bölgelerinde daha düşük olduğu, folliküler karsinomun yüksek olduğu, diyetle iyot eklendiğinde tiroid kanserlerinin toplam sayısı azalırken, papiller kanserlerin oranının arttığı bildirilmiştir.

Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Fokal veya diffüz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserinin ilişkisi konusunda sonuçları birbiriyle çelişkili olan çok sayıda seri yayınlanmıştır. Graves hastalığında bulunan, tiroid uyarıcı antikörlerin, karsinogenezde TSH benzeri etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak Graves hastalığında tiroid kanseri sıklığında belirgin bir artış saptanmamıştır.

Ender olarak ailevi olan tiroid papiller kanserlerinin Ret onkogen aktivasyonu ile ilişkisi vardır. Gardner sendromu, Cowden hastalığı ve ataksi telenjektazi ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir(69,70)

EVRELEME

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için bir çok sınıflama yapılmıştır.

European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlanmıştır. Çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler beraber değerlendirildiği için bu sistem yaygın biçimde kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, anaplastik karsinom varlığı, tümör stage (Yük) ve metastatik odaklardır.

1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve ark. tarafından önerilen AGES sisteminde; Age (yaş), Grade, Extension (yaygınlık), Size (tümör büyüklüğü), 1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı AMES sisteminde ; Yaş, Metastaz, Tiroid dışı yayılım,

tümör boyutu kullanılmamıştır.

Pasiaka ve ark.tek başına anlamlı olduğunu gösterdikleri nükleer DNA içeriğinin AMES sistemine eklenmesi ile DAMES biçiminde uygulanmasını önermişlerdir.

TNM sınıflamasında; tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu, metastaz, AGES sistemine alternatif olarak MACİS sınıflamasında ise metastaz, yaş, Rezeksiyonun yeterliliği, İnvazyon, tümör büyüklüğü değerlendirilmiştir.

Diferansiye tiroid kanserli tüm hastalar AMES, AGES, MACIS sınıflamalarına göre ise nüks riskleri hesaplanmaktadır.

TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir. TNM sınıflaması aşağıda yapılan tabloda özetlenmiştir.

Tablo:4(TNM sınıflaması (AJCC-2002))

<ul style="list-style-type: none"> • T1: Tümör çapı 2 cm den küçük • T2: Tümör çapı 2-4 cm • T3: Tümör çapı 4 cm den büyük, tiroide sınırlı veya tiroid dışına uzanım minimal mevcut • T4a: Tümör herhangi bir boyutta olabilir, ancak kapsülü invaze edip çevre dokulara yayılmış (subkutan yumuşak doku, larynx, trakea, özofagus, rekürren laryngeal sinir) • T4b: Tümör prevertebral fasyaya uzanmış veya karotis veya mediastinal damarları çevrelemiş • Tx: Primer tümör boyutu bilinmiyor
<ul style="list-style-type: none"> • No: Metastatik nod yok • N1a: Level VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaryngeal/Delphian lenf nodları) • N1b: Unilateral, bilateral, kontralateral servikal veya süperior mediastinal lenf nodu metastazı
<p>Mo: Uzak metastaz yok</p> <p>M1: Uzak metastaz var</p> <p>Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor</p>

Evreleme (Foliküler ve Papiller karsinom için)(AJCC)

Evre	45 yaş altı	45 yaş üstü
Evre 1	T1-4 veya N , Mo	T1 , No , Mo
Evre 2	T1-4 veya N,M1	T2NoMo/ T3 No Mo
Evre 3		T4 , No , Mo/T1-4,N1,M0
Evre 4		M1 , T1-4 veya N

Not:Tüm histolojik tiplerin multifokal tümörleri(m),en büyük çap üzerinden düzenlenir.örn:T2(m)

Medüller kanser için

Evre I	T1,N0,M0
Evre II	T2,N0,M0 T3,N0,M0 T4,N0,M0
Evre III	T,N1,M0
Evre IV	T,N,M1

Andiferansiye tiroid kanseri için

Tüm olgular Evre IV

Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır. Diferansiye tiroid kanserlerinde genel olarak sağkalım oranları yüksektir. PTC için bildirilen 10 yıllık sağkalım oranları %85-90'dır.

SURVİ (YAŞAM SÜRESİ)

PAPİLLER KARSİNOM

Stage	5 yıllık survi
I	100%
II	100%
III	96%
IV	45%

FOLLİKÜLER KARSİNOM

Stage	5 yıllık survi
I	100%
II	100%
III	79%
IV	47%

MEDÜLLER KARSİNOM

Stage	5 yıllık survi
I	100%
II	97%
III	78%
IV	24%

Stage IV anaplastik karsinoma için 5 yıllık survi % 9

Malignitelerde İnvazyon Ve Metastaz

Tümörler histolojik tiplerine göre farklı metastaz gücüne sahiptirler. Pek çok epitel kökenli tümörde tümör hücrelerinin yayılımı tümörün damarlanmasından kısa bir süre sonra meydana gelmektedir. Tümör oluşumu pozitif yönde (aktive onkogenler, büyüme faktörleri, proteazlar, motilite sitokinleri) ve negatif yönde (tümör baskılayıcı genler, büyüme faktör inhibitörleri, metastaz baskılayıcı genler, proteaz inhibitörleri) etkili olan elemanların arasındaki dengenin pozitif yönde etki edenlerin yönüne kayması sonucunda meydana gelir (71). Metastaz oluşumunda ise tümör hücreleri, önce primer tümör bölgesinde çoğalır, interstisyel stromaya girer, buradaki kan damarları yoluyla dolaşıma katılırlar. Dolaşıma katılan tümör hücreleri hedef organa ulaşarak, hedef organın prekapiller venüllerinde endotel bazal membranına penetre olarak metastatik kolonileri başlatırlar (71).

Anjiogenezis yeni kapiller damar gelişimi olup embriyonik gelişme, yara iyileşmesi ve organ hipertrofisi gibi fizyolojik olaylar döneminde görülmektedir. Ancak kontrolsüz anjiogenezis birçok patolojik durumun varlığında; diyabetik retinopati, ateroskleroz, kronik enflamasyon, tümör büyümesi ve metastazından sorumlu tutulmaktadır. Anjiogenezis, ekstrasellüler matriks, solubl faktör ve hücreler arasındaki etkileşim sonucu; endotelial hücrelerin differansiyasyonu, migrasyonu ve proliferasyonu ile seyreden kompleks bir

işlemdir (72).

Anjiogenezis, özellikle solid tümörlerin büyüme ve metastaz yapmasından sorumlu tutulmaktadır. Tümörde hipervaskülarizasyonun başlangıçtaki bir enflamatuar olaya cevap veya tümörün nekrotik ürünlerine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (73). Çoğu tümör, başlangıçta aylarca, hatta yıllarca vaskülarizasyonsuzdur. Fakat sonra vaskülarize olur ve hücre alt grupları anjiogenetik fenotipi başlatır. Prevasküler dönemde tümör iyi perfüze olur, nadiren 2-3 milimetreküpten büyük ve milyon veya daha fazla hücre içerir. Prevasküler dönemde veya mikrometastaz döneminde hücreler hızla çoğalır, genişler, vaskülarize olur. Yeni damar oluşumu yeterli olmazsa hücreler nekroza uğrar (73). Tümör ilişkili anjiogenez; spesifik büyüme faktörlerine, endotel hücre reseptörlerinin aktivasyonuna ve endotel hücrelerinin çoğalma kapasiteleri ile buna hizmet eden hücre dışı matriks komponentlerine bağlıdır.

Anjiogenezde birçok ajan rol alır. Bunlar; tümör hücrelerinden, monosit, fibroblast gibi ortamdaki diğer hücrelerden ve kollajen matriksin yıkımı sonrasında açığa çıkabilirler (74).

VEGF Yapısı ve Karsinogenezdeki yeri

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (75). Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna sebep olur (76). VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde anjiogenez için önemli ve gereklidir (77). Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynar. Endotel hücrelerinin yaptığı bir çok fonksiyonda; örneğin, embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylarda rol oynar. Bu yüzden de son yıllarda ilgi odağı haline gelmekte ve birçok araştırmaya konu olmaktadır (78).

Son yıllarda VEGF üzerine yapılan çalışmalar, bu ailenin Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörleri (PDGF) süperailisinin önemli bir üyesi olduklarını ortaya koymuştur. Aynı zamanda VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve Plasenta büyüme faktörü (Placenta growth factor; PlGF) adı verilen altı üyeden meydana geldiğini göstermiştir (75,79,80). VEGF'nin cDNA dizileri salgı aktivitesini

düzenleyen hidrofobik ve sekretuar bir baş olan N-terminal dizilerinde şifrelenmiştir (81-79). VEGF, tümör angiogenezinde ve genellikle tiroid kanserlerinde rol alır. Anjiogenik moleküller içinde en önemlisi ve üzerinde en çok durulanı VEGF'dür. VEGF 46 kilodalton ağırlığında, homodimerik, heparin-binding glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF 121, VEGF 165, VEGF 189, VEGF 206 ve VEGF 145 gibi isoformları bulunmaktadır (9). Fakat bunların dördü de endotel proliferasyonu, in vitro migrasyon ve in vivo permeabilite açısından benzer fonksiyonlar gösterirler (82). VEGF-A geni, kromozom 6p21.3'teki lokalizasyonda kodlanmıştır. Aynı zamanda Human-VEGF olarak bilinir. VEGF-A bazı makalelerde sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır (77). VEGF-A'nın şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF183, VEGF189 ve VEGF206 olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir (78,85,86). Bu izoformlardan VEGF121 hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF121, VEGF145 ve VEGF165 salgılandığında kolayca diffüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir. VEGF189 ve VEGF206 ise salgılandığı halde hücre aracılı olarak kalır ve varlıkları testlerle kolayca saptanamaz (78). VEGF206, VEGF'nin orijinal karakteristik formu olup, yaklaşık 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir (78,80). VEGF165, VEGF121'in aksine hücre yüzeyindeki veya ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara ve heparine bağlanan formdur. VEGF189 heparin ve heparan sülfat proteoglikanına bağlanmayı tetikler ve artırır (81,87). Endotel hücreleri için önemli bir mitojen olan ve migrasyon etkisine sahip bu faktör, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır (88).

Embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF biraz azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir. Yine VEGF yetişkinde akciğer alveolar hücrelerde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (89). Ayrıca, adrenal korteksin tüm hücrelerinde ve testiste testosteron üreten Leydig hücrelerinde VEGF yapımına ait mRNA'ların sentezlendiği gösterilmiştir. VEGF'nin demonstrasyonu için yapılan

immunositokimyasal çalışmalarda aktive makrofajlarda, arteriollerini çevreleyen fibroblastlarda, akciğer bronşiyol epitelinde, koroid pleksus epitelinde ve renal glomerül visseral epitelinde varlığı gösterilmiştir (81). VEGF mRNA'sının transkripsiyonu; trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), keratinosit büyüme faktörü (FGF-7), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve interlökin- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Böylece bu maddelerin mitojenik olmadığı, VEGF salgılanmasına yol açarak mitojeniteyi arttırdıkları gösterilmiştir(81).

Ayrıca protein büyüme faktörlerinin haricinde, forbol esterleri ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi bazı küçük mediatörlerin de VEGF ekspresyonunu düzenledikleri görülmüştür (89).

Hipoksi, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyerek anjiogenezi başlatan en etkili stimuluslardan biridir. Buna örnek olarak büyüyen tümörlerin hipoksik merkezleri oluşması ve bunu engellemek için tümör hücrelerinden VEGF ekspresyonu ve yeni damar yapımı gösterilebilir. Yine tıkanmış kalp damarlarına bağlı gelişen hipoksi sonrasında da VEGF ekspresyonu artmaktadır. Hipoksinin VEGF'ü arttırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmıştır. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, CO tarafından da inhibe edilmektedir (76,90). Hipoksinin yanında azalan pH ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır (76).

Kanserde VEGF'nin klinik uygulamaları, tiroid tümörleri dahil, farklı solid tümörlerin tedavi, tanı ve prognozunu nasıl olacağı hakkında tahmini içermektedir. Tiroid kanser hücrelerinin sınırlarını kapsayan çalışmalar, serum düzeylerini belirleme, immunhistokimyasal boyama, moleküler çalışmalar ve gen terapi olan in vivo klinik üçlü, tiroid kanserlerinin diğer tedavi şekilleri sağlayabilen anjiogenez terapiyi göstermektedir. VEGF, endotel hücre büyümesinde rol oynayan anjiyogenik bir faktördür. Damar permeabilitesini arttırır. Endotele spesifik mitojenik faktör olarak etki gösterir. Ekspresyonu çeşitli genlere ve proteinlere bağlıdır. Mutant p53 proteini ve mutant ras ekspresyonu VEGF ekspresyonunu arttırır (91-93).

VEGF reseptörlerin inaktivasyonu, fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve ras GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel

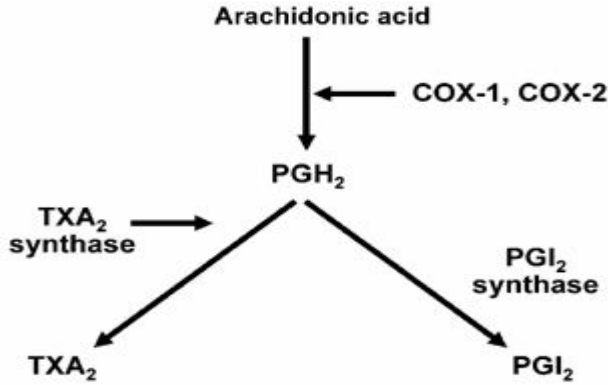
hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (94). Başta RAS, SRC ve HER-2 onkogenleri olmak üzere VEGF düzeyi; p53 gen mutasyonu, IL-1, IL-6, IL-10, IL-13, FGF-4, PDGF, TGF, IGF-1, TNF ve NO gibi birçok endojen ajan ile düzenlenmekte ve tümör hücrelerinde VEGF ekspresyonu artmaktadır (95). Düşük glukoz seviyesi, oksidatif stres ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan hypoxia-inducible transcription factor-1 (HIF-1)'de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (96). Ayrıca, VEGF muhtemel temel anjiogenik faktör olma özelliği yanında; VEGF'e maruz kalan damarlarda, endotel hücreleri arasında fenestrasyon, veziküler organeller ve transselüler gap oluşumuna olanak sağlayarak vasküler permeabiliteyi artırır (97). Endotel hücreleri için migratuar özelliğinin yanı sıra VEGF; hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin salınımını da uyarır. Böylelikle invazyon ve metastazı da kolaylaştırır (98).

SİKLOOKSİGENAZ-2 (COX-2)

Yapısı ve fonksiyonu

Araşidonik asid, hücre membranı fosfolipidlerinin içinde ester olarak bulunan 20 karbonlu bir poliansatüre yağ asididir. Prostaglandinlerin prekürsörüdür. Prostaglandin sentezinde ilk basamak fosfolipaz A2 ile fosfolipidlerinin hidrolizi ve arşidonik asidin salınımıdır.

İkinci reaksiyon ise COX (siklooksigenaz) tarafından katalizlenir. COX prostaglandin sentezinin hız sınırlayıcı enzimidir. Bu anahtar reaksiyonda, moleküler oksijen arşidonik asidin içine katılır ve prostaglandin G2 (PGG2) adlı kararsız ara ürün oluşur. Prostaglandin G2 (PGG2) COX'ın peroksidaz aktivitesi sayesinde hızlıca prostaglandin H2 (PGH2)'ye dönüşür. Bundan sonra spesifik izomerazlar PGH2'yi farklı prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüştürür (Şekil 5). PGH2'den derive olan her maddenin kendine özgü önemli biyolojik aktiviteleri vardır



Şekil 5: Prostaglandinlerin sentezi

COX'un, (COX-1 ve COX-2) iki farklı izoformu vardır (99,101). Bu iki izoform birçok açıdan birbirinden farklıdır. COX-1 vücudun hemen her dokusunda sürekli olarak eksprese edilir. Gastrik mukozanın bütünlüğünün sürdürülmesi, böbrek kan akışının düzenlenmesi, trombosit fonksiyonları gibi normal fizyolojik fonksiyonları kontrol eden prostaglandinlerin üretiminde aracılık eder. COX-1 ekspresyonu stimuluslarla 2-4 kat artabilir, glikokortikoidlerle COX-1 düzeyleri çok az etkilenir. COX-2 ise bazal durumlarda çoğu dokuda saptanamayacak kadar az miktardadır. İnflamatuar sitokinlerle, growth faktörlerle ve endotoksinlerle ekspresyonunu pek çok hücrede (makrofaj, fibroblast, kondrosit, epitelyal ve endotel hücreleri) 10 – 80 misli artabilir (101,102). Sonuç olarak COX-2 patolojik ve inflammatuar doku süreçlerde rol alan, üretimi hızlı indüklenabilen, regülasyonu sıkı olarak düzenlenen bir maddedir. COX-2 ekspresyonunu vücutta onkogenlerin, büyüme faktörlerinin ve tümör promotörlerinin indüklediğini gösterilmiştir (104-106).

COX-2'nin Karsinogenezdeki Yeri

1990'lı yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar romatoid artritli hastalarda gastrointestinal kanserlerin insidansının az olduğunu ortaya çıkarmıştır (107,108). Bu hastaların ortak özellikleri NSAİİ kullanmalarıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, düzenli aspirin kullanımının özofagus ve mide kanseri insidansını da azalttığı saptanmıştır (109,111-113). NSAİİ'lar ve aspirinin iyi bilinen ortak özellikleri COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek araşidonic asidin inflammatuar mediatörlere dönüşmesini engellemeleridir. COX-1, fizyolojik süreçlerde rol alarak sürekli şekilde eksprese edilirken,

COX-2 ekspresyonunun pek çok premalign dokuda ve malign tümörlerde sıklıkla arttığı gösterilmiştir. COX-2 aşırı salınımı karsinogeneze önem taşıyan pek çok hücrenel mekanizmayı etkilemektedir. COX-2 salınımının apoptozisi ve hücrelerarası adezyonu azaltan; anjiyogenezi ve proliferasyonu arttıran etkileri vardır (114,117).

COX-2'nin karsinogeneze etkilediği bazı mekanizmalar şunlardır:

Ksenobiyotik mekanizma

Anjiyogenez

Apoptozis

İnvazyon

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)

İnflamasyon ve immunsupresyon

COX-2 mRNA artışı ve protein düzeylerinin ekspresyonu, son zamanlarda malign tiroid karsinomlarında, özellikle de papiller karsinomlarda tanımlanmıştır (118).

E-CADHERİN

Kalsiyum bağımlı intersellüler transmembran glikoproteinidir.

Homofilik ve kalsiyum bağımlı adezyon gösterirler. Embriyonik gelişiminde ve doku organizasyonunda önemlidirler.

Ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler domainleri vardır. Ekstrasellüler domain kalsiyum bağlayıcı bölge içerir.

İntrasellüler domain kateninleri bağlar. Kateninler de daha sonra hücre iskelet sistemindeki spesifik proteinleri (aktin) bağlarlar. Kaderinlerin adezyon özellikleri bu etkileşimlere bağlıdır.

Kaderinler, moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{2+} 'a bağımlı transmembran proteinlerdir (118). Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmikten (domain) oluşan ve Ca^{2+} 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlerle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşurlar. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar alfa, beta, gamma katenindir (119).

Kaderinler üzerinde buldukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır (120).

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

P-kaderinler: Plasentada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

H-kaderinler: Kalp kasında eksprese olurlar (121). Desmoglein, desmocollin gibi kaderin ailesi ile daha uzak ilişkili moleküller de vardır (122). Kaderin/katenin haberleşmesinin kaderinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-cadherin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulamaması olabilir (123).

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan dezmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar.

Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Cadherinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için gereklidir (124). Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur.

Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (121).

İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-cadherin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-cadherin ekspresyonu azalan epitelyum hücrelerinde,

diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir (121). Buradan E-cadherinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (118). Ayrıca E-cadherinin birçok az diferansiye insan karsinom hücresinde bulunmadığı da tespit edilmiş ve bu hücrelerin invaziv özelliği E-cadherin cDNA transfeksiyonu ile ortadan kaldırılmıştır (127). Aynı şekilde meme kanserli hastalarda H-cadherin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (121).

E-cadherin, özellikle tümörögenез ve araştırmaların gelişmesinde aktif alandır. E-cadherin molekülleri arasında kalsiyum bağımlı interactionlar, epitelyal hücre-hücre temasını sürdüren junctional yapışıklığın oluşumu için önemlidir. E-cadherinlerin kaybı, benign lezyonlardan invazive (metastatik kanser)geçişte karakteristiktir.

Hücresel adezyon ve motilitenin kontrolü, tümörün başlangıç ve ilerlemesinden sorumlu önemli mekanizmalardan biridir. Genler, hücrelerin çoğalması ve hayatta kalmalarından sorumlu genlerle beraber maligniteye katkıda bulunan genleri de içerir (125-127). E-cadherin, epitelyal dokuda hücre-hücre adezyonunda çok önemli moleküllerden biridir. E-cadherinlerin, yapışık junction olarak bilinen hücre-hücre bağlantısının epitelyal hücrelerin yüzeylerinin üzerinde lokalizedir (128).

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu seçimi

Bu tez çalışmasında 1995-2007 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında papiller tiroid karsinomu tanılı 79 olgunun arşivde bulunan parafin blokları ve Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyalı kesitleri kullanıldı. Bu H&E kesitlerden tümörü en iyi temsil eden bloklar belirlendi ve bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp histopatolojik inceleme için yeniden H&E ile boyandı. Preparatlar, tümör tipi, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu olup olmadığı yönünden iki patolog tarafından, birbirinden bağımsız şekilde değerlendirildi. Yaş, cinsiyet ve tümör boyutu, arşivde bulunan patoloji raporlarından alındı. Daha sonra COX-2, E-Cadherin ve VEGF ekspresyonunun belirlenebilmesi için bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp İmmünohistokimyasal boyama uygulandı. Elde edilen preparatlar, ışık mikroskobu üzerine monte edilmiş videokamera yardımıyla, bilgisayar üzerine aktarılan görüntülerin, Micro Bright Field (MBF) bilgisayar programı yardımıyla

immünohistokimyasal olarak boyalı tümör hücreleri, boyanma şiddetine göre +, ++, +++ şeklinde değerlendirildi. Elde edilen veriler ışığında istatistiksel işlemler “SPSS” (Scientific Package for Social Sciences) programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı.

İMMÜNOHİSTOKİMYA

Olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı lamaları tekrar incelendi. Uygun olan bir adet parafin blok seçildi. E-cadherin için, Daco markanın NCH-38 klonu, COX-2 için Novacastra markanın 4H12 klonu kullanıldı ve 1:50 oranında dilüe edildi. VEGF için ise Zymed markanın Z-CVF3 klonu kullanıldı ve 1:100 oranında dilüe edildi. Boyanma işlemleri Daco Cytomation Autostainer Plus ile Strepto Avidin Biotin Complex (ABC) metodu kullanılarak otomatik olarak yapıldı.

Kullandığımız standart ABC tekniğinde; ilk önce dokulardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. 48 C etüvde 1 gece bekletildi. 15 dakika ksilolde tutulduktan sonra 15 dakika da absolute alkolde (etil alkol) tutuldu. Distile suda yıkandı, PH=9 citrat buffer de 3x5 dakika mikrodalga fırında target retrieval işlemi yapıldı. 20 dakika oda ısısında bekletildi. 15 dakika %3 lük hidrojen peroksidad da tutulduktan sonra Fosfat Bupfer Solution (PBS) de yıkandı. Sonra her bir boya için primer antikor = COX-2, VEGF ve E-cadherin damlatılarak 45 dakika inkübasyon yapıldı. PBS’ de yıkandı, sekonder antikor damlatılarak 15 dakika bekletildi. PBS de yıkandı, strepto avidin damlatılarak 15 dakika bekletildi, PBS’ de yıkandı, Dapchromogen damlatılarak 5-6 dakika bekletildi. Musluk suyunda yıkanarak hematoksilende zıt boyama yapıldı. Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmün boyalar bu şekilde yapıldıktan sonra sıra ışık mikroskobu üzerine monte edilmiş videokamera yardımıyla, bilgisayar üzerine aktarılan görüntülerin, MBF (Micro Bright Field) bilgisayar programı yardımıyla immünohistokimyasal olarak boyalı tümör hücrelerinin sayımı hedeflendi. Tümörlü dokuda COX-2, VEGF, E-cadherin ile immünoreaktivite gösteren tümörlü hücrelerin sayısını hesaplamak için disektör metodunun bir uyarlaması olan parçalama (fractioner) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde dokunun belli bir parçasında bulunan taneciklerin sayılması söz konusudur. Böylece boyanma şiddetine göre +, ++, +++ üzerinden derecelendirilerek immünoreaktivite gösteren tümörlü hücreler

fractioner yöntemiyle sayılıp, böylece toplam tümörlü hücre sayısı, çalışılan bölgeden elde edilen verilerin, toplam yapıya oranlanmasıyla elde edildi. Burada temel mantık olarak içerisindeki COX-2, VEGF, E-cadherin ile immünoaktivite gösteren tümörlü hücrelerin toplam sayısını bulmak istediğimiz tümöral alanı çizip, oranları bilinen bir biçimde parçalara ayırıp; bu parçaların, bilgisayar ortamında sistematik ve rastgele olarak seçilenlerinin, yine belirli kısımlarında tanecik sayımı yaptık. Bu sayımı yaparken boyanmanın şiddetine göre +, ++, +++ olarak belirlediğimiz boyanmaların her biri için ve boyanma göstermeyen hücreler için ayrı işaretler kullandık. Bizim için önemli olan sayımı yapılacak olan tümörlü hücrelerin her birinin ayrı ayrı ve net bir biçimde gözlenmesidir.

Fractioner yönteminde, rezeksiyon materyaline ait dokularda, yapılacak taramalar için, X ekseninde 100, Y ekseninde 100 mikrometre ölçülerde adım aralığı kullanıldı. Her bir adım aralığında ise, rezeksiyon materyalleri için 1500 mikrometre X eksenine, 1500 mikrometre Y eksenine sahip tarafsız sayım çerçevesi oluşturuldu. Bu yöntemle; her adımda, rezeksiyon materyalleri için 1/ 125 oranında alan örnekleme yapılmış oldu. Elde edilen bu değerler de, “alan örnekleme payı” (AÖP) olarak kaydedildi. Sayım çerçevesi alanının, adım adım alan oranı; alan örnekleme payı (AÖP) olarak bilinen değeri verir. Her adım aralığı, sayılamayacak kadar fazla sayıda tanecik içerecektir. Bu nedenle, sayım çerçevesinin boyutları küçük tutulup; sayım için örneklenen parçanın ve onu içeren tek bir adım alanına olan oranı bilinerek, istatistiksel örnekleme mantığı kullanıldı. Bu oranı, diğer oranlarla beraber, sonuçta bulunan tanecik sayısı ile çarparak, örnekleme sayısı artırıldıkça gerçek değere yaklaşan bir toplam tanecik sayısı elde edildi. Elde edilen bu değerlerin hesaplanmasında ise, aşağıda belirtilen formül kullanıldı:

$$1/A.Ö.PX \ 1/K.Ö.PX \ 1/Ka.Ö.P$$

Yapılacak sayım işlemlerinde, stereolojik analiz metodu olarak, doğrudan toplam sayı hesaplamasına yönelik parçalama (fractioner) yöntemini uyguladık. Bu yöntem yine disektör kurallarına göre yapılan sayımlardan, doğrudan toplam sayıya ulaşmayı sağlayan bir örnekleme ve sayım yöntemi bileşkesidir. Bu yöntem stereolojik metodlar arasında en pratik ve en basit olan yöntemdir. Parçalama; dokuya uygulanan histolojik işlemlerden, dokuların şişme, büzüşme gibi yapısal değişimlerinden bağımsızdır.

Burada kullandığımız parçalama işlemindeki temel mantık, ekspresyonunu

göstermeye çalıştığımız tümöral doku içerisinde COX-2, VEGF, E-cadherin ile immünoaktivite gösteren tümöral hücrelerin toplam sayısını bulmayı hedeflemektir. Tümöral dokuyu, oranları bilinen bir biçimde parçalara ayırıp; bu parçaların sistematik ve rastgele olarak seçilenlerinde tümöral hücrelerin sayımını yaparak, buradan elde edilen değeri “parçalama katsayısı” ile çarparak toplam sayıyı bulmayı hedefledik. Yani, yapının tümüne olan oranı bilinen parça üzerinde tümörlü hücrelerin tanecik sayımını yaparak, bunu daha sonra tüm yapıya oranlamak yoluyla toplam niceliği hesapladık. Yani bizim kullandığımız parçalama yöntemi; temel olarak bir yapıyı küçük bölmelere ayırarak, bu kısımlarda, tanecik sayımı yapmaya dayanır.

Yapılan işlemler sonucunda elde edilen, her vakaya ait VEGF, COX-2 ve E-cadherin ile boyalı preparatlar, boyanmanın şiddetine göre skorlanarak +, ++, +++ üzerinden ayrı ayrı değerlendirildi. Rezeksiyon ve biyopsi materyallerine ait immünohistokimyasal olarak VEGF, COX-2 ve E-cadherin ile boyalı preparatlar semistereolojik olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için ışık mikroskobu üzerine monte edilmiş videokamera yardımıyla, bilgisayar üzerine aktarılan görüntülerin, MBF bilgisayar programı yardımıyla immünohistokimyasal olarak boyalı tümör hücrelerinin sayımı esasına dayanmaktaydı. MBF’ de 100X100 lük çerçeve boyutları belirlenerek materyaller 1500X1500 sıklıkta, tarafsız sayım çerçeveleri otomatik olarak atılarak her bir boya için, boyanmanın şiddetine göre belirlenen markerlar tarafından sayım işlemi yapıldı ve yapılan değerlendirmeler tablo 3’de gösterildi.

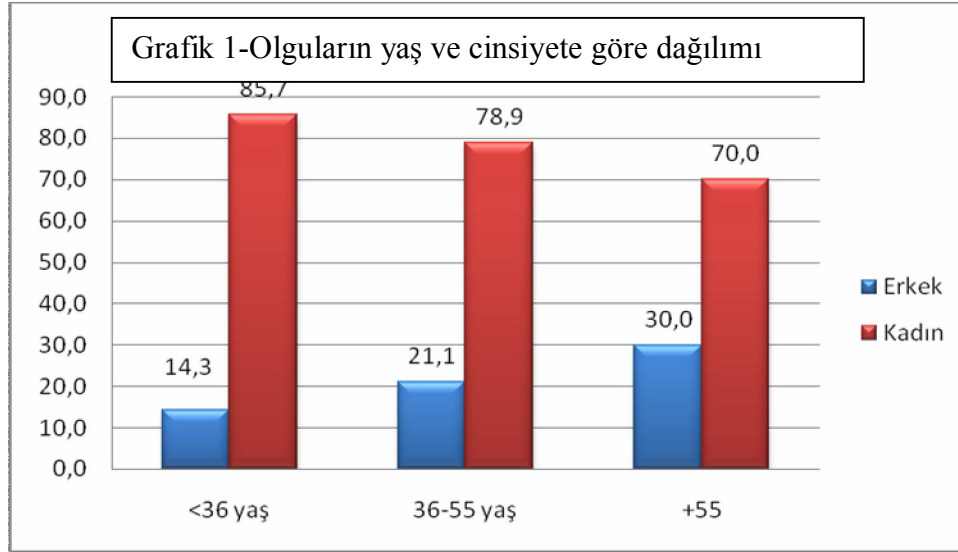
Tüm bu incelemelerde kullanılan ışık mikroskopu Olympus BX51 modelinde idi. İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan mikroskop ise Leica DA 4000B idi.

İstatistiksel İncelemeler

Sterolojik çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanıldı. Veriler, yüzde, yüzde ortalama, standart sapma (S.D) olarak verildi. Verilerin karşılaştırılmasında t testi, varyans analizi (ANOVA), Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi ve ki-kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman korelasyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ olması durumunda aradaki fark önemli kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 17'si erkek 62'si kadın toplam 79 hasta alınmıştır. Yaş ortalaması $45,6 \pm 14,6$ 'dır. En düşük yaş 15, en yüksek yaş 80'dir. Kırkbeş yaş üzerinde 33 (%41,7), altında 46 (%59,3) hasta vardır. 45 yaş altı 5(%6,3) hasta erkek, 28(% 35,4) yaş kadındır. 45 yaş üstü, 12(%15,18) hasta erkek, 34(%43,03) hasta kadındır İstatiksel analiz için yaş üç gruba ayrılmıştır. Olguların cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımları grafik 1 ve tablo 5'de verilmiştir.



Tablo 5.Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

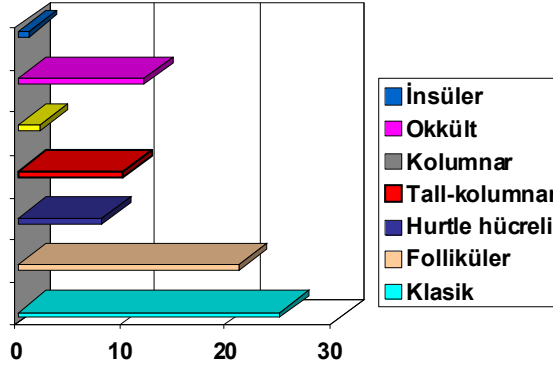
Yaş grupları	Erkek		Kadın		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
<36 yaş	3	14,29	18	85,7	21
36-55 yaş	8	21,05	30	78,9	38
+55	6	30,00	14	70,0	20
Toplam	17	21,52	62	78,5	79

Olguların 23'ünde (% 29,1) kapsül invazyonu, 28'ünde (% 35,4) lenfovasküler invazyon vardır (tablo 6). Tümör çapı, 2cm altı 40 (% 50,6), 2-4 cm arası 27 (% 34,1), 4 cm üzeri 7 (%8,8) olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan 79 hastanın Tümör evresi AJCC'nin 2002'de revize ettiği TNM evreleme sistemine göre, 49'i (%62,02) evre 1, 20'i

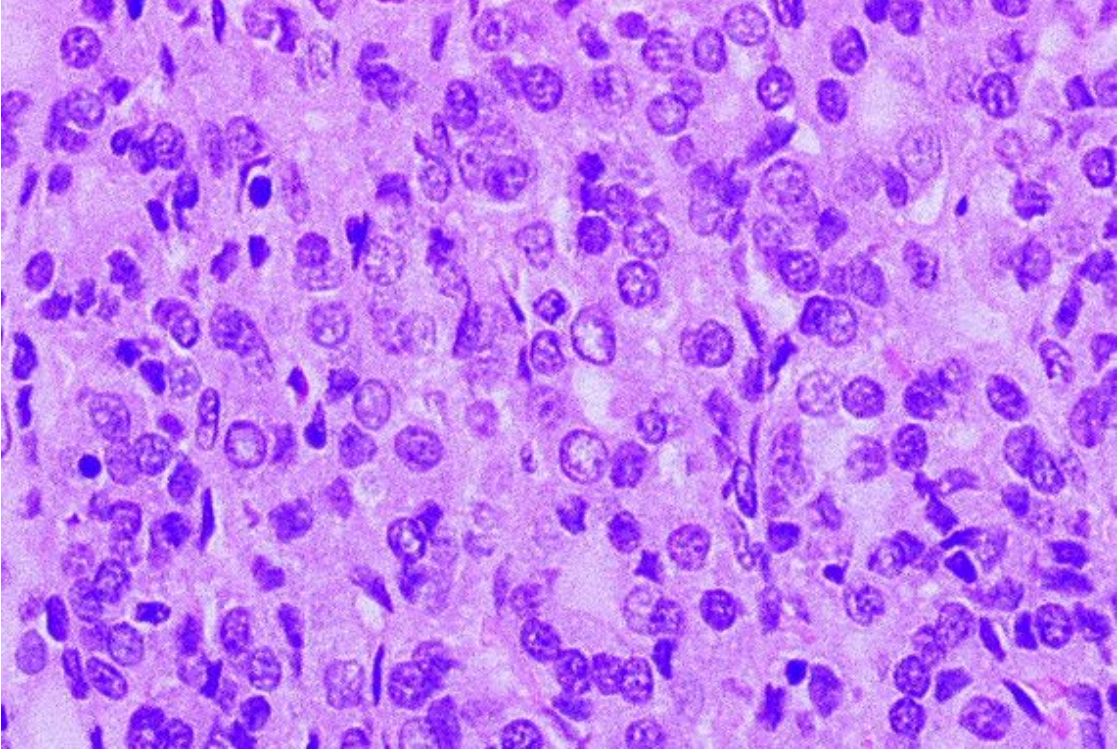
(%25,3) evre 2, 8'si (%10,12) evre 3, 2'si (%2,53) evre 4'e girmektedir (1 olgu hariç tutulmuştur). Evre 3 ve evre 4 birlikte değerlendirilmiştir.

	Kapsül inv.	LN metastazı	LV invazyon
VAR	23	8	28
YOK	56	71	50
Toplam	79	79	78

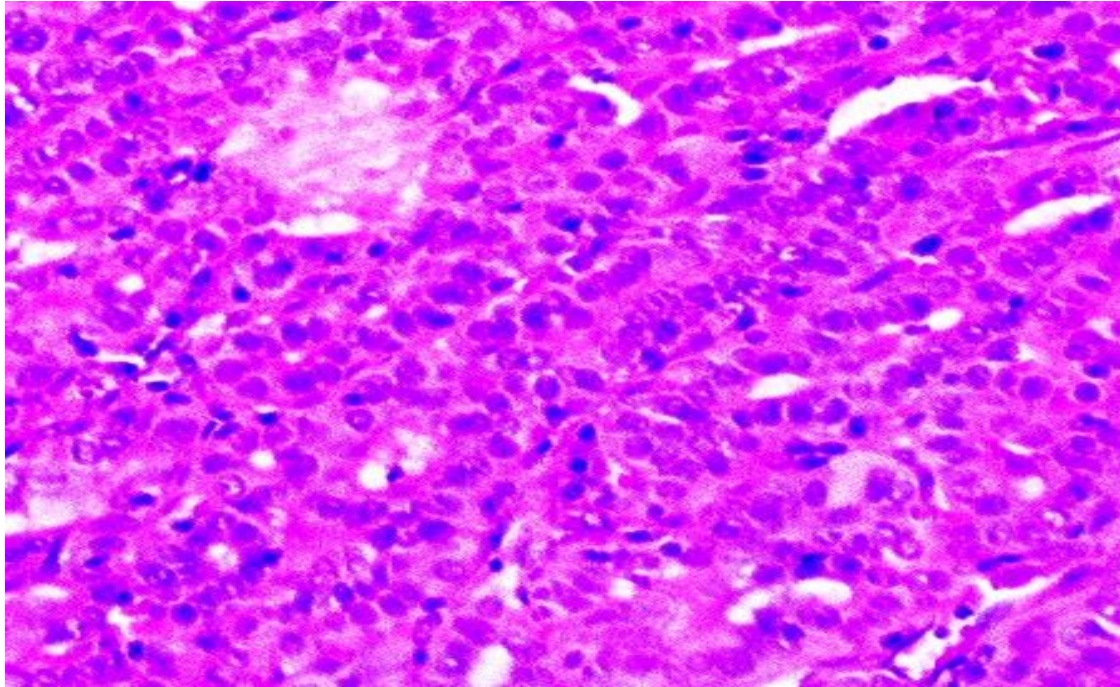
Vakaların, 25'i klasik, 21'i folliküler, 12'i okkült, 10'u tall-kolumnar, 8'i hurtle hücreli, 2'i kolumnar, 1'i fokal insüler komponentli (grafik de insüler olarak isimlendirildi) tip olarak değerlendirildi (Grafik 2).



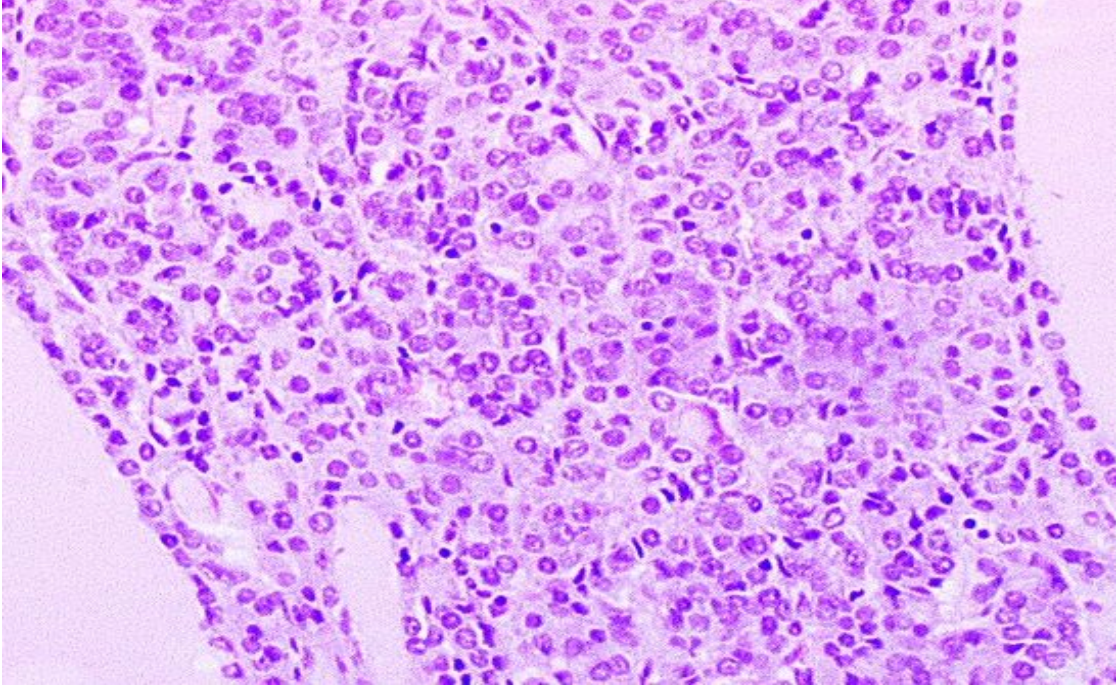
Grafik 2



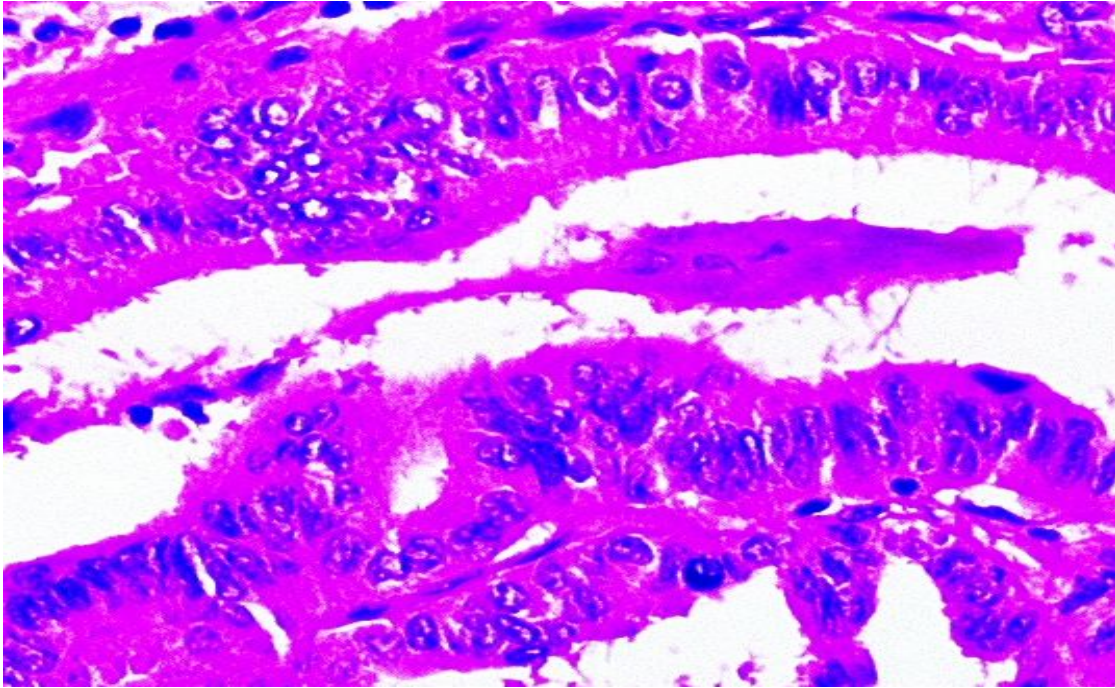
RESİM-1 PTK(HURTLE HÜCRELİ)H&EX40



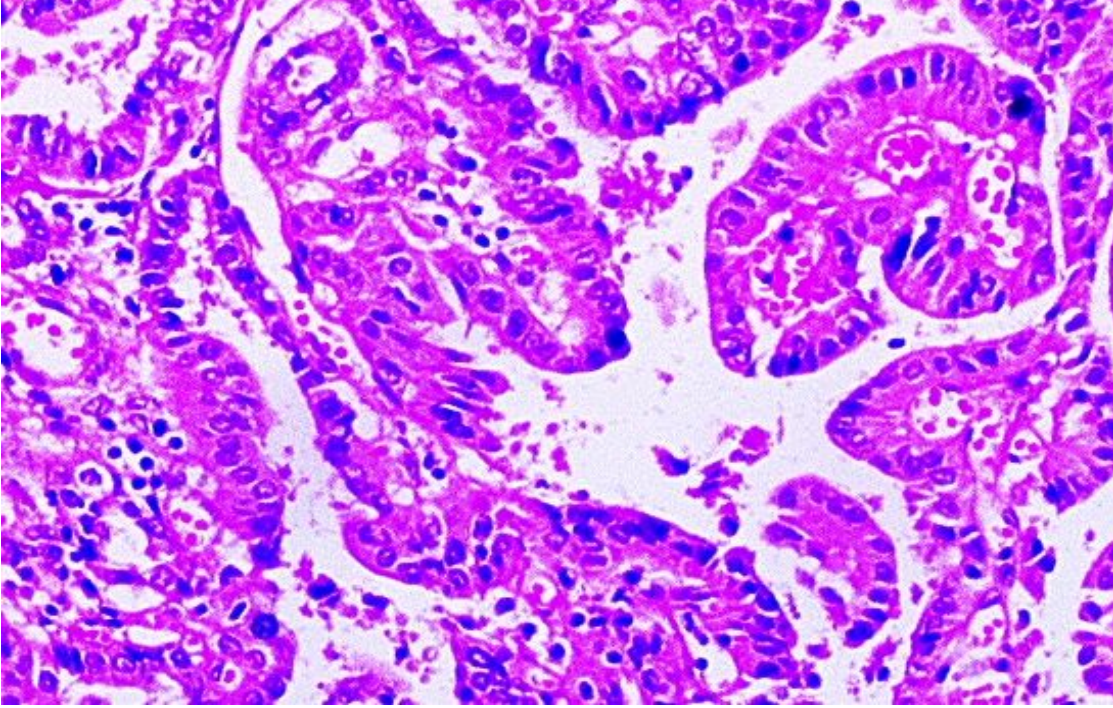
RESİM-2 PTK(FOLLİKÜLER HÜCRELİ)H&EX100



RESİM-3 PTK(KLASİK TİP)H&EX100



RESİM-4 PTK(TALL-KOLUMNAR HÜCRELİ)H&EX200



RESİM-5 PTK(KOLUMNAR HÜCRELİ)H&EX1200

Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Olguların makroskopik tümör çapına göre kapsül invazyonu değerlendirildiğinde; 2cm altında 11, 2-4 cm arası 9, 4cm üstü 3 olguda invazyonun olduğu görüldü. Kapsül invazyonu pozitif olan olguların 8'i multifokal idi. Lenfovasküler invazyon değerlendirildiğinde, 28 (%35,4)'inde pozitif, 50 (% 63,3)'ünde negatif olduğu görüldü. Lenf nodu değerlendirildiğinde, vakalardan lenf nodu diseksiyonu yapılanlarda pozitiflik olduğu, negatif olarak değerlendirilen vakalar ise aynı zamanda diseksiyon yapılmayan hastaları içermektedir. LN pozitif vakalar 8 (%10,1) olgudan oluşmaktadır. Uzak metastaz sadece bir vakada mevcuttu. Bu yüzden istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı.

İmmünohistokimyasal Bulguların Prognostik Parametrelerle Değerlendirilmesi

VEGF ve COX-2 ve E-cadherin ekspresyonu değerlendirilirken; sterolojik olarak negatif, 1+, 2+ ve 3+ boyanma gösteren olgular her bir olgu için sırasıyla; neg.,bir pozitif,

iki pozitif, üç pozitif olmak üzere dört gruba ayrıldı (tablo 7). Tümöral hücrelerin pozitifliği önce negatif grup, 1+ grup, 2+ grup, 3+ grup ve tüm pozitif hücrelerin toplamı (total) olarak yüzde değerleri bulundu. Prognostik parametreler önce grupların kendi aralarında analiz edildi. Sonra, %25 altı, %25-75, %75 üstü olarak değerlendirildi. % 25 altı negatif, %25 üstü anlamlı kabul edildi. Prognostik parametreler tekrar analiz edildi.

Tablo 7.													
ADI	Barkodno	cox-2				vegf				e-cadherin			
		neg	bir poz	iki poz	üç poz	neg	bir poz	iki poz	üç poz	neg	bir poz	iki poz	üç poz
F.C.	3999/04	395	216	0	0	20	5	5	77	53	0	145	39
C.A.	3206/01	34	11	30	52	53	0	0	29	66	11	30	52
N.K.	201/03	0	0	0	0	57	3	4	30	25	10	42	20
S.Y.	2639/95	223	137	0	0	92	0	4	106	114	8	0	247
B.Ö.	6487/07	231	0	0	0	79	0	17	0	148	12	24	15
S.F.	1050/05	80	47	76	165	66	0	0	143	71	18	49	109
S.A.	5107/05	61	51	0	780	162	141	0	277	147	123	62	420
C.A.	5866/99	799	52	84	0	168	0	63	74	176	82	60	0
H.A.	5467/0	39	15	33	203	147	27	0	55	27	0	29	154
H.T.	2097/99	593	184	6	0	80	0	0	68	62	68	26	0
İ.A.	5111/96	191	3	0	0	222	24	0	0	19	13	0	93
N.D.	3629/05	905	76	0	0	202	21	0	0	22	10	5	80
S.A.	6025/05	253	0	0	0	181	0	0	0	25	5	15	110
S.D.	4897/04	264	104	0	0	123	19	33	44	27	0	0	119
Ü.Ö	2519/01	48	39	0	615	52	0	64	197	169	32	54	285
D.A.	3837/05	637	181	0	0	150	0	231	0	52	0	43	99
H.S.	1946/98	431	78	0	0	84	12	0	0	172	18	0	0
S.T.	2984/02	96	0	27	410	80	10	2	2	112	20	12	33
S.Ö	3715/04	81	101	82	39	260	19	0	89	307	66	0	0
T.T.	953/03	174	716	588	178	197	19	27	219	454	136	213	142
V.Ş	553/06	733	190	71	0	0	0	0	157	45	0	85	0
MN.G	2927/02	335	23	0	0	10	0	0	14	40	15	70	140
S.E	3462/01	86	27	0	0	40	9	0	83	35	10	50	0
L.Ö	5868/06	235	467	0	0	45	0	135	0	262	73	57	70
G.P	3035/99	311	259	205	240	93	0	0	638	200	50	0	75
E.T.	2563/95	377	30	6	415	90	5	5	40	33	0	4	238
N.Y	3678/06	430	141	39	0	134	0	129	0	250	30	15	70
D.K	4008/01	172	121	2	4	10	0	11	94	150	60	0	75
P.A	2418/06	127	54	20	0	282	0	0	161	150	13	0	450
C.Ö	6299/01	83	110	0	0	123	53	73	0	246	13	199	0

C.İ	2169/06	327	170	27	0	78	20	0	0	150	0	0	0
B.Ç.	3330/05	355	183	0	0	340	193	0	60	33	4	71	746
N.K.	1053/97	100	170	0	213	0	0	245	114	50	48	35	200
H.Ş.	6903/03	120	40	0	0	168	0	23	54	50	49	38	52
D.Y	1549/06	182	0	0	0	51	0	0	107	179	10	202	293
H.Ş.	6899/03	407	134	28	0	0	0	0	0	246	13	199	0
K.A.	2396/05	863	0	0	0	153	0	57	30	73	8	228	0
S.Ş	3987/02	84	162	0	0	45	12	120	72	175	5	100	210
F.A	6558/03	149	34	114	34	32	0	0	94	180	3	116	216
A.K	330/04	355	183	0	0	0	0	0	40	68	0	5	0
K.K	4116/04	240	110	0	0	61	0	0	124	70	90	85	20
A.E	2072/03	170	315	45	0	68	0	57	191	67	95	32	0
K.K	4375/04	259	42	13	42	52	8	8	152	65	90	30	50
E.K	2149/02	148	24	62	762	44	0	390	50	120	85	25	45
G.K.	3765/04	127	54	0	0	50	2	31	0	124	4	27	75
L.K	2822/01	112	5	0	0	465	0	71	260	20	15	50	205
G.Y	5412/02	194	97	16	366	172	99	0	0	15	10	45	250
M.B	3167/06	1091	497	19	0	155	27	33	121	48	19	8	118
A.M	871/99	52	5	20	19	92	0	0	0	54	2	32	10
Z.Ç.	9034/07	57	10	33	0	73	2	10	25	50	5	30	310
A.G.	7955/07	175	47	5	229	72	0	0	27	28	19	69	318
N.U.	6359/07	170	52	10	250	93	5	33	45	30	20	70	213
F.K	3742/03	200	50	20	100	15	6	75	270	190	60	300	120
H.Ç	7131/05	242	435	116	101	16	6	78	278	193	57	321	113
Y.D	4368/03	941	44	0	0	167	0	88	72	150	50	320	110
K.D.	6032/06	20	45	0	90	120	6	201	155	50	180	10	26
G.A	2750/05	14	2	89	97	69	0	15	14	45	192	0	0
G.K.	3075/01	255	120	0	0	69	0	0	30	50	180	15	10
S.T.	3681/05	22	13	21	341	140	0	0	27	86	7	48	80
N.Ö.	1311/01	179	176	0	0	76	65	118	21	80	30	119	15
M.K	6412/03	230	170	50	20	75	70	110	20	445	33	119	14
Ü.İ	7956/05	434	141	39	0	258	53	0	0	445	33	129	14
G.A	4155/05	142	46	101	92	61	0	109	28	48	10	0	117
M.P.	4907/07	39	86	31	599	20	3	66	403	36	11	116	142
A.Y.	4485/01	275	81	79	0	30	49	0	40	40	10	100	140
G.A	5929/06	292	291	25	0	169	0	57	61	419	419	27	0
A.E.	2044/03	50	100	35	40	155	7	15	35	150	60	61	125
S.K.	7445/03	54	0	77	232	128	17	85	73	156	63	61	124
H.D	6105/05	137	46	135	196	352	0	60	0	247	15	12	0
F.K	5778/03	377	39	0	0	63	11	5	88	35	0	0	84
A.Y.	6805/05	823	261	33	69	275	70	94	159	48	0	4	367
R.Ç	3815/04	100	0	50	75	213	30	63	0	50	220	45	10

L.U.	4145/03	50	0	100	65	50	0	0	131	381	222	44	0
H.A.	451/04	53	0	236	211	0	0	0	181	58	6	15	0
Ş.K.	6314/05	73	14	62	506	475	246	34	0	200	94	68	178
B.K.	8959/07	24	0	0	252	5	6	24	74	91	49	56	320
S.K.	3195/04	290	0	0	0	103	0	0	15	90	50	55	300
N.Ç.	6710/05	189	43	18	127	98	0	2	0	379	98	133	0
G.K.	7225/02	159	210	103	0	100	227	32	0	116	26	164	0

Tablo 8.Olguların yaş gruplarına göre, COX-2, VEGF ve E-cadherin boyanma yüzdeleri.

		35 yaş altı		35-55 yaş		55 yaş üstü		P
		%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	
COX-2	Neg.	55,87	34,99	53,78	26,49	41,05	28,39	0,21
	1+	15,55	13,96	23,29	18,73	17,3	18,73	0,22
	2+	7,01	10,96	6,02	10,7	12,76	12,01	0,09
	3+	21,57	33,09	15,92	24,53	25,54	30,14	0,45
	Total	42,93	36,03	45,29	26,23	62,80	24,86	0,05
VEGF	Neg.	56,73	27,09	42,3	27,08	45,94	29,72	0,17
	1+	4,96	6,39	3,93	8,79	12,29	17,11	0,02
	2+	7,76	14,77	25,64	68,14	14,84	16,04	0,38
	3+	32,78	31,36	38,89	39,06	26,93	31,16	0,46
	Total	43,27	27,09	71,08	93,27	54,06	29,72	0,31
E-CADHERİN	Neg.	37,94	22,95	33,99	23,24	39,79	25,04	0,65
	1+	9,5	10,37	14,86	20,88	14,29	17,54	0,52
	2+	16,84	18,68	19,96	18,58	16,57	14,94	0,72
	3+	35,73	29,83	32,08	28,97	25,88	30,06	0,57
	Total	62,06	22,95	68,74	21,56	60,4	25,02	0,35
ANOVA								

Olguların yaş gruplarına göre COX-2 ekspresyonuna bakıldığında; 1+, 2+ ve 3+

boyanan hücrelerin toplamı 35 yaş altında % 42,9±36, 35-55 yaş arasında %45,3±26,2 ve 55 yaş üzeri grupta % 62,8±24,8 bulundu. Yaş artıkça boyanma oranı artmaktaydı (p=0.05). 2+ boyanma şiddeti 55 yaş ve üzeri grupta diğer iki gruptan fazla bulundu (p=0.09). Negatiflik oranı, 1+, 2+ ve 3+ boyanma şiddetleri ayrı ayrı analiz edildiğinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (p>0,05).

Olguların yaş gruplarına göre VEGF ekspresyonuna bakıldığında; 1+ boyanma şiddeti 55 yaş üstü grupta 12,3±17,1 diğer iki yaş grubunda sırasıyla 4,9±6,3 ve 3,9±8,7 bulundu. 55 yaş üstü grupta 1+ boyanma şiddeti diğer iki yaş grubundan daha fazla bulundu (p=0.02). Negatiflik oranı, 2+ ve 3+ boyanma şiddetleri ve toplam boyanma oranı ayrı ayrı analiz edildiğinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (p>0,05).

Olguların yaş gruplarına göre E-cadherin ekspresyonuna bakıldığında; Negatiflik oranı, 1+, 2+ ve 3+ boyanma şiddetleri ve toplam boyanma oranı ayrı ayrı analiz edildiğinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo:9						
		K(n=61)		E(n=17)		p
		%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	
COX-2	Neg.	51,62	28,39	49,01	34,31	0,78
	1+	20,17	17,49	18,35	19,21	0,73
	2+	7,33	10,23	10,41	14,73	0,43
	3+	18,73	26,24	23,82	35,31	0,59
	Total	48,23	28,25	52,58	34,28	0,64
	VEGF	Neg.	50,15	28,72	35,76	22,87
1+		5,63	10,95	8,84	13,12	0,36
2+		19,82	54,63	12,08	13,34	0,32
3+		30,99	35,61	46,08	31,72	0,1
Total		58,05	76,36	64,24	22,87	0,58
E-Cadherin	Neg.	37,03	23,71	34,44	23	0,69
	1+	13,71	19,09	11,7	12,07	0,6
	2+	17,05	18,24	22,73	14,98	0,2
	3+	32,62	30,69	27,72	24,07	0,49
	Total	64,54	22,92	66,24	23,13	0,79

		Erkek		Kadın		Toplam
		Sayı	%	Sayı	%	
	% 0-25	12	22,22	42	77,78	54
	% 25-75	1	6,25	15	93,75	16
	%75-100	4	50,00	4	50,00	8
Toplam		17	21,79	61	78,21	78
Ki-kare:6,0 p=0.05						

Olguların cinsiyet gruplarına göre COX-2 ekspresyonuna bakıldığında; %0-25 arası E: %22.22, K: %77.78, ; %25-75 arası E: %, 6.25, K: %93.75, %75 üstü E: %, 50.0, K: %50.0 bulundu.%0-25 olan grupta kadın erkek grubuna oranla fazla bulundu.%25-75 olan grupta kadın grubunu daha fazla olduğu,75 üstü grupta eşit olduğu görüldü (Ki-kare:6,0 p=0.05).

		Evre I (n=50)		Evre II (n=18)		Evre III ve IV (n=10)		p
		%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	
COX-2	Neg.	53,18	29,10	41,89	32,03	52,21	23,75	0,36
	1+	20,05	16,86	20,37	21,04	19,30	17,43	0,98
	2+	7,57	11,13	6,54	7,79	13,58	16,60	0,55
	3+	19,03	29,14	25,87	30,43	14,91	20,51	0,44
	Total	48,20	29,77	55,33	30,81	47,79	23,75	0,63
VEGF	Neg.	49,64	27,20	46,67	34,25	33,14	17,30	0,21
	1+	7,20	10,95	1,30	2,46	11,56	19,52	0,08
	2+	17,36	59,30	23,37	25,00	12,20	14,32	0,11
	3+	34,90	38,12	28,67	30,66	43,10	28,83	0,37
	Total	60,53	83,31	53,33	34,25	66,86	17,30	0,21
E- Cadherin	Neg.	38,82	26,34	33,26	18,88	31,23	13,12	0,95
	1+	12,47	16,63	13,11	18,19	19,28	23,94	0,89
	2+	16,00	16,71	19,84	13,43	21,79	21,61	0,28
	3+	32,67	30,49	32,11	25,45	27,71	32,27	0,92
	Total	63,41	25,58	66,52	19,16	68,77	13,12	1,00
Kruskal-Wallis test								

VEGF ekspresyonu ile evreler arasındaki ilişki incelendiğinde 1+ boyanma evre I'de $7,2\pm 10,9$, evre II'de $1,3\pm 2,5$ ve Evre III ve IV'de $11,6\pm 19,5$ bulundu Buna göre boyanma şiddeti evre III ve IV'te Evre II'ye göre daha fazla bulundu (mann whitney U $p=0.023$). VEGF, COX-2, E-cadherin ekspresyonunun birbirleri ile korelasyonuna bakıldığında, COX-2 ile VEGF ekspresyonları negatif gruplar arasında korelasyon mevcuttu ($r=0,3$; $p: 0,02$).

Tablo:12		2cm altı (n=39)		2-4cm (n=25)		4cm üstü (n=9)		p
		%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	%(ort.)	S. D	
COX-2	Negatif	54,09	30,09	46,826	31,217	50,524	27,515	0,65
	1+	17,561	16,206	25,543	21,736	13,484	10,858	0,32
	2+	8,4336	12,442	7,6812	10,797	8,5383	11,574	0,74
	3+	20,608	29,748	14,773	23,913	27,235	30,835	0,48
	total	48,553	31,102	49,766	29,903	49,476	27,515	0,96
VEGF	Negatif	50,12	26,068	44,939	27,207	46,1	38,139	0,65
	1+	7,2334	10,533	6,5937	13,914	1,1428	2,6429	0,23
	2+	21,439	66,06	16,912	22,702	15,025	25,595	0,94
	3+	35,45	39,47	31,563	29,602	37,733	32,195	0,76
	total	62,918	93,007	55,061	27,207	53,9	38,139	0,65
E-CADHERİN	Negatif	37,002	25,336	35,709	19,975	31,312	18,975	0,9
	1+	13,6	18,613	13,314	16,532	16,194	22,32	0,85
	2+	16,661	18,08	19,885	18,26	20,643	13,336	0,35
	3+	32,361	31,416	31,093	27,806	28,495	25,252	0,99
	total	65,936	23,932	64,291	19,975	68,243	19,609	0,76
Kruskal-Wallis test								

Tümör çapı, 2cm altı, 2-4 cm ve 4cm üstü olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 6). İstatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo:13 KAPSÜLİNVAZYONU (Independent Samples Test)						
		VAR		YOK		
		%(ort.)	S.D.	%(ort.)	S.D.	p
COX-2	Neg.	50,09	28,88	51,43	30,07	0,86
	1+	18,38	15,96	20,32	18,53	0,67
	2+	10,33	13,64	7,09	10,27	0,26
	3+	18,94	25,09	20,19	29,66	0,86
	Total	47,64	27,1	49,78	30,58	0,78
	VEGF	Neg.	47,93	28,53	46,7	28,13
1+		6,23	13,61	6,36	10,56	0,96
2+		14,9	18,5	19,49	56,86	0,71
3+		33	32,56	34,74	36,46	0,84
Total		52,07	28,53	62,38	79,19	0,55
E-CADHERİN	Neg.	38,27	22,39	35,75	23,99	0,67
	1+	14,88	20,24	12,64	16,82	0,62
	2+	17,57	17,16	18,58	17,98	0,82
	3+	29,18	30,53	32,48	29,03	0,66
	Total	61,54	22,54	66,23	23	0,42

Tablo: 14 LENF NODU METASTAZI						
		VAR		YOK		
		%(ort.)	S.D.	%(ort.)	S.D.	p
COX-2	NEG	49,28	27,7	52,42	30,89	0,66
	1+	23,46	19,15	17,66	16,99	0,18
	2+	10,05	12,52	6,65	10,55	0,21
	3+	13,72	23,76	23,06	30,44	0,17
	Total	48,87	26,28	48,94	31,48	0,99
VEGF	Neg.	47,75	28,72	47,35	27,84	0,95
	1+	7,43	14,42	5,83	9,59	0,56
	2+	13,47	17,58	21,15	59,92	0,51
	3+	31,36	29,38	34,79	37,83	0,68
	Total	52,25	28,72	62,82	83,24	0,52
E-CADHERİN	Neg.	39,87	26,96	34,01	21,13	0,29
	1+	11,32	14,38	14,35	19,62	0,48

	2+	16,4	16,04	19,75	18,54	0,43
	3+	30,62	29,87	32,26	29,53	0,82
	Total	63,71	25,27	66,14	21,44	0,66
Independent Samples Test						

COX-2,VEGF,E-Caderin ekspresyonunu, kapsül invazyonu ve LN metastazı ile analizi yapıldığına anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Tablo:16						
COX-2		YAŞ GRUPLARI			Total	P
		<36 yaş	36-55	55		
NEGATİF	% 0-25	6	5	8	19	0,015
	% 25-75	6	26	10	42	0,014
	%75-100	8	7	2	17	0,064
Total		20	38	20	78	

COX-2 negatif grubu yüzde dilimlerine ayırdığımızda,%25-75 arası; 55 yaş üstü grup, 36-55 yaş gruba göre azalma gösterdiği izlendi. %75-100 arası dilimde; 55 yaş üstü grup, 36-55 yaş ve 35 yaş altı gruba göre azalma gösterdiği izlendi.

Tablo:17				
VEGF		FOKALİTE		Total
		Multifokal	Diğer	
	% 0-25	19	45	64
	% 25-75	5	7	12
	%75-100	2	0	2
Total		26	52	78

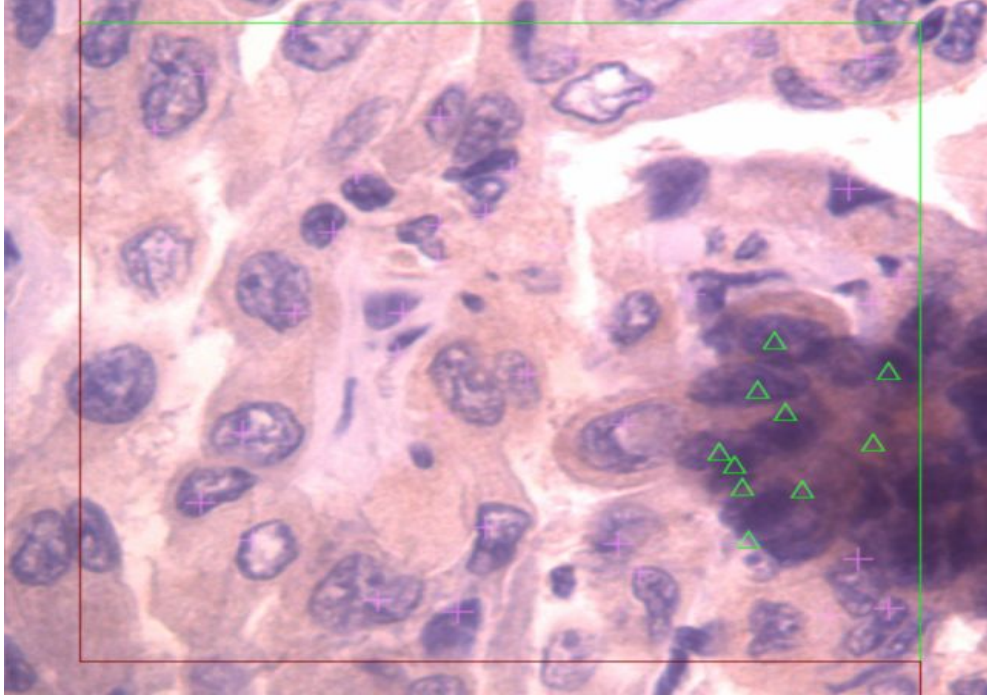
VEGF ekspresyonu, multifokalite ile değerlendirildiğinde, %0-25 diliminde; multifokalite 19, diğer grubu 45 olarak bulundu. % 75-100 diliminde multifokalite 2, diğer grupta 0 idi. İlişkili olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo:18				
VEGF		Kapsül invazyonu		Total
		var	yok	
2+	% 0-25	17	47	64
	%25-75	6	6	12
	%75-100	0	2	2

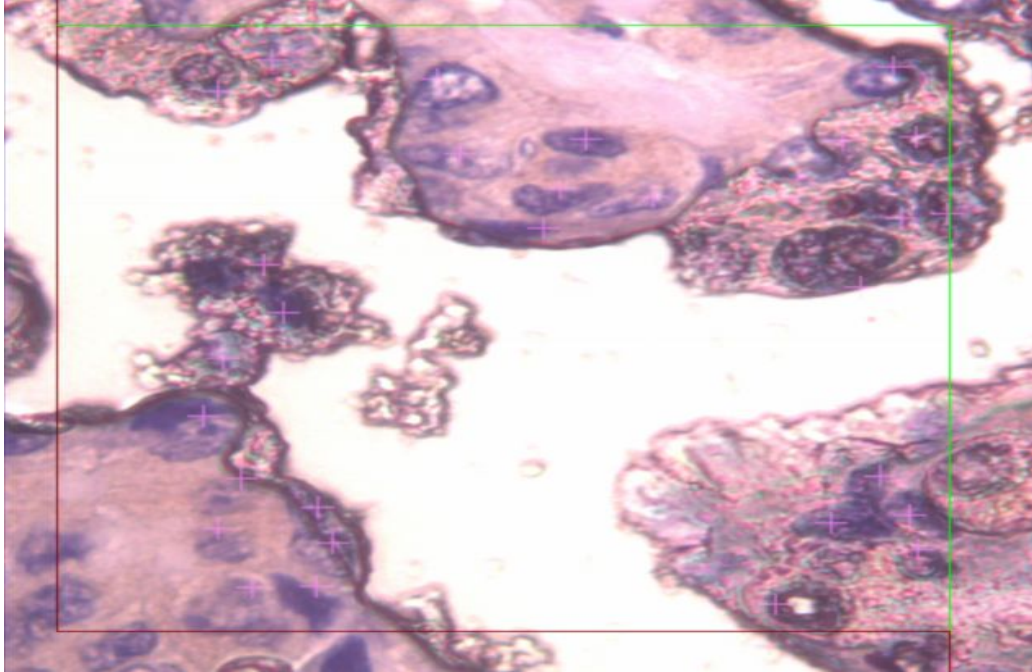
Tablo:19				
E-Cadherin				Total
		E	K	
2+	% 0-25	9	51	60
	% 25-75	8	10	18
%75-100		17	61	78

Pearson Chi-Square:p;0,008

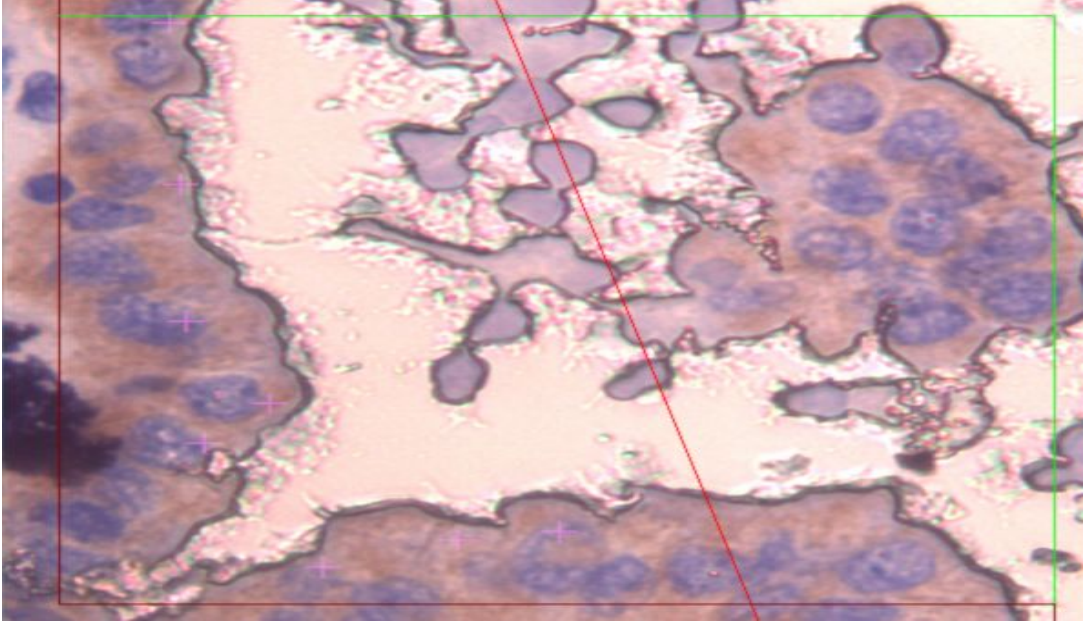
E-cadherin ekspresyonunda, yüzde gruplarına ayrılığında, 2+ grup ile cinsiyet arasında anlamlılık mevcuttu (Pearson Chi-Square, p:0,008).



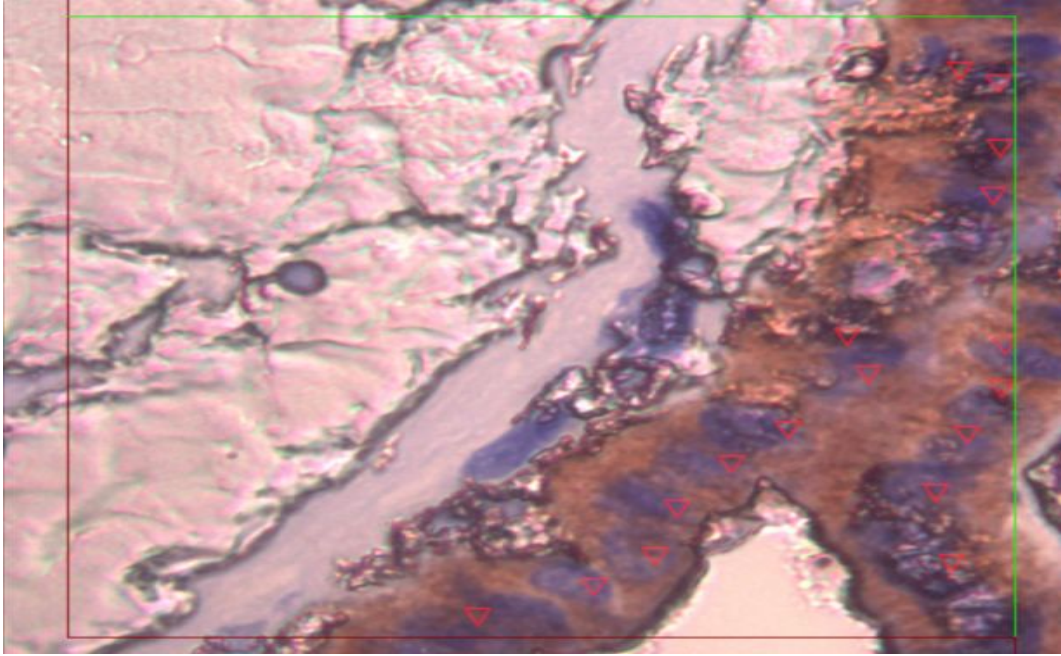
RESİM-6 (Tümör hücrelerinde COX-2, 1+,2+'liği)



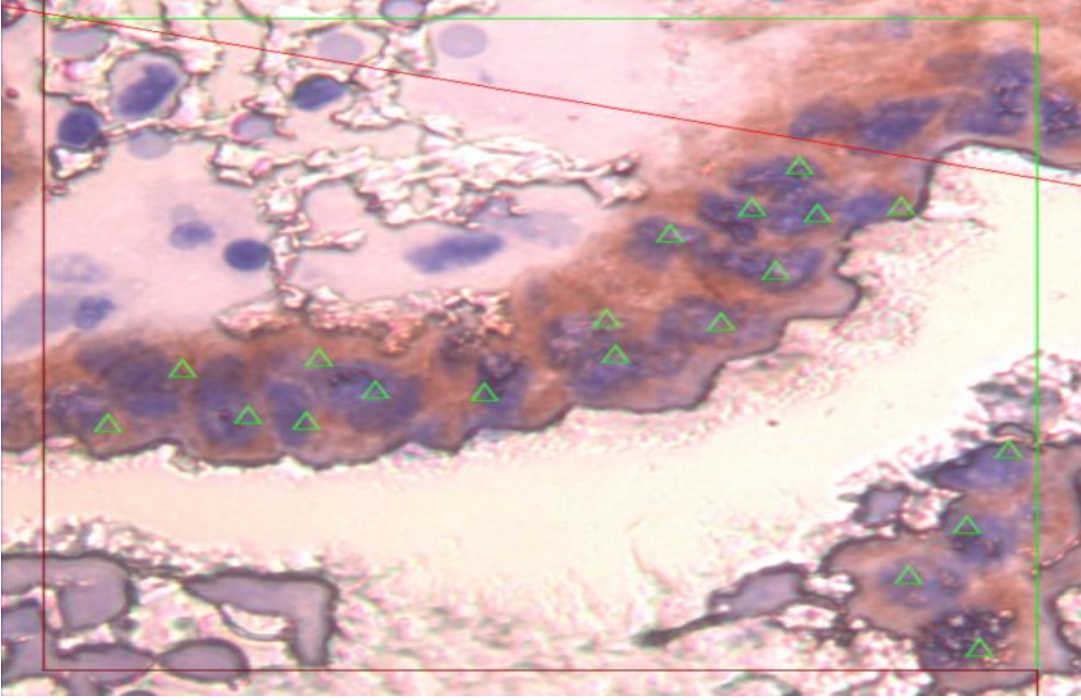
RESİM-7 (Tümör hücrelerinde COX-2 1+'liği)



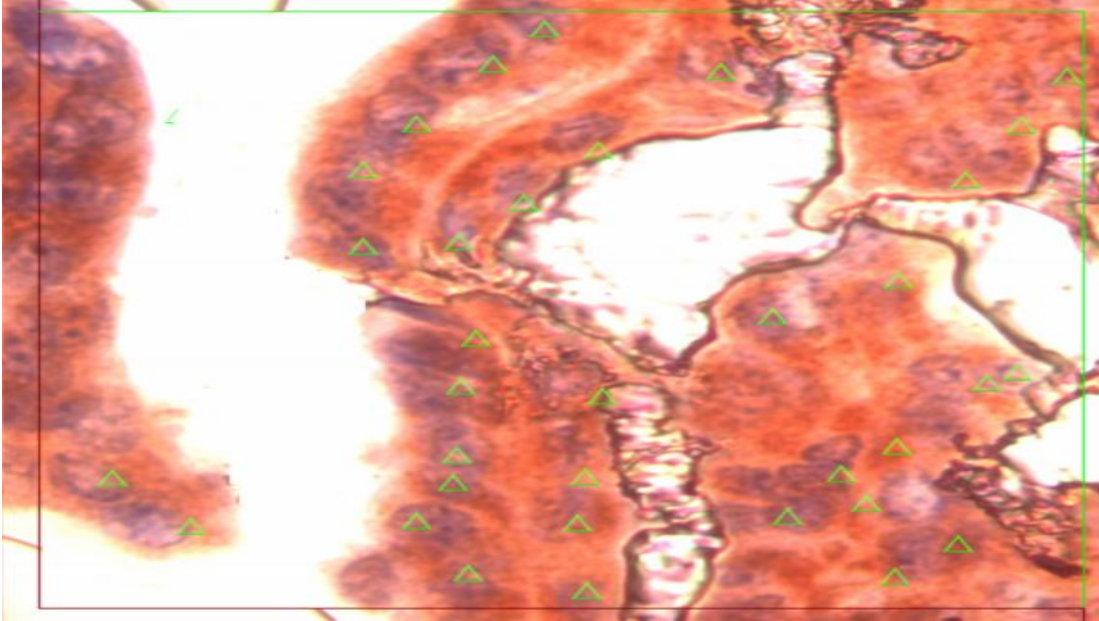
RESİM-8 (Tümör hücrelerinde e-cadherin 1+'liği)



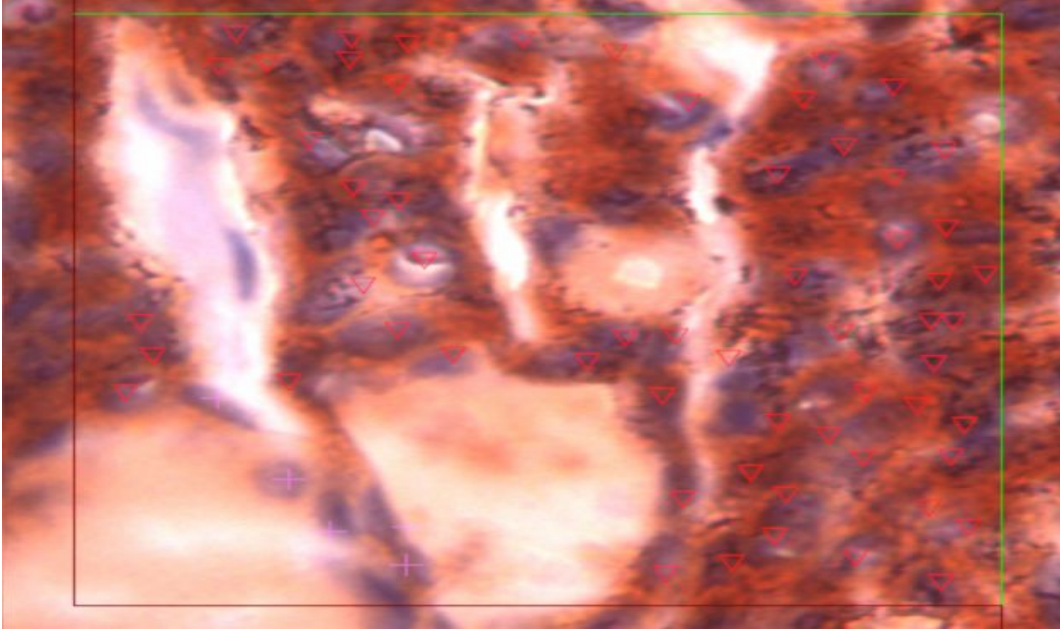
RESİM-9 (Tümör hücrelerinde e-cadherin 3+'liği)



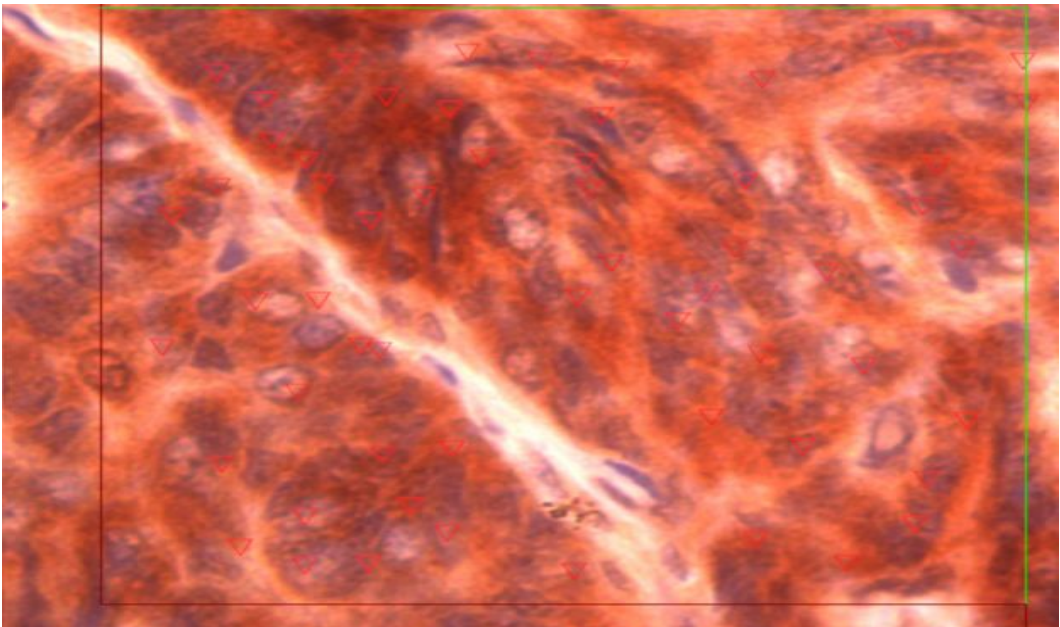
RESİM-10 (Tümör hücrelerinde e-cadherin 2+'liği)



RESİM-11 (Tümör hücrelerinde VEGF 2+'liği)



RESİM-12 (Tümör hücrelerinde VEGF 3+'liği)



RESİM-13 (Tümör hücrelerinde VEGF 3+'liği)

TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomu, tiroidin en sık görülen karsinomudur. 5 yıllık sağ kalım %90 civarındadır. Kadınlarda iki ile dört kat daha sık görülür ve kadınlarda en sık görülen kanserler içinde sekizinci sırada yer alır. Kadınlarda daha sık olmasına rağmen mortalite erkeklerde daha fazladır. Bunun muhtemel sebebi, erkeklerde tanı yaşının daha ileri olması olabilir. Tiroid kanserleri (TK), Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanserden ölümlerin %0.4'ünden sorumludur (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda tiroid kanseri insidensi %0,004 olarak verilmektedir. Yine aynı ülke yılda 1 milyon kişiden 6'sı bu hastalık nedeniyle ölmektedir. Kanser ölümleri arasında tiroid kanserinden ölüm %0,5'dir (Endemik guatr bölgesi olan). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise tiroid kanseri tüm guatrlı hastaların % 2-5'in de görülmektedir. Yapılan tahminlere göre ülkemizde 4-5 milyon guatr'lı yaşamaktadır. TK insidansı giderek artmaktadır. Ülkemizde tiroid kanserlerinin sıklığı ile ilgili tam bir veriye ulaşılamamıştır.

Tiroid kanseri multinodüler guatlarda % 6-11, soliter tiroid nodülünde % 3-33 ve soğuk nodülde % 2-20 oranında görülür (129). Relatif olarak tiroid nodülleri yaygın bir hastalık olmasına rağmen, tiroid kanserleri nadiren izlenmektedir ve tüm malign kanserlerin % 1' ni oluşturmaktadır.

Papiller karsinomlarda tümör histolojik sınıflandırılmasının büyük anlamı yoktur. Vakaların çoğu (%95) iyi differansiye düzeyinde saptanır. Ancak mitoz artışı, nekroz, vasküler invazyon prognostik yönden daha değerli kriterlerdir (130). Bizim olgularımızın, 25'i klasik, 21'i folliküler, 12'i okkült, 10'u tall-kolumnar, 8'i hurtle hücreli, 2'i kolumnar, 1'i fokal insüler komponentli tip olarak değerlendirildi. İyi diferansiye oldukları için, histolojik tip açısından VEGF, COX-2, E-cadherin ekspresyonu ile ilişkilendirilmedi.

Karsinogenez, protoonkogen ve antionkogenlerin komplike değişikliklerini içeren çok basamaklı bir süreçtir (131). Poliansatüre yağ asitleri ve karsinogenez arasındaki ilişkiyi araştıran moleküler çalışmalar kanser önleyici tedaviler için yeni moleküler hedefler ortaya çıkarmışlardır. Poliansatüre yağ asitleri hayvan modellerinde tümör oluşumunu destekleyebilirler. Siklooksijenazlar (COX) ve lipooksijenazlar poliansatüre yağ asitlerini metabolize eden ve karsinogenezi etkileyen önemli bir enzim sınıfıdır (132). Deneysel

çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörleri, prostaglandin sentezini, karsinom hücrelerinin proliferasyon ve invazyon yeteneklerini azaltarak karsinogenez riskini azalttıkları gösterilmiştir (132,133).

İnsanlarda karsinogenezin NSAİD'larla inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu antineoplastik etkinin, NSAİD'larla, COX'ın aracılık ettiği prostaglandin biyosentezinin baskılanması yoluyla gerçekteği düşünölmektedir (135). NSAİD'lar, ailesel adenomatöz polipozis'li hastalarda premalign kolorektal poliplerde gerilemeye ve bazı kemirgen deneylerinde karsinogenezde inhibisyona neden olurlar(136). Bu tipte bilgiler, kanserli dokularda COX ekspresyonu araştırılmasına neden olmuştur. Son yıllarda COX-2 ekspresyonunun meme, tiroid, prostat, pankreas, baş-boyun, özefagus, mide, mesane, kolon gibi organların kanserlerinde arttığı gösterilmiştir (19-31).

Y. Ito ve arkadaşları (29) 20'i anaplastik (az diferensiyel), 49'u papiller, 22'i folliküler karsinom,15'i folliküler adenomdan oluşan 106 olgu içeren çalışmada özellikle prekürsör lezyonlarda normal follikül hücrelerine göre kuvvetli COX-2 ekspresyonu izlemişler.

P. Siironen ve arkadaşları (30), yaptıkları çalışmada, COX-2 ekspresyonunun yaşla attığını göstermişler. PTC'de gençlerle, daha agresif davranan yaşlılar karşılaştırıldığında yaşa bağlı olarak COX-2 artışı belirlemişler. Bizim çalışmamızda da COX-2 negatif grup ve total pozitif grup ile yaş arasında ilişki izledik.

Tümör hücrelerindeki artmış anjiogenik aktivitenin moleküler temeli net olarak anlaşılamamakla birlikte; birçok malignitede VEGF aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (137-139).

Ristimaki ve arkadaşları, artmış COX-2 ekspresyonunun kötü prognostik sonuçla birlikte olduğu kolon, özefagus ve gastrik kanserler olmak üzere insan kanserlerinde sıklıkla bulunduğunu göstermektedir (140).

Birçok yeni çalışmada, VEGF, papiller tiroid karsinomlarında aşırı ekspresyonu belgelenmiştir. VEGF ve diğer anjiogenetik faktörler, tümör hücreleri kadar stromal hücreler, kan hücreleri, ekstrasellüler matriks, endotelial hücrelerden sekrete edilir . Son 25-30 yılda rapor edilen çalışmalar, bu hipotezi tek başına ispat etmesede, invazyon ve metastaz direkt olarak anjiogenez ile koreledir (141).

Kitadai ve ark. özefagusun yassı epitel hücreli karsinomlarında yaptıkları bir çalışmada; VEGF ekspresyonu ile tümör invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve evre'nin yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Guang ve ark. nazofaringeal karsinomlarda MDY ve VEGF ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (149). Bizim çalışmamızda ileri evre ile VEGF ekspresyonu arasında ilişki olduğunu bulduk. Fakat, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon arasında ilişki bulamadık.

Jiang ve ark. (145) 44 primer kolon kanser'li olguda yaptıkları çalışmada lenfatik MDY ve VEGF-C ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve Dukes evresi arasında oldukça anlamlı ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir. VEGF-C pozitif hastalarda ortalama sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu ifade edilmiştir. Benzer bir çalışmada Yonemura ve ark. mide karsinomlu hastalarda VEGF-C ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir .

Niki ve ark. (146) 27'sinde lenf nodu metastazı bulunan, 33'ünde nod tutulumu bulunmayan toplam 60 akciğer adenokarsinom olgusunda yaptıkları çalışmada, artmış VEGF-A,B,C ekspresyonu ve azalmış VEGF-D ekspresyonu ile lenf noduna metastaz varlığı arasında oldukça anlamlı ilişki olduğunu ifade etmişlerdir.

Fellmer ve ark. (147) 15'i papiller, 4'ü folliküler tiroid karsinomu olmak üzere toplam 19 olguluk bir seride VEGF-C ekspresyonunun papiller tiroid karsinomunda daha yoğun görüldüğünü ve lenf nodu metastazı ile yakından ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Artmış VEGF ekspresyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile korele'dir. Özellikle uzak metastaz sıklığı, tümörün vasküler yoğunluğu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (145). Sağ kalım oranları ile tümör damarlanması arttıkça azalmaktadır. Bu yüzden, damar gelişimini baskılayan anti-anjiogenik ajanlarla tedavi seçenekleri denenmektedir (151). Bizim çalışmamızda uzak metastaz bir vakada olduğu için değerlendirmeye almadık.

Birçok çalışmada, tiroid, özofagial, gastrik, kolorektal, prostat, pankreatik, malignitelere, lenf nodu metastazı ve primer kanser dokusunda VEGF ekspresyonu arasında anlamlı ilişki dökümente edilmiştir. Malignitelere VEGF düzeyi, evre ve kötü prognostik klinik parametrelerle artar (147,148).

Diğer bir çalışmada tümör agresifliği ile VEGF düzeyi arasında direkt korelasyon

olduğuna dairdir. Anaplastik tiroid karsinomlarında VEGF düzeyi çok yüksektir (149).

Bir çalışmada, çocuk ve erişkinlerde, tümör çapı arasında ilişki gösterilmiştir (150). VEGF sekresyonu ve tümör çapı arasındaki ilişki araştırıldı ve direkt korelasyon olduğu ispat edildi.

Alp Bozboru ve arkadaşları (151), VEGF ekspresyonu, tümör çapı arasında istatistiksel korelasyon olduğunu bulmuşlar.

Yeni çalışmalar, meme kanserli hastalarda, VEGF ekspresyonu, tümör çapı arasında benzer korelasyon tespit etmişlerdir (152,153). Bizim çalışmamızda, tümör çapı ile anlamlı ilişki bulamadık .

SP Dobbs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, VEGF ekspresyonu düzeyleri, malign tümörlerde sıklıkla normalden daha yüksek olduğunu belirtmişler (154).

B. Kılıcarslan Akaya ve arkadaşları, VEGF boyanma paterninin cinsiyet, yaş, tümör çapı ve diğer parametreler ile arasında herhangi bir korelasyon bulamamışlar. Bu esnada, diğer çalışmalar, VEGF ekspresyonu ve metastaz arasında korelasyon bulamamışlar (153-155). Biz, yaş ve cinsiyet ile ilişki bulurken, tümör çapı arasında ilişki bulamadık.

Pi Siironen ve arkadaşları, COX-2 ve VEGF-C ekspresyonunun, 45 yaş üstü hastalarda daha agresif davranan bu tümörlerde arttığını görmüşler. Dahası, tümör çapının 4 cm üzerinde, tiroid kapsül dışı invazyon, nodal metastaz, uzak metastaz, evre 4 yaşam süresinin kötü etkilediğini buldular (156).

Büyük ölçüde immunohistokimyasal olarak e-cadherin azalması, uzak metastaz, bölgesel nüks ve evre 4 tümörlerin progresyonu ile koreledir. Nadiren uzak metastaz ve lokal nüks görülen hastalarda % 30' dan fazla e-cadherin pozifliği gösterilir. E-cadherin reaktivitesinin papiller tiroid karsinomlarında önemli prognostik parametre olduğu gösterilmiştir. Fakat, Yoon-La Choi ve arkadaşları; prognoz hakkında istatistiksel farklılık gösterememişler ve bütün PTC vakaları iyi prognoz göstermişler.

Düşük gradeli mesane tümörlerinde E-cadherin ekspresyonu normal hatta hafif yüksekken grade arttıkça ekspresyon kaybı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüzeysel mesane tümörlerinde %20 oranlarında ekspresyon kaybı saptanırken invaziv tümörlerde bu oran %60-70'lere yükselmektedir.

N. Akıhiro ve arkadaşları, kolorektel neoplazilerde, E-CD ekspresyonunun çap, adenomlardaki displazi ve tümör grade ve metastaz arasında negatif korelasyon olduğunu iddia etmişler (157).

M. Kefeli ve arkadaşları, yüziki kolorektal adenokarsinom ve müsinöz karsinom olgusunun 89'unda (%87) E-cadherin ekspresyonu saptadı. Yirmiüç olgu (+), 32 olgu (++), 34 olgu (+++) olarak değerlendirildi. E-cadherin ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında ilişki gözledi, ancak tümörün evresi ve histolojik tipi arasında bir ilişki bulamadılar (158).

İnvitro çalışmalar E-Cadherin olarak tanımlanan epitelyuma özel hücre adezyon molekülü kaybının veya ekspresyonunda azalmanın epitel özelliklerinin kaybına ve invaziv karakterin artışına neden olduğunu göstermiştir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda normal düzeyde, orta derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinomlarda normal düzeyde yada orta düzeyde bulunmuş ve az diferansiye olgularda E-Cadherin bulunmadığı gösterilmiştir (18).

Von Wasielewski ve arkadaşları (159) sadece diferansiye karsinomlarda, E-cadherin (E-CD) kaybını, mevcut çalışmalardan yüksek oranda göstermişler. E-CD reaktivitesi, follüküler karsinomlarda daha yüksek bulunmuş. E-CD'nin azalmış regülasyonu, dediferansiyasyon ve kötü prognoz ile birlikte. Özellikle, uzak metastaz gözlemlenen papiller karsinomlarda dokunun % 30'dan azında E-CD pozitifliği gösterilmiştir (160). Primer tiroid karsinomlarında E-CD kaybı geri dönüşümsüz genetik E-CD alterasyonları ile birlikte değildir. E-CD ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak büyük oranda azalması, uzak metastaz, tümör rekürrensının artmış hızı ve evre 4 primer progresyonu ile koreledir. %30'dan fazla, E-CD boyaması olan hastalarda nadiren bölgesel nüks ve yeni uzak metastaz görülür. E-CD reaktivitesi, papiller tiroid karsinomlarında önemli prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (160-162). Biz, E-Cadherin ekspresyonunun yaşla değerlendirdiğimizde, boyanma şiddeti ile ilişkili olduğunu bulduk

Bu tez çalışmasında, literatür ile uyumlu olarak yaş, cinsiyet ve ileri evre ile artmış VEGF, COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu, lenf nod tutulumu ilişkili bulunamamıştır. Ayrıca, kötü

prognostik parametre olan multifokalite ile boyanma şiddeti arasında ilişki olmakla birlikte istatistik olarak anlamlı bulamadık. E-Cadherin ekspresyonunun yaşla değerlendirdiğimizde, boyanma şiddeti ile ilişkili olduğunu bulduk.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya, Ocak 1995-Mayıs 2007 tarihleri arasındaki 12 yıllık sürede Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında PTK tanısı alan olgu dahil edilmiştir. Olguların yaşları 15 ile 80 arasında değişmektedir.

Kadın (62), erkek (17) oranı %36,4 (3-4:1) ve yaş ortalaması 45,59, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tümör boyutları 0,3-7,5 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 1,59 olarak belirlenmiştir. Olguların 20'sinde (% 32,26) makroskopik tümör çapının 5 cm'nin üzerinde, 39'unda 2cm altı, 26'sında 2-4cm, 9'uda ise 4cm üstünde tümör çapı mevcuttur.

Makroskopik tümör çapı ile prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.

WHO'nun 2004 yılı sınıflamasına göre , 25'i klasik, 21'i folliküler, 12'i okkült, 10'u tall-kolumnar, 8'i hurtle hücreli, 2'i kolumnar, 1'i fokal insüler komponentli tespit edilmiştir.

28 olguda, lenfovasküler invazyon mevcutken, 50 olguda negatif olduğu görülmüştür.

8 olguda LN pozitif izlenirken 41 olgu negatif yada lenf nodu diseksiyonu içermeyen hastalardan oluşmuştur. .

Tümör evresi AJCC'nin 2002'de revize ettiği TNM sistemine göre değerlendirildiğinde; 50'si (%63,3) evre I, 18'si (%22,8) evre II, 8'i (%10,1) evre III, 2'si (%2,) evre IV olarak değerlendirilmiştir.

Evre ile VEGF, E-cadherin, COX-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Yaş ve cinsiyet ile VEGF, E-cadherin, COX-2 ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe evre' de arttığı için hem literatür bilgileri, hemde prognostik parametrelerle uyumludur.

VEGF ekspresyonunda 1+ boyanma karakterinin pozitif boyanma olarak anlamlı olduğunu görülmüştür.

E-cadherin ekspresyonunun yaşla ile değerlendirildiğinde boyanma şiddeti ve yüzdesinin önemli olduğu görülmüştür.

COX-2 ekspresyonu ile VEGF ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir .

Sonuç olarak;

PTK'larda prognostik parametreler COX-2 VEGF, E-cadherin ekspresyonunu tümöral dokuda araştırarak ilişkisini değerlendirdik. Amacımız dahilinde, daha kapsamlı veriler elde etmek yanı sıra, sterolojik çalışma ile boyanma karakteri ve tümöral dokunun tamamını değerlendirdik. Tümöral hücrelerin boyanma şiddeti ve yüzdesinin önemini değerlendirdik. Bunun sonucunda cinsiyet, yaş ve evre ile anlamlı ilişki ortaya koyduk. VEGF, COX-2'nin kötü prognostik parametrelerle ekspresyonu artarken e-cadherin'in azalmış olduğunu göstermiş olduk. Literatür bilgileri ve anjiogenez mekanizması doğrultusunda, VEGF ve COX-2 ekspresyonunun paralellliğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. DeLellis R. Tumours of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology and Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC Press 2004, p: 51-66.
2. Kukora JS. Tiroid Kanseri. Cameron JL (ed). Güncel Cerrahi Tedavi-Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2001; 11: 583-589.
3. Päivi Siironen, Prognosis of papillary thyroid cancer, Department of surgery university of Helsinki 2005.
4. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71:414-424.
5. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer [published erratum appears in Am J Med. 1995;98:215]. Am J Med. 1994;97:418-428.
6. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid [with discussion]. Surgery. 1995;118:1131-1138.
7. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (American Joint Committee on Cancer). Manual for Staging of Cancer. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
8. Özduman Cin M, Güllü S. Endokrinolojide Diyalog. 2006; 3 :2
9. Houch KA, Ferrara N, Winer H, et al. The vascular endothelial growth factor family. Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. Mol Endocrinol 1991;5 :1806-1814.
10. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Upregulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology. 1994 Oct;107(4):1183-8.
11. Reddy BS, Rao CV, Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. Cancer Res. 1996 Oct 15; 56(20): 4566-9.
12. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. Cancer Res. 1995 Sep 1; 55(17): 3785-9.

13. Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schror . Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Jan 1; 59(1): 198-204.
14. Kakiuchi Y, Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Kawai N, Yasumaru M, Kimura A, Komori M, Irie T, Miyoshi E, Sasaki Y, Hayashi N, Kawano S, Hori M. Cyclooxygenase-2 activity altered the cell-surface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis. *Cancer Res.* 2002 Mar 1; 62(5): 1567-72.
15. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-denocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr; 96(4): 990-6
16. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999 Dec; 5(12): 1418-2.
17. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2000 Oct 15; 60(20): 5767-72.
18. Bracham DG : Molecular biology head and neck cancer. *Seminars in Oncol* 21 : 320 - 329, 1994.
19. Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62:1676-1681.
20. Shamma A, Yamamoto H, Doki Y, Okami J, Kondo M, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Matsuura N, Shiozaki H, Monden M. Up-regulation of Cyclooxygenase-2 squamous carcinogenesis of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1229-1238.
21. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ. Cyclooxygenase-2 expression is upregulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59:987-990.
22. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; 191:125-135.

23. Ristimäki A, Nieminen O, Saukkonen K, Hotakainen K, Nordling S, Haglund C. Expression of cyclooxygenase-2 in human transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Pathol* 2001; 158(3):849-853.
24. Wendum D, Masliah J, Trugnan G, Flejou JF. Cyclooxygenase-2 and its role in colorectal cancer development. *Virchows Arch* 2004; 445:327-333.
25. Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC, Lane TF, Hla T. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 2004; 101:591-596.
26. Nithipatikom K, Isbell Ma, Lindholm PF, Balla AK, Kaul S, Campell WB. Requirement of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandins for human prostate cancer cell invasion. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:593-601.
27. Siironen P, Ristimäki A, Nordling S, Louhimo J, Haapiainen R, Haglund C. Expression of COX-2 is increased with age in papillary thyroid cancer. *Histopathology* 2004; 44:490- 7.
28. Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC, Lane TF, Hla T. Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 2004; 101:591-596.
29. Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, atsuzuka F, Matsuura N, Kuma K & Miyauchi A. Cyclooxygenase-2 expression in thyroid neoplasms (2003) *Histopathology* 42, 492–497.
30. P Siironen, A Ristimäki, S Nordling, J Louhimo, R Haapiainen, C Haglund (2004) Expression of COX-2 is increased with age in papillary thyroid cancer *Histopathology* 44 (5), 490–497.
31. Gasparini G: Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*. 2000: 5; 37-44.
32. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique*. Springer-Verlag .New York.1995;31-44 .
33. Dere F.Glandula Thyroidea ve Parathyroidea.*Anatomi* 1990; 497-502.
34. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekurrent and external laryngeal nerves.Clark OH,Duh QY(ed). *Textbook of*

- Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia.1997; 2: 8-14.
35. İşgör A. Fonksiyonel embriyoloji. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
 36. Yılmaz C.Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
 37. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.
 38. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH,Duh QY (ed):Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia. 1997;28: 214-227.
 39. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ.(ed).Temel Cerrahi. 2.baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523-1524.
 40. Guyton AC:Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn Tıbbi Fizyoloji. 3.baskı. Nobel/W.B.Saunders .İstanbul. 1989; 2: 1293-1309.
 41. Smeds S,Heldin NE.Growth factor, thyroid hyperplasia and neoplasia. Clark OH,Duh QY (ed):Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders .Philadelphia.1997;27:205-213.
 42. Goretzki P. E,Gorelev V, Simon D, Roehner HD. Oncogenes in Thyroid Tumors. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders. Philadelphia.1997; 29: 228-235.
 43. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC:Principles of surgery, 7th ed. McGraw-Hill. New York.1999; 36: 1661-1687.
 44. İşgör A. Neoplazmların Moleküler Patogenezi. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; 2: 61-82.
 45. Michael T McDermott. Onkogenes and Thyroid Cancer. Falk SE.Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 13: 231-239.
 46. Said S, Scumberger M, Suarez HG. Onkogens and antioncogens in human epitelyumial thyroid tumors. J Endocrinol Invest. 1994; 17: 371-378.
 47. Jossart GH, Grossman RF. Thyroid Onkogenesis. Clark OH, Duh QY (ed).

- Textbook of Endocrine Surgery. WB Saunders .Philadelphia.1997; 30: 237-242.
48. Bos JL.Ras oncogens in human cancer: A review. *Cancer Res.*1989; 49: 4682-4684.
 49. Hurng-Seng Wu J, Young M.T, Clark O.H. Tiroid Kanserlerine Genel Bakış. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi.* Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000;8: 367-372.
 50. Başkan S, Koçak S. Papiller Tiroid Karsinomu. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi.* Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; 8: 383-42.
 51. Strong EW. Evaluation and surgical treatment of papillary and follicular carcinoma. In *thyroid disease: second edition:* Falk SE. Lippincot Raven. Philedelphia.1997: 565-586.
 52. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemyology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 61: 1272, 1988.
 53. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
 54. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology, and results program,1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73 .
 55. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 70: 830-36.
 56. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 373-80.
 57. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990; 19: 545-76.
 58. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter:study of 299 case. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713-20.
 59. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-roussey institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-59.
 60. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O et al. Papillary mikrocarcinoma of the thyroid J

- Endocrinol Invest 1998; 21: 445-48.
61. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585.
 62. Seller M, Benken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of servical lymph node metastases in differantiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 578-81.
 63. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in differantiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-08.
 64. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Treatment distant metastases of differantiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 170-72.
 65. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books*. Lyon IARC Press 2004, p: 57 .
 66. Maximo V, Sobrinho Simoes M A: Hürthle cell tumours of the thyroid. A Review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 2000; 437: 107-115.
 67. Fierro-Renoy JF, De Groot LJ. Radiation associated carcinoma. In: *disease of thyroid*. Ed: Wheeler MH, Lazarus JH, Chapman and Hall, London, pp 323-340, 1994.
 68. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. In *thyroid disease: second edition*: Falk SE. Lippincot Raven. Philedelphia pp 495-564, 1997.
 69. Harach, H. R., Williams, G. T. & Williams, E. D. Familial adenomatous polyposis associated with thyroid carcinoma, a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 25. 1994: 549–561.
 70. Liaw, D. et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden's disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet.* 1997;16: 64–67.
 71. Ataergin A. Kanser tedavisinde Anjiyogenez inhibitörlerinin Yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999, 19:100-105.
 72. Nie D, Tang K, Diglio C, Kennth VH. Eicosanoid regulation of angiogenesis: role

- of endothelial arachidonate 12-lipoxygenase. *Blood* 2000; 95: 2304-2311.
73. Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000; 111: 43-51.
 74. Klagsbrun M, D' Amore P. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 259-70.
 75. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 2000; 407:242-8.
 76. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68:1017-21.
 77. Shalaby R, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu X, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature* 1995;376:62.
 78. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:1169-74.
 79. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87:95-104.
 80. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76(57-. Ortega N, L'faqihi F-E, Plouet J. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell* 1998; 90:381-390.
 81. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271:603-6.
 82. Ferrara N. VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol* 2000; 11: 517-24.
 83. Houch KA, Ferrara N, Winer H, et al. The vascular endothelial growth factor family. Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991;5 :1806-1814.
 84. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187:246-53.
 85. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocrine Reviews* 1997; 18:4-25.

86. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:561-9.
87. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim* 2004; 39:206-16.
88. Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol* 1993; 264:995-1002
89. Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J Clin Invest* 1994; 93:2490-6.
90. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359:843-5.
91. Aikawa H, Takahashi H, Fujimura S, ve ark. Immunohistochemical study on tumor angiogenic factors in nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Resaearch* 1999;19:4305- 4310.
92. Fontanini G, Vignati S, Lucchi M, ve ark. Neogenesis and p53 protein in lung cancer: their prognostic role and their relation with vascular endothelial growth factor (VEGF) expression. *Br J Cancer* 1997;75:1295-1301.
93. Rak J, Yu JL, Klement G, Kerbel RS. Oncogenes and angiogenesis: signaling threedimensional tumor growth. *J Invest Derm Symposium Proc* 2000;5:24-33.
94. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029.
95. Ria R, Roccaro AM, Merchionne F et al. Vascular endothelial growth factor and its receptors in multiple myeloma. *Leukemia* 2003; 17: 1961-1966.
96. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M et al. Anti-angiogenic therapy: Rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002; 5: 237-256.
97. Bates DO, Hillman NJ, Williams B et al. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* 2002; 200: 587-597.
98. Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Jan 5; 1299

- (1): 125-40.
99. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, Fitzgerald GA. Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J.* 1991 Jun; 5(9): 2304-12.
 100. Habib A, Creminon C, Frobert Y, Grassi J, Pradelles. P, Maclouf J. Demonstration of an inducible cyclooxygenase in human endothelial cells using antibodies raised against the carboxyl-terminal region of the cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 1993 Nov 5; 268(31) :23448-54.
 101. O'Sullivan MG, Chilton FH, Huggins EM Jr, McCall CE. Lipopolysaccharide priming of alveolar macrophages for enhanced synthesis of prostanoids involves induction of a novel prostaglandin H synthase. *J Biol Chem.* 1992 Jul 25; 267(21): 14547-50.
 102. O'Sullivan MG, Huggins EM Jr, Meade EA, DeWitt DL, McCall CE. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 in alveolar macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Sep 16; 187(2): 1123-7.
 103. Herschman HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta.* 1996 Jan 5; 1299 (1): 125-40 , 72. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki R, DeVito B, Weksler BB, Dannenberg AJ Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res.* 1996 Oct 1; 56(19): 4424-9 .
 104. Inoue H, Yokoyama C, Hara S, Tone Y, Tanabe T. Transcriptional regulation of human prostaglandin-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester in vascular endothelial cells. Involvement of both nuclear factor for interleukin-6 expression site and cAMP response element. *J Biol Chem.* 1995 Oct 20; 270(42): 24965-71.
 105. Sheng H, Shao J, Dixon DA, Williams CS, Prescott SM, DuBois RN, Beauchamp RD. Transforming growth factor-beta1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA. *J Biol Chem.* 2000 Mar 3; 275(9): 6628-35.
 106. Laakso, M., Mutru, O., Isomaki, H., and Koota, K. Cancer mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 13:522-526 1986.

107. Gridley, G., McLaughlin, J.K., Ekblom, A., Klareskog, L., Adami, H-O., Hacker, D.G., Hoover, R., and Fraumeni, J.F., Jr. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J.Natl.Cancer Inst.*, 85: 307-311, 1993.
108. Thun, M.J., Namboodiri, M.M, Calle, E.E., Flanders, W.D., and Heath, C.W., Jr Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res.*, 53:1322-1327, 1993.
109. Funkhouser, E.M. and Sharp, G.B. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. *Cancer (phila.)*, 76: 1116-1119, 1995.
110. Farrow D.C., Vaughan, T.L., Hansten, P.D., Stanford, J.L., Risch, H.A., Gamon, M.D. Chow, W.H., Dubrow, R., Ahsan, H., Mayne, S.T, Schoenberg, J.B., West, A.B., Rotterdam, H., Fraumeni, J.F.Jr., and Blot, W.J. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*1998; 7:97-102.
111. Zaridze D., Borisova, E., Maximovitch, D., and Chkhikvadze, V., Aspirin protects against gastric cancer: Results of a case control study from Moscow, Russia. *Int. J. Cancer.*1999; 82: 473-476.
112. Coogan P.F., Rosenberg L., Palmer J.R., Strom B.L., Zauber A.G., Stolley P.D. and Shapiro S., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*2000; 9: 119-123.
113. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ.* 2000 Jun 17; 320(7250): 1642-6.
114. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr; 96(4): 990-6.
115. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999 Dec; 5(12): 1418-23.
116. Souza RF, Shewmake K, Beer DG, Cryer B, Spechler SJ. Selective inhibition of

- cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 2000 Oct 15; 60(20): 5767-72.
117. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83: 493-01.
118. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)* 1994;149:165-9.
119. Kemler R. Classical cadherins. *Stem Cell Biol* 1992; 3:149-55.
120. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M. Cadherins. *Methods Mol Biol* 2002;172:199-210.
121. Lee SW. H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer. *Nature Med* 1996;2:776-82.
122. Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4246-50.
123. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K ve ark. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987;329:341-3.
124. Behrens J, Mareel MM, Van Roy F, Brichmeir W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1998; 108:2435-3447.
125. Frixen U, Behrens J, Sachs M ve ark. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cell lines. *J Cell Biol* 1991; 111:173-85.
126. Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, van Roy F: Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1).
127. Guilford P: E-cadherin downregulation in cancer: fuel on the fire? *Mol Med Today* 1999, 5:172-177.
128. Gumbiner BM: Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* 1996, 84:345-357.
129. Rojeski MT, Gharib H: Nodular thyroid disease: Evaluation and management. *N England Journal of Medicine (NEJM)* 1985; 313:428-436

130. Ferhunde Dizdaroğlu, *Endokrinolojide Diyalog*. 2005; 2: 2.
131. Chen Q, Shinohara N, Abe T, Watanabe T, Nonomura K, Koyanagi T. Significance of COX-2 expression in human renal cell carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2004; 108: 825- 832.
132. Yoshimura R, Matsuyama M, Kawahito Y, Tsuchida K, Kuratsukuri K, Takemoto Y, Mitsuhashi M, Sano H, Nakatani T. Study of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2004; 13:229-233.
133. Hussain T, Gupta S, Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 2003; 191:125-135.
134. Nithipatikom K, Isbell Ma, Lindholm PF, Balla AK, Kaul S, Campell WB. Requirement of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandins for human prostate cancer cell invasion. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:593-601.
135. Hashimoto Y, Kondo Y, Kimura G, Matsuzawa I, Sato S, Ishizaki M, Imura N, Akimoto M, Hara S. Cyclooxygenase-2 expression and relationship to tumour progression in human renal cell carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:353-359.
136. Kömhoff M, Guan Y, Shappel HW, Davis L, Jack G, Shyr Y, Koch MO, Shappel SB, Breyer MD. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157(1):29-35. 57.
137. Gasparini G: Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist*. 2000; 5; 37-44.
138. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG et al: Induction of lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nature Medicine*. 2001; 7: 192-198.
139. Yang W, Klos K, yang Y et al: Erb B2 overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C, and D in human breast carcinoma. *Cancer*. 2002; 94:2855-2861.
140. Ristimäki A, Honkanen N, Jankala H, Sipponen P, Harkonen M. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1276-80.
141. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N et al: Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences survival and first relaps site in primary node positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *Journal of Clinical Oncology*.

- 2000; 18: 1423-1431.
142. Ersöz ŞA: Meme karsinomlarında anjiogenezin histopatolojik veriler ile karşılaştırılması. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD. Uzmanlık Tezi. Trabzon. 2002.
 143. Turner HE, Harris AL, Melmed S, Wass JA. Angiogenesis in endocrine tumors *Endocr Rev* 2003; 24: 600-632.
 144. Bunone G, Vigneri P, Mariani, Buto S, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA, Bongarzone I. Expression of angiogenesis stimulators and inhibitors in human thyroid tumors and correlation with clinical pathological features. *Am J Pathol* 1999; 155: 1967-1976
 145. Jiang JB, Li XM, Zhang WD et al: relationship of vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis with development and prognosis of colon cancer. *Cancer*. 2005; 8:516-519.
 146. Niki T, Iba S, Tokunou M et al. Expression of vascular endothelial growth factors A, B, C and D and their relationships to lymph node status in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000; 6:2431-2439.
 147. Fellmer PT, Sato K, Tanaka R et al: Vascular endothelial growth factors-C gene expression in papillary and follicular thyroid carcinomas. *Surgery*. 1999; 126:1056-1061.
 148. Katoh R, Miyagi E, Kawaoı A, Hemmi A, Komiyama A, Oyama T, Shibuya M. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in human thyroid neoplasms. *Hum Pathol* 1999; 130: 891-897.
 149. Kebebew E, Wong MG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Phenylacetate inhibits growth and vascular endothelial growth factor secretion in human thyroid carcinoma cells and modulates their differentiated function. *L Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2840-2847.
 150. Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM, Francis GL. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 2000; 10: 349-357.

151. Bozbora A, Erbil Y, Türe N, Barbaros U, Kaya H, Kapran Y, Özarmağan S. Role of vascular endothelial growth factor in the prognosis of papillary thyroid cancer. *Endokrinolojide Diyalog*. 2002;1: 3.
152. Sato K. Vascular endothelial growth factors and thyroid disorders *Endocr J* 2001; 48: 635-646.
153. Guidi AJ, Abu Jawdeh G, Tognazzi K, Dvorak HF, Brown LF. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in endometrial carcinoma. *Cancer* 1996;78:454-60.
154. Dobbs SP, Hewett PW, Johnson IR, Carmichael J, Murray JC. Angiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1997;76:1410-15.
155. Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3741-7.
156. Päivi Siironen, Johanna Louhimo, Stig Nordling, Ari Ristimäki, Hanna Mäenpää, Reijo Haapiainen, Caj Haglund. Prognostic Factors in Papillary Thyroid Cancer: An Evaluation of 601.
157. Akihiro N et al. Clinical Significance of E-Cadherin Expression in Thyroid Neoplasms. *Journal of Surgical Oncology* 2001;76:176±180.
158. Kefeli M, Karagöz F, Barış S, Yıldız L, Aydın O, Kandemir B. Kolorektal karsinomlarda E-Cadherin ve Ki-67 ekspresyonunun evre, histolojik tip vederece ile ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi*, 2005, Cilt 21, Sayı 1-2, Sayfa(lar) 008-010 .
159. Von Wasielewski R, Rhein A, Werner M, Scheumann GF, Dralle H, Potter E, Brabant G, Georgii A. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-7.
160. Bracham DG : Molecular biology head and neck cancer. *Seminars in Oncol* 21 : 320 - 329, 1994.
161. Scheumann GF, Hoang-Vu C, Cetin Y, Gimm O, Behrends J, von Wasielewski R, Georgii A, Birchmeier W, von Zur Muhlen A, Dralle H. Clinical significance of E-

cadherin as a prognostic marker in thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2168-72.

162.Rocha AS,(eds). E-cadherin loss rather than beta-catenin alterations is a common feature of poorly differentiated thyroid carcinomas. *Histopathology* 2003; 42:580-7.