



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN TİROİD TÜMÖRLERİ VE
DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRLERİNDE FHIT, P16, P53, EGFR
EKSPRESYONLARI VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Mustafa KOÇ
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2011**



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN TİROİD
TÜMÖRLERİ VE DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRLERİNDE
FHIT, P16, P53, EGFR EKSPRESYONLARI VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Ayhan KOYUNCU

Dr. Mustafa KOÇ
UZMANLIK TEZİ

Sivas
2011

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10.02.2010 tarih ve 2011/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tez Yazım Kılavuzu" na göre hazırlanmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye:

Üye:

Üye:

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, mesleklerinde samimiyet ve içtenliklerine haz duyduğum, başarılarına imrendiğim; başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz AYDIN'a, tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan KOYUNCU'ya ve tüm diğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tezimin hazırlanma aşamasında büyük emeği geçen değerli hocam Prof Dr. Şahande ELAGÖZ'e, teşekkür ederim.

İstatistik çalışmalarında zaman ve bilgisini benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR a teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyon Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum eşkıdemlilerim Dr. Mutlu DOĞAN ve Dr. Gündüz AKGÖL ile tüm diğer asistan arkadaşlarıma göstermiş oldukları anlayış, hoşgörü, sevgi, saygıdan, yardımlarından ve dostluklarından dolayı teşekkür ederim.

Uzun süren tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi olarak desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, hayatımın tüm dönemlerinde beni destekleyen, yolumu aydınlatan aileme; zorluklar ve fedakarlıklarla dolu eğitim sürecimde gösterdiği büyük sabır, anlayış ve özverilerinden dolayı eşim Zeynep KOÇ'a, oğlum Ahmet Emre KOÇ'a kızım Ayşe Melis KOÇ'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa KOÇ

ÖZET

MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN TİROİD TÜMÖRLERİ VE DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRLERİNDE FHIT, P16, P53, EGFR EKSPRESYONLARI VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa KOÇ, Genel Cerrahi A. D. Sivas 2011

Tiroid kanserleri en yaygın endokrin sistem tümörleridir ve gelişmiş ülkelerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Her ne kadar günümüzde tiroidin diferansiye karsinomlarında morfolojik özellikler esas alınmakta ise de özellikle son zamanlarda konvansiyonel histoloji bazı enkapsüle foliküler tiroid tümörlerinin benign yada malign sınıflamasında başarılı olamamaktadır. Çünkü bu lezyonların birbirine benzeyen histolojik özellikleri vardır. Bu amaçla çeşitli immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmakla birlikte hiçbirisi %100 sensivite ve spesifite göstermemektedir.

Klinisyenler bu zorlukları göz önünde bulundurarak yetersiz agresif cerrahi yada yeterli agresif cerrahi yapmamak durumlarından kaçınmak için genel terminoloji olarak Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri terimi önermişlerdir.

Günümüzde DTK'lı hastaların nüks ve ölüm risklerinin önceden belirlenebilmesi için prognostik skorlama sistemleri kullanılarak hastaların uzun dönem prognozları hakkında doğru tahminler oluşturulabilmektedir.

Bu çalışmada (EGFR), FHIT, P16 P53 antikoları kullanılarak bunların ekspresyonlarına ve prognostik parametrelerle ilişkisine bakılarak tanı güçlüğü yaşanan olgularda rutinde kullanılabilecek immünohistokimyasal panele karar verilmeye çalışıldı.

Sonuç olarak MPBTT gri zon lezyonlar olup spesifik küratif prosedürleri ve postoperatif takiplerinin yapılması gereken lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamıza göre MPBTT inde EGFR antikoruyla boyanmanın zayıfta olsa prognostik bir ilişki olduğunun gösterilmesi, hastalar için en uygun tanı, tedavi protokolünü belirleyecek, hastaların yaşam kalitesini artıracak, tanı, tedavi ve uzun dönem takip maliyetlerinin azaltacak öngörüler

oluřturulmasında anlamlı olabileceđini dűřündürműřtür. Ayrıca daha geniř hasta serileri ile yapılacak çalıřmalara ve bu lezyonun gerçek agresifliklerini gűsteren biomarkerlara ihtiyaç olduđu kanısınada varılmıřtır.

Anahtar kelimeler: MPBTT, EGFR, FHIT, P16, P53, prognoz, tiroid karsinomları

SUMMARY

THYROID TUMORS OF UNCERTAIN MALIGN POTENTIAL AND DIFFERENTIATED THYROID TUMORS EXPRESSION OF FHIT, P16, P53 AND EGFR CORRELATES WITH PROGNOSTIC FACTORS

KOÇ, Mustafa MD. Department of General Surgery, Sivas 2011

Thyroid cancers are the most common tumor of endocrine system and constitute approximately 1% of cancers occurred in the developed countries. Although in today morphological features are based in differentiated carcinomas of thyroid, particularly in recently conventional histology have not been successful in benign or malignant classification of some encapsulated follicular thyroid tumors. Because these lesions have similar histological features. Although various immunohistochemical markers have been used with this purpose, none of these have show 100% specificity and sensivity.

In general terminology, clinicians have suggest the term of Thyroid Tumors with Unknown Malignant Potential(TTUMP) to not performe insufficient aggressive surgery or sufficient aggressive surgery as considering these difficulties.

At the present time, accurate estimates about long-term prognosis of the patient can be created to previously determine the risks of recurrence and death of patients with DTC as using prognostic scoring systems.

In this study, by using EGFR, FHIT, P16, P53 antibodies and looking expressions and relations with prognostic parameters of those, it was studied to decide that immunohistochemical panel can be used in cases with diagnostic difficulty in routine.

Eventually, TTUMP appears as the gray zone lesions required to doing the specific curative procedures and postoperative follow-up. According to our study, showing that there is even though a weak prognostic relation between EGFR antibody staining and TTUMP is made think to be significant in creating of predictions that will determine the most appropriate diagnosis and treatment protocol for the patient, improve life quality of patients, reduce the costs of

diagnosis, treatment and long-term follow-up. Additionally, it is esteemed that there is a need for further studies performed in larger series of patients and biomarkers showing the real aggression of lesions.

Key words: thyroid tumors with unknown malignant potential, EGFR, FHIT, P16, P53, prognosis, thyroid carcinomas

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ	4
2.2.1 Arterleri	5
2.2.2. Venleri	6
2.2.3. Tiroidin İnervasyonu	7
2.2.4. Tiroidin Lenfatik Drenajı	7
2.3 FİZYOLOJİ	8
2.4. HİSTOLOJİ	9
2.5. TİROİD KANSERLERİNDE ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	10
2.6. TİROİD KANSERLERİNİN KLİNİK.....	12
2.7. TİROİD KANSERLERİNİN TEDAVİSİ.....	13
2.8. DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMLERİ	14
2.8.1 AMES	15
2.8.2 MACIS	16
2.8.3 AGES.....	17
2.8.4. TNM.....	18
2.9 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL MARKERLAR	20
2.9.1 FHIT	20

2.9.2 P53.....	20
2.9.3 EGFR.....	21
2.9.4 P16.....	22
2.10 PATOLOJİ.....	22
2.10.1 PAPİLLER KARSİNOM	22
2.10.1.1.Foliküler Varyant	26
2.10.1.2.Papiller Mikrokarsinom.....	27
2.10.1.3 Papiller Tiroid karsinomunda prognostik parametreler.....	28
2.10.2 Foliküler Karsinom	29
2.10.2.1.Foliküler Karsinom Tipleri	30
2.10.2.2.Foliküler Karsinomun Varyantları	31
2.10.3 Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri(MPBTT)	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.8: diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik skorlama sistemleri.....	15
Tablo 2.8.1:AMES skorlama sistemine göre risk faktörleri ve survi	16
Tablo 2.8.2 MACİS skorlama sisteminde skor hesaplanması ve survi	17
Tablo 2.8.3: AGES skorlama sisteminde skor hesaplanması ve survi.....	18
Tablo 2.8.4 Diferansiye Tiroid Kanserleri için TNM evreleme sistemi.....	19
Tablo 2.10.1: Tiroid tümörlerinin DSÖ/2004 sınıflaması.....	23
Tablo 4.4: Grupların AMES skorlama sistemine göre dağılımı.....	40
Tablo 4.5: Grupların AGES skorlama sistemine göre dağılımı	41
Tablo 4.6: Gruplara ait MACİS ve AGES skorlama sistemleri ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 değerleri arasındaki ilişkiler	42
Tablo 4.7: MACİS ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 arasındaki korelasyon katsayıları	44
Tablo 4.8: AGES ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 arasındaki korelasyon katsayıları	47
Tablo 4.1:Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı:.....	36
Tablo 4.2: Grupların TNM evreleme sistemine göre dağılımı.....	37
Tablo 4.3: Grupların MACİS prognostik sistemine göre dağılımı.....	38

RESİMLER LİSTESİ

Resim 4.1: Papiller Mikrokarsinom (HE; x10)	38
Resim 4.2: a: Klasik varyant tiroid papiller karsinom (HE; x4) b: Foliküler varyant tiroid papiller karsinom (HE: x20) c: Tiroid papiller karsinomda psammom kalsifikasyon (HE; x40) d: Tiroid papiller karsinomda nükleer berraklaşma, nükleer çentiklenme, nükleer uzama ve nükleer kalabalıklaşma (HE; x40)	39
Resim 4.3:MPBTT de nükleer berraklaşma ve fokalnükleer çentiklenme bulguları (HE: x40).....	39
Resim 4.4: a: Klasik papiller karsinomda skor 12 olarak değerlendirilen FHIT antikör pozitifliği (ABP; x20), b: Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda FHIT negatifliği (ABP; x 10), c: Foliküler varyant tiroid papiller karsinomda skor 1 olarak değerlendirilmiş FHIT pozitifliği (ABP;x20)	43
Resim 4.5: a:Tiroid papiller karsinomda membranöz boyanma gösteren skor 12 EGFR pozitifliği ve negatif boyanmış normal tiroid folikülleri (ABP;x20), b: Foliküler varyant tiroid papiller karsinom olgusunda skor 4 EGFR pozitifliği (ABP;x20).....	44
Resim 4.6: a: Tiroid papiller karsinom olgusunda skor 3 P53 pozitifliği (ABP; x 40) b: Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda skor 6 P53 pozitifliği (ABP; x40)	45
Resim 4.7: a: Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda P16 negatifliği (ABP; x 10), b: Tiroid papiller karsinom olgusunda skor 12 P16 pozitifliği (ABP; x40)	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (16)	4
Şekil 2.2.2 Tiroidin arter ve venleri (Netter).....	6
Şekil 2.2.4 Tiroid lenfatikleri	7
Şekil 2.5: Tiroid karsinomunda karsinogenez basamakları (86).....	12

KISALTMALAR DİZİNİ

HE	: Hematosilen&Eozin
İHK	: İmmünohistokimyasal
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TRH	: Tirotropin serbestleştirici hormon
MIT	: Monoiyodotirozin
DIT	: Donoiyodotirozin
Tg	: Thyroglobulin
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
MSS	: Merkezi sinir sistemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Ark	: Arkadaşları
DNA	: Deoksi Ribo Nucleic Asid
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RET/PTC	: Rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas
USG	: Ultrasonografi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsi
K	: Kadın
E	: Erkek
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
RB, Rb	:Retinoblastoma
ABP	: Avidin-Biyotin-Peroksidaz
PBS	: Phosphate Buffer Saline
AGES	: Age, Grade, Extent, Size
AMES	: Age, Metastases, Extent, Size
MACIS	: Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, size
TNM	: Tumor, Lymph Nodes, Metastasis
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
DTK	: Diferansiye Tiroid Kanseri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri en yaygın endokrin sistem tümörleridir ve gelişmiş ülkelerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur(1-3). Tiroid karsinomları histogenetik diferansiyasyonlarına göre, folikül epitel hücresi, C hücre (parafoliküler), foliküler ve C hücre diferansiyasyonu gösterenler olmak üzere 3 grupta incelenir. Tiroid tümörlerinin %95'i folikül epitel hücresi kökenlidir (4).

Tiroid patolojilerinin davranışını belirlemede en önemli yöntem Hematoksilen&Eozin (HE) incelemesidir. Ancak ışık mikroskopik incelemede, benign ve malign lezyonlarda benzerliklerin varlığı ve kriterlerin subjektif olması patoloğlar arasında değerlendirme farklılıklarına yol açmaktadır(5,6).

Her ne kadar günümüzde tiroidin diferansiye karsinomlarında morfolojik özellikler esas alınmakta ise de özellikle son zamanlarda konvansiyonel histoloji bazı enkapsüle foliküler tiroid tümörlerinin benign yada malign sınıflamasında başarılı olamamaktadır. Çünkü bu lezyonların birbirine benzeyen histolojik özellikleri vardır(7,8,12). Bu zorluklar tümörlerinin sert adenomların yada diferansiye tiroid karsinomlarının belirlenmesi ile ilgilidir. Bu amaçla çeşitli immnohistokimyasal belirleyiciler kullanılmakla birlikte hiçbirisi %100 sensivite ve spesifite göstermemektedir(12).

Klinisyenler bu zorlukları göz önünde bulundurarak birkaç terminolojiyi yetersiz agresif cerrahi yada yeterli agresif cerrahi yapmamak durumlarından kaçınmak için kullanmışlardır ve genel terminoloji olarak Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri terimi son olarak önerilmiştir(12).

Şüpheli kapsüler ve /veya vasküler invazyon gösteren tümörler için eğer papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler yok ise malign potansiyeli bilinmeyen foliküler tümör terimi önerilmiştir Eğer nükleer değişiklikler kesin değil ise malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör terimi önerilmiştir(4,10,11,12).

MPBTT sıklığını ve prognozunu belirlemedeki zorluk bu durumun yeni tanımlanması, uluslar arası klasifikasyon olmaması ve patoloğlar tarafından

benimsenmemesinden kaynaklanmaktadır. Ancak en son yayınlanan DSÖ basımında MPBTT terimini açık olarak belirtilmektedir. Cerrahi patolojide bu lezyonların immünohistokimyasal ve somatik mutasyon yolu ile genotip keşfi henüz rutin çalışmalarda yaygın şekilde benimsenmemiştir(10,12).

Tiroid kanser biyolojisi çok iyi seyirli iyi diferansiye lezyonlardan çoğunlukla fatal olan anaplastik karsinoma spektrumu arasında seyreder. Bu nedenle klinisyenlerin tiroid malignansi hastalarında davranış tarzı tayin etmede metodlarının olması önemlidir. Bu bilgiler olmadan uygulanacak tedavi hakkında karar verilemez. Cerrahların teröpatik stratejiye karar vermedeki bakış açılarındaki çekişmelerine özgü tartışmalardan sonra izlenecek değişiklikler ile patoloğlar arasında bu terminolojinin kullanımının artması olasıdır(12,13).

Diferensiye tiroid karsinomlu hastalarda primer tedavi öncesinde doğru sağkalım ve gelecekteki nüks riskini belirlemek mümkündür. TNM evreleme sistemini ve prognostik skorlama sistemlerinin kullanılması ile birbirinden bağımsız prognostik varyasyonların daha iyi anlaşılması hasta takip ve tedavisine olumlu katkılar sağlayacaktır(13,14).

Henüz morfolojik immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik yaklaşım kombine edilip en iyi şekilde kullanılarak böyle borderline foliküler lezyonların diağnoz ve prognozu için günümüzde başarılı çalışmalar yapılmamıştır(12).

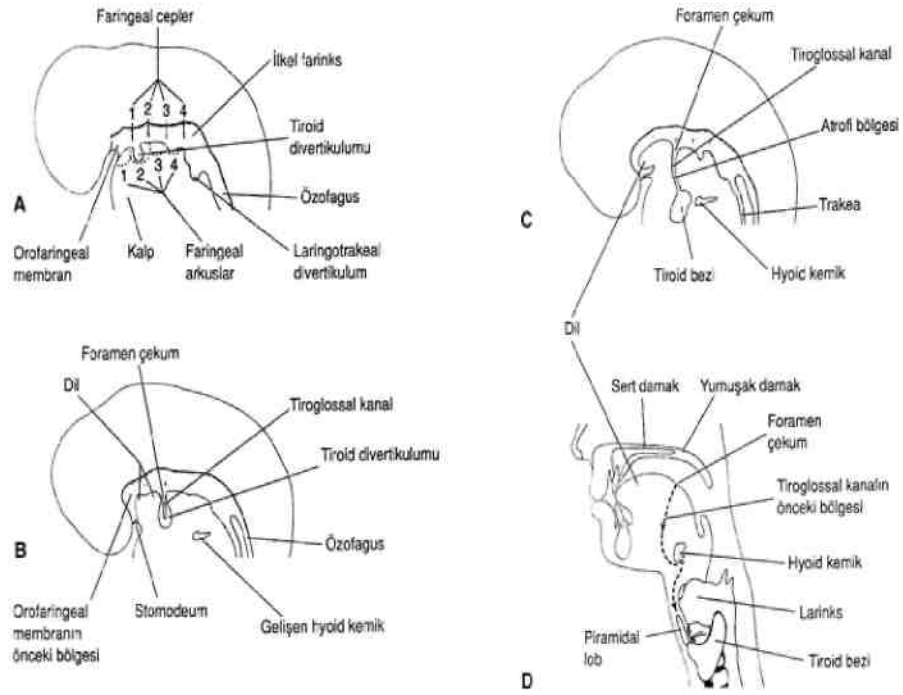
Bu çalışmada dört immünohitokimyasal belirleyici kullanılıp (FHIT P16 P53 EGFR) bunların ekspersyonlarını ve prognostik parametrelerle olan ilişkisi belirlenerek ve tanı güçlüğü yaşanan olgularda rutinde kullanılacak immünohistokimyasal panele karar verilmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin bezdir. Fertilizasyondan sonra 24. günde, ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşması oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan, kısa sürede endoderm yaprağının kaudal yönde uzayarak oluşturduğu bir divertikülüm -tiroid divertikülümü- oluşur (15). Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve 'foremen caecum' adını alır. Embriyolojik olarak mide-barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması ile kapanırken hem öne hem de her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (16).

Tiroid aşağı doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Bir süre tiroid ve dil, tiroglossal kanal ile bağlantı kurar. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır ve erişkindeki yerine yerleşir (15,17). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (16).



Şekil 2.1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (16)

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroide 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 ve 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 tetraiodotironin (T4) doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (16).

2.2. ANATOMİ

Yeni doğanda ortalama 1,5 gr ağırlığında olan tiroid yaşla birlikte büyüyerek erişkinde 17–20 gr ağırlığa ulaşır(18). Tiroid genellikle iki lateral lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşur. Her iki lateral lobun boyu 4–5 cm, eni 2–

3 cm, kalınlığı 2–4 cm olup tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında yerleşir(19).

Tiroid yüzeyden derine doğru (önden arkaya); deri, süperfisiyal fasya (platisma dahil), derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kaslar tarafından örtülür. Arka medialde özefagus ve trakea, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği tarafından sarılmıştır. Tiroid komşu organlardan kolayca ayrılabilmesine rağmen posterior suspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığıyla krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışmıştır ve rekürren laringeal sinirin en çok bu bölgede yaralanabileceği unutulmamalıdır(20,21).

2.2.1 Arterleri

Tiroid genel olarak superior ve inferior tiroid arterler tarafından beslenir. A. tiroidea ima üçüncü bir arter sistemi olarak tiroid kan akımına destek olmakla beraber görülme oranı %1.5–12 arasındadır. Bu arter en sık innominate arter veya aortadan, çok nadir olarak da internal torasik arterden köken alır. Tiroid gramı başına 5ml/dk ile en çok kanlanan organlardan biridir(20).

Superior Tiroid Arter

Eksternal karotis arterin bir dalıdır. Karotis üçgeni içinde tiroid kıkırdağının hemen üstünde eksternal karotis arterin ön yüzünden ayrılarak öne ve aşağı doğru seyrederek. Superior laringeal, sternokleidomastoid ve laringeal dalları verdikten sonra tiroid üst kutbuna anteromedialden birkaç dala ayrılarak girer. Bunlar posterior tiroidi ve üst paratiroidleri besleyen posterior dal, tiroidin anteriorunu besleyen anterior dal, isthmus ve/veya piramidal lobu besleyen piramidal daldır. Superior tiroid arteri medialde inferior konstriktör kas ve superior laringeal sinirin eksternal dalı (Galli Gurci) ile yakın komşuluk gösterir(19,21).

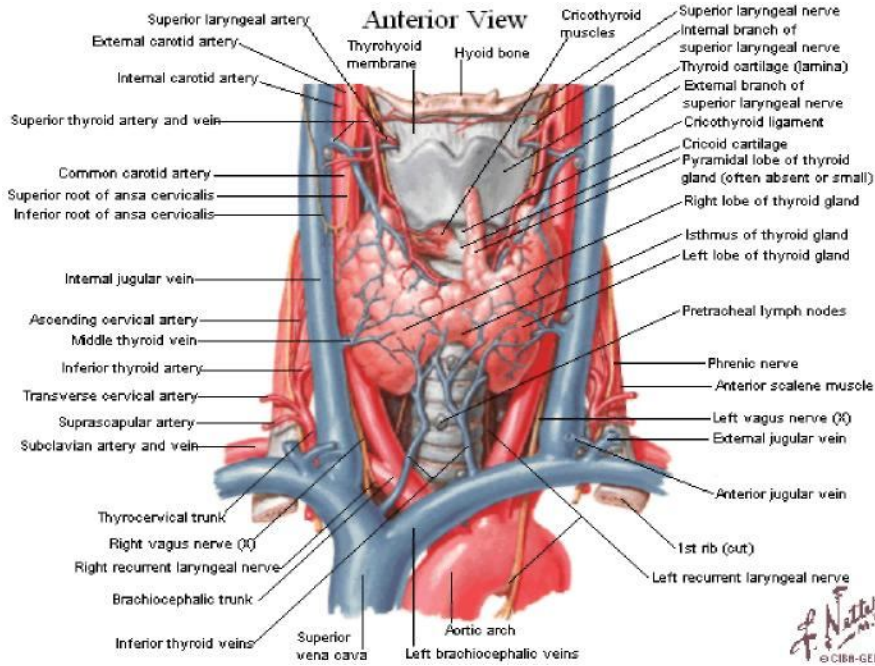
İnferior Tiroid Arter

Subklaviyan arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar. Karotis kılıfı arkasında yukarı doğru seyrederek yaklaşık krikoid kıkırdak seviyesinde mediale doğru karotisi arkadan çaprazlayarak döner ve halka şeklinde aşağı doğru inerek

tiroid alt kutbu hizasına gelir. Buradan tekrar yukarı doğru döner ve yaklaşık tiroidin orta kısmından tiroide ulaşır. Tiroide girmeden önce inferior, posterior ve internal olmak üzere üç dala ayrılır. İnférieur tiroid arterin rekürren laringeal sinir ve servikal sempatik zincir ile yakın komşuluğu mevcuttur(19,20).

2.2.2.Venleri

Superior tiroid ven arteri ile birlikte seyrederek ve internal juguler vene drene olur. Üst kutbun hemen üzerinde krikotiroid kası drene eden ve eksternal laringeal sinir'e çok yakın olan bir dal alır. Vena tiroidea media ya çok incedir, ya hiç yoktur ya da birden fazladır ve internal juguler vene drene olur. İnférieur tiroid venleri, multipl venler olarak alt kutuptan ve isthmusdan kaynaklanarak internal juguler vene ya da trakea ön kısmında vertikal olarak aşağı doğru seyrederek sol innominate ven veya brakiosefalik vene drene olur (Şekil 2.2).



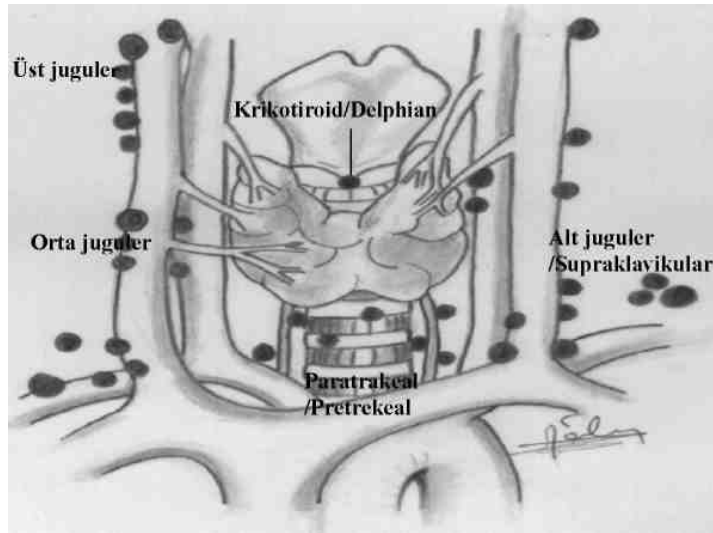
Şekil 2.2.2 Tiroidin arter ve venleri (Netter)

2.2.3.Tiroidin İnervasyonu

Tiroidin inervasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler servikal ganglionlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla beraber beze ulaşır. Parasempatik sinirler vagus kaynaklı olup laringeal sinirler yoluyla tiroide gelirler(19).

2.2.4.Tiroidin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezini drene eden lenfatik kanallar venler boyunca uzanmaktadır (Şekil 2.3). Tiroid bezine en yakın bölgedeki lenf bezleri; krikotiroid membran üzerinde bulunan krikotiroid nod (Delphian nodu), rekürren laringeal sinirle ilişkili olan paratrakeal nodlar ve trakea üzerinde uzanan yumuşak dokudaki pretrakeal nodlardır. Bezden uzaklaştıkça venöz drenajı takip ederek lenfatik kanallar internal juguler venin hemen lateralindeki üst, orta ve alt derin servikal zincirlere drene olurlar. Bunlardan sonra tiroid kanserinde tutulum olan nodlar, supraklavikular ve mediastinal lenf nodlarıdır. Ancak, tiroid kanserinde boyundaki lenf nodlarından herhangi birinin tutulabileceği unutulmamalıdır (20,21).



Şekil 2.2.4 Tiroid lenfatikleri

2.3 FİZYOLOJİ

Tiroid glandı, vücudun metabolik hızını artırmada önemli etkileri olan ve genellikle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilen iki hormonu salgılayan bir bezdir. Tiroid bezinden serbestleşen tiroid hormonlarının %93'ü T4, %7'si T3'dür. Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizmasının önemli hormonlarından biri olan kalsitonini de salgılar (22). Tiroidden T3 ve T4 ekspresyonu, anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 ekspresyonunu uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH ekspresyonunu baskılar (negatif feed-back etkisi), TSH ekspresyonu ise hipotalamustan salgılanan tirotropin serbestleştirici hormonun (TRH) kontrolü altındadır (22). Tirotropin ekspresyonu soğuğa maruz kalındığında artar, ısı ve stres uyarısı ile azalır (22,24). Tiroksin ve triiyodotironin ekspresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artmakla birlikte salgının ortadan kalkması ile metabolizma hızı normalin %40-50'si kadar azalır (22).

Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen yolla iyot alımına bağlıdır. Follikül hücresinde tirozine bağlanan iyot miktarına göre monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT'in kendi aralarında eşlenmesi ile T4 ve T3 oluşur. Bu hormonlar tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir (25).

T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) dir ki, tiroid hormonlarının 2/3'ünü bağlar. Tiroid hormonlarının 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur (25).

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının yaklaşık %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (%75-85) kanda triiyodotironine çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir.

Çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken, T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (25).

Tiroid hormonlarının memelilerde çok çeşitli etkileri vardır. Bunlar;

-Metabolik olarak etkin dokuların hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır.

-Beyin gelişimi üzerine önemli etkiye sahiptir. En çok etkilenen MSS kısımları, serebral korteks ve bazal gangliyonlardır.

-Adrenalin ve noradrenalinin ile sıkı ilişkidir

-Kalpte β adrenerjik reseptörlerin sayı ve afinitesini ve dolayısı ile kalbin, katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır

-Sindirim kanalından karbonhidrat emilim hızını artırır

-Kan kolesterol düzeyini düşürür.

-Normal büyüme ve iskelet gelişimi için gereklidir. Hipotiroidili çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar ve epifiz kapanması gecikir. Tiroid hormonlarının yokluğunda büyüme hormonunun salgılanması da baskılanır

-İskelet kası üzerine de etkileri vardır. Hipertiroidili olguların çoğunda kas zayıflığı meydana gelir. Kas zayıflığı kısmen protein katabolizmasındaki artışa bağlı olabilir (24).

2.4. HİSTOLOJİ

Tiroid dokusu, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ile döşeli foliküllerden ve bunu çevreleyen bazal membrandan oluşmuştur. Foliküller tiroid hormon uyarılarına verdikleri cevaplara bağlı olarak değişik çaptadır. Tiroid bezi parankim içine septalar gönderen gevşek bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır. Bu septalar giderek inceler, foliküllerin tümüne ulaşır ve esas olarak retiküler liflerden oluşan ince ve düzensiz bir bağ dokusu ile folikülleri birbirinden ayırarak tiroidde lobulasyonlara neden olur (23). Her

lobülde 20-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Follikül epitel hücresine tiroisit adı da verilir (23,25).

Bir tiroid follikülünde esas olarak iki tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül epitel hücresi ve tiroid folikülleri arasında izole gruplar halinde ya da folikül epitel hücrelerinin bir parçası olan C hücresidir (23,25).

2.5. TİROİD KANSERLERİNDE ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tiroid karsinomlarının gelişiminde çevresel, genetik, hormonal faktörler ve bunlar arasındaki ilişki önemlidir (1,2,26). Çevresel etkenler genotoksik ve nongenotoksik etkiler olmak üzere ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyota bağlı, nongenotoksik etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimülasyonu sonucu ortaya çıkar (26).

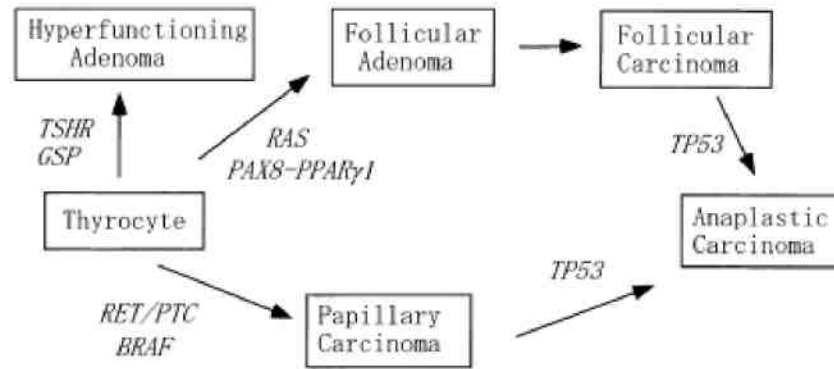
Çevresel etkenlerden olan iyonize radyasyona maruziyet, DNA hasarına neden olarak tiroid kanser riskinde belirgin artışa yol açan önemli bir risk faktörüdür. Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis, servikal tüberküloz lenfadenit ve timik büyüme gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyona bağlı olarak, olguların %9'unda uygulamadan 10 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir (3,27). Radyasyon ile ilişkili kanser gelişme riski, radyosensitivitesi nedeniyle tiroid glandında diğer organlardan daha yüksektir. (27).

Tiroid karsinomlarının bazı ailelerde sık olarak görülmesi bu tümörlerin patogenezinde genetik geçişin olabileceğini düşündürmüştür (26). Genetik odağı bilinmemekle birlikte son zamanlarda ailesel tiroid papiller karsinomu tanımlanmıştır.

Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. Bunlardan en iyi tanımlanan papiller ve medüller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogenleridir (3,27). Normalde tiroid folikül epitel hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni, tirozin kinaz reseptörünü kodlar. İki farklı mutasyon mekanizması ile foliküler ve C hücrelerde malign dönüşüme neden olur. RET'in somatik olarak yeniden düzenlenmesi

sonucu oluşan füzyon ürünü RET/PTC olarak bilinir (3,26,27,28). PTC'lu olguların %33'ünde RET aktivasyonu, %17'sinde TRK protoonkogeni bulunur (29). RET/PTC rearanjmanı radyasyona bağlı gelişen tiroid kanserlerinde yaygındır (28). RET protoonkogeni folikül epitel hücrelerin aksine parafoliküler hücrelerden eksprese edilir. PTC'da RET protoonkogeninde aşırı ekspresyon görülür iken, herediter medüller karsinoma sahip bireylerin %95'inde nokta mutasyonu saptanmış, sporadik medüller karsinomların %20-30'unda da somatik mutasyon tespit edilmiştir (3,27,28). Papiller karsinomda görülen diğer bir mutasyon BRAF genindedir. BRAF gen mutasyonu erkeklerde, yaşlılarda, lenf nodu ve uzak metastaz gibi kötü klinikopatolojik özellikleri olan PTC'lu olgularda daha sık görülür ancak prognoza etkisi halen tartışmalıdır (30). Çeşitli çalışmalar anaplastik tiroid karsinomlarının BRAF mutasyonu olan papiller karsinom zemininden geliştiğini göstermiştir (30). Tiroid foliküler karsinomunun ise en önemli moleküler özelliği RAS nokta mutasyonları veya PAX8-PPAR gamma yeniden düzenlenimidir, ancak tanısal ve prognostik açıdan bir önemi yoktur (3,30). RAS nokta mutasyonlarının oranı adenom ve karsinomlarda benzer sıklıktadır. Buna karşılık p53 tümör süpresör gende inaktivasyon iyi diferansiye tiroid karsinomlarında nadir, fakat anaplastik tümörlerde siktir (27,31).

Radyasyona maruziyet sıklıkla papiller karsinoma neden olurken, foliküler karsinomun etyolojisinde radyasyona ek olarak diyetteki iyot eksikliği gelmektedir (1). Hem iyot eksikliği hem de genetik etkilerin varlığı foliküler karsinomun nodular guatr öyküsü ile ilişkisini ortaya koyar. İyot eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan yüksek TSH düzeylerinin büyümeyi uyarması, dishormonogenezde sıklıkla foliküler karsinom oluşması gözlemini destekler.



Şekil 2.5: Tiroid kansinomunda karsinogenez basamakları (86)

2.6. TİROİD KANSERLERİNİN KLİNİK

Tiroid kanserleri, histolojik tipi göz önüne alınmaksızın genellikle soliter veya multiple kitleler, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, dispne ve ağrı gibi şikayetler ile karşımıza çıkar (32). 14 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olgular, erkek olgular, ailede tiroid kanseri öyküsü olanlar, uzun süredir var olan ve hızlı büyüyen 4 cm'den büyük lezyon, radyasyona maruziyet, ses kısıklığı ve vokal kord paralizisi olanlarda tiroidde nodül var ise malignite akla gelmelidir (20). Tek bir nodülün malign olma olasılığı multinodüler olandan daha fazladır (33). -

Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan birçok laboratuvar testi mevcuttur. Tiroid kanserli olguların çoğu ötiroiddir (2). Serum tiroglobulin seviyeleri tiroid kanseri tanısında yardımcı değildir, ancak serum kalsitonin seviyesinde artış tiroid medüller karsinomu tanısında önemlidir (2). Radyolojik olarak sintigrafi ve ultrasonografi (USG) tanıya yardımcıdır. Sintigrafide radyoaktif maddelerin (I-131, Tech-99) tutulumuna bağlı tiroid nodülleri soğuk nodül ve sıcak nodül olarak adlandırılır. Soğuk nodüllerde malignite insidansı daha yüksektir (2,33). USG olarak nodülün solid veya kistik olduğu, büyüklüğü, sayısı tespit edilir. Solid nodüllerin kistik olanlara göre malignite riski daha yüksektir, ancak papiller karsinomlar %10 oranında kısmen veya tamamen kistik olabilir (2,33).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB); tiroid kitlelerinin tanısına yaklaşımda oldukça güvenilir ve uygulanması kolay bir yöntemdir (2). Bundan 50-60 yıl önce tüm soliter tiroid nodüllerine cerrahi tedavi tavsiye edilir iken kanser görülme sıklığı %4,5 idi. İİAB diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde, tiroid nodüllerin malign potansiyeli hakkında daha doğru bilgiler verir. İİAB'sinin kullanımı ile cerrahi uygulanan olgu sayısında ileri derecede azalma ve cerrahi uygulanan olgularda maligniteyi yakalama oranında belirgin artış görülmüştür (2). Ancak foliküler lezyonlarda, kistik nodüllerde ve küçük nodüllerde yeterli materyal alınmasındaki zorluklara bağlı olarak İİAB ile tanı vermek güçleşir. İİAB ile nodüllere tanısal yaklaşımın sağlanması ile cerrahi endikasyonlarda daha seçici olunmaya başlanmıştır (33). Hızlı sonuç veren, ucuz, ağrısız, kolay ve komplikasyon oranı düşük olan bu tekniğin tanısal sensitivite ve spesifitesi %90'ın üzerindedir. Ancak bu oranlar deneyimli klinisyen ve sitopatoloğa bağlıdır. Patolojik değerlendirme, yetersiz, benign, şüpheli ve malign olmak üzere dört grupta sınıflandırılarak yapılır iken, 2007 Bethesda sistemine göre; yetersiz, sadece kist sıvısı, benign, önemi belli olmayan atipik folikül epitel hücreler, foliküler neoplazm için şüpheli, hurthle hücreli neoplazm için şüpheli, malignite şüphesi ve malign olmak üzere sınıflandırılmaktadır (34). Papiller, medüller ve anaplastik tiroid tümörleri, metastatik tümörler ve lenfomaların İİAB ile tanınabilirlikleri yüksek iken, foliküler adenom ve foliküler karsinomların ayrımını bu yöntem ile sağlamak çok zordur (2,35). Çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve/veya kapsül invazyonunun tespitidir. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir.

2.7. TİROİD KANSERLERİNİN TEDAVİSİ

Diferansiye tiroid kanserlerinin günümüzde kabul gören tedavi şekli tiroidektomidir. Yüksek riskli, bilateral tümörü olan ve aşık lokal invazyonu olan hastalarda total yada totale yakın tiroidektomi uygulanır. Ancak düşük riskli hastalardaki tiroidektominin genişliğinde halen tartışmalar devam etmektedir. Total tiroidektomiye savunan bir grup ve karşısında daha sınırlı bir rezeksiyon

öneren bir grup mevcuttur. Bu tartışmanın nedeni hangi tedavinin daha başarılı olacağını gösteren prospektif randomize çalışmaların olmamasıdır (36).

Total tiroidektomiye savunan grup; total tiroidektomi sonrasında uygulanan radyoaktif iyot ablasyonunun, tedavide etkinliği arttıracığını belirtmektedirler. Aynı zamanda rezidü doku tespitinde ve metastaz araştırılmasında total rezeksiyonun avantajlı olduğunu savunmaktadırlar. Tiroid dokusu tamamen çıkarıldığında serum tiroglobulin seviyesinin yükselmesi nüks hastalığın tespitini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca hastaların yaklaşık %85'inde karşı lobda mikrokarsinom odağı olabileceğinden nükslerin azaltılmasında, diferansiye kanserlerde %1 oranında indiferansiye kansere dönüşüm olma ihtimalinin varlığı ve nüks durumlarında yapılan cerrahiye bağlı komplikasyonların fazla olması nedeniyle total tiroidektominin daha uygun olacağını değerlendirmektedirler.

Total tiroidektominin daha sınırlı yapılmasını savunan grup ise total tiroidektominin daha fazla operatif risk taşıması, lokal nükslerin yarısının cerrahi ile tedavi edilebileceği, geride kalan dokuda %5'ten daha az lokal nüks olması, tümörün çok odaklı olmasının klinik öneminin az olması ve total tiroidektomiden daha sınırlı cerrahi yapıldığında prognozun iyi olduğunu bildirmektedir.

Papiller tiroid kanserinde çeşitli serilerde %11–80 arasında servikal lenf nodu metastazı olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle profilaktik lenf nodu diseksiyonu yapılmasını savunan çalışmalar olmasına rağmen günümüzde halen önerilen şekil terapötik lenf nodu diseksiyonudur (33,36,37).

Diferansiye tiroid kanserleri iyot tutma yeteneğini korumalarından dolayı adjuvan tedavide RAI ablasyonu kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot rezidüel dokunun ablasyonundan başka uzak metastazların tespiti ve tedavisinde de faydalıdır.

2.8.DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLARINDA PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMLERİ

Günümüzde DTK'lı hastaların nüks ve ölüm risklerinin önceden belirlenebilmesi için çeşitli prognostik sistemler tanımlanmıştır. En sık kullanılan

prognostik sistemler AMES (38,64), AGES (39,64), MACIS (40,64), ve TNM'dir (41,42,64). Kullanılan bu prognostik faktörler ile hastaların uzun dönem prognozları hakkında doğru tahminler oluşturulabilmektedir. Ancak bu prognostik faktörlerin klinik uygulamalarında hastaların gerçek klinik prezentasyonları, erken tanı ve tedavi sonuçlarının kestirimi konusunda yeterli katkı sağlayamadıkları için eksikleri vardır. Bu prognostik faktörler Tablo 2.8'de topluca gösterilmiştir.

Tablo 2.8: diferansiye tiroid kanserlerinde prognostik skorlama sistemleri

	TNM	AGES	AMES	MACIS
Lenf Nodu Metastazı	Evet			
Yaş	Evet	Evet	Evet	Evet
Tümör Boyutu	Evet	Evet	Evet	Evet
Uzak Metastaz	Evet			Evet
Cinsiyet			Evet	
Grade		Evet		
Uzanım		Evet	Evet	
İnvazyon				Evet
Tümörün Tam Rezeksiyonu				Evet

2.8.1 AMES

AMES klasifikasyonu ilk olarak Lahey Clinic Foundation'da DTK'lı hastalarda üç prognostik faktörü analiz etmiştir. Bunlar yaş (sınır değer; erkekler için 40, bayanlar için ise 50), cinsiyet ve histolojik tiptir (folliküler vs papiller). AMES evreleme sistemini kullanarak yapılan ilk yayında düşük riskli grupta 20 yıllık sağkalım %100, orta riskli grupta %84 ve yüksek riskli grupta ise %54 olarak bildirilmiştir (64). Aynı merkezden ikinci yayında ise (43) prognoz için önemli iki parametre; tümör boyutu ve hastalığın lokal ya da uzak yayılımı değerlendirmeye katılarak düşük ve yüksek riskli gruplar ayrılmaya çalışılmıştır. 1988 yılında ikinci evreleme klasifikasyonunda tümör boyutunun $> 5\text{cm}$ ve uzak metastaz varlığı olarak belirlenmiştir (43). Mayo klinik yayınlarında belirtilen risk faktörleri ve 20 yıllık sürvi tabloda verilmiştir.

Tablo 2.8.1:AMES skorlama sistemine göre risk faktörleri ve survi

Düşük risk:	Yüksek risk:
<ul style="list-style-type: none"> • Genç hasta (erkek ≤ 40, kadın ≤ 50) Metastazı yoksa • Yaşlı hasta (intratiroidal papiller, foliküler lezyonlar için kapsül invazyon) • Primer kanser < 5 cm • Uzak metastaz yoksa 	<ul style="list-style-type: none"> • Uzak metastazı olan bütün hastalar • Ekstratiroidal papiller karsinom, foliküler lezyonlar için major kapsül invazyon • Yaşlı hastalar için (erkek > 40, kadın > 50) Primer kanser ≥ 5 cm

AMES risk gruplarına göre sağkalım(20-yr):
Düşük risk = 99%
Yüksek risk = 61%

2.8.2 MACIS

Bu sınıflama sistemi, standart sağkalım analizleri kullanılarak DTK'lı hastalarda ilk tedavi sonrasında sağkalım oranlarını tahmin etmek için planlanmıştır (Hay et al. 1993). Belirli prognostik faktörler gözden geçirilerek sağkalıma etkisi olduğu genel kabul gören 5 değişken tanımlanmıştır. Bunlar yaş (sınır değer; 40), tümör boyutu, cerrahi rezeksiyonun yeterliliği, ekstratiroidal invazyon ve uzak metastazdır. Bu prognostik değişkenlerin ışığında 4 farklı prognostik grup (< 6 , 6.0-6.99, 7.0-7.9, $8 >$) tanımlanarak 20 yıllık mortalite oranları hesaplanmaktadır(64,66,67).

Tablo 2.8.2 MACİS skortlama sisteminde skor hesaplanması ve survi

MACİS Skor = 3.1 (eğer yaş 40 altında ise) yada 0.08 X (eğer yaş 40 üstünde ise)	MACİS skoruna göre sağkalım(20- yıl):
+ 0.3 tümör çapı (cm maksimum çapı)	<6 = %99
+ 1 (eğer inkomplet rezeksiyon varsa)	6-6.99 = %89
+ 1 (eğer lokal invazyon varsa)	7-7.99 = %56
+ 3 (eğer uzak metastaz varsa)	≥8=%24

2.8.3 AGES

Bu sınıflamada yaş, histolojik grade, tiroid dışı invazyon veya metastazlar ve tümör boyutu prognostik değişkenler olarak alınmıştır. Tüm çalışmalarda en önemli üç değişken hastanın yaşı, lokal invazyon ve uzak metastaz olup olmadığıdır. Yine unrezektabl tümörler de kötü prognoza sahiptir(64,65). Tiroid kapsülüne ve çevre dokuya olan lokal invazyon intratiroidal tümörlerle karşılaştırıldığında mortaliteyi 10 kat arttıran bir faktördür.

Tablo 2.8.3: AGES skorlama sisteminde skor hesaplanması ve survi

AGES Prognostik skor = 0.05 X yaş (eğer ≥ 40)	AGES skoruna göre sağkalım(20-yr):
+ 1 (eğer grade 2)	$\leq 3.99 = 99\%$
+ 3 (eğer grade 3 yada 4)	4-4.99 = 80%
+ 1 (eğer extratiroidal ise)	5-5.99 = 67%
+ 3 (eğer uzak metastaz varsa)	$\geq 6 = 13\%$
+ 0.2 X tümör boyutu (cm maksimum çap)	

2.8.4. TNM

TNM sınıflamalarında tiroid kanserlerinin bütün histolojik alt tiplerinin birleştirilmesi, ancak papiller ve folliküler tiroid kanserlerinin evrelemesinin birlikte yapılması önerilmektedir. Tablo 2.2’de tiroid kanserleri için TNM evreleme sistemi gösterilmiştir. Değerlendirmeye alınan parametreler yaş (sınır değer, 45), tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazdır. TNM sınıflaması ile değerlendirilen bir hasta grubunda 20 yıllık sağkalım evre I’de %100 iken evre IV olan hastalarda ise 20 yıllık sağkalım gözlenmediği bildirilmiştir (64)

Tablo 2.8.4 Diferansiye Tiroid Kanserleri için TNM evreleme sistemi

Primer Tümör (T)		
Not: Bütün katagoriler iki alt gruba bölünebilir: (a) soliter tümör, (b) multifokal tümör (En büyük olan tümör boyutu evrelemeyi belirler)		
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.	
T0	Primer tümör yok	
T1	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 1cm ya da daha küçük olan tümör	
T2	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 1-4 cm olan tümör	
T3	Tiroid ile sınırlı en geniş çapı 4 cm'den büyük olan tümör	
T4	Tiroid kapsülünü aşmış herhangi bir boyuttaki tümör	
Bölgesel Lenf Nodları (N)		
Bölgesel lenf nodları servikal ve mediastinal lenf nodlarıdır.		
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var	
	N1a İpsilateral servikal lenf nodunda metastaz var	
	N1b Bilateral, orta hat, kontrolateral ya da mediastinal lenf nodu metastazı var	
Uzak Metastaz (M)		
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0	Uzak metastaz yok	
M1	Uzak metastaz var	
Papiller ya da Folliküler Kanserleri		
	< 45 YAŞ	≥ 45 YAŞ
Evre I	Herhangi Bir T, Herhangi Bir N,	T1, N0, M0
Evre II	Herhangi Bir T, Herhangi Bir N,	T2, N0, M0
		T3, N0, M0
Evre III		T4, N0, M0
		Herhangi Bir T, N1, M0
Evre IV		Herhangi Bir T, Herhangi Bir N, M1

2.9 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL MARKERLAR

Birçok yayında tiroid patolojilerinin diağnozunda immünohistokimyasal teknikler başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak tek marker sensivite ve spesifite açısından suboptimal olmuştur. İki ya da daha çok antibady kullanımı diağnostik süreç için daha efektifir(12,71,72).

2.9.1 FHIT

FHIT geni (fragile histidine triad) tümör süpresör geni, kromozom 3p14.2 bölgesinde yer alan, FRA3B fragil bölgesini örten, 1 Mb büyüklüğünde bir gen olup, beşi protein kodlayan 10 küçük eksondan oluşur (44,46). Bu bölge insan genomunun en kırılğan kısımlarından biridir. FHIT tümör süpresör gen olarak varsayılır ve nükleotid bağlayan proteinlerden histidin triad süperfamilyasının üyesidir. FHIT kaybı karsinogeneziste en sık görülen olaydır. FHIT protein ekspresyon kaybı ve Anormal FHIT transkriptiyonu Akciğer meme ve baş boyun kanserlerinde yüksek şekilde görülür . Çeşitli çalışmalarda FHIT geni inaktivasyonu hem malign hem benign tiroid lezyonlarında sıkça görülmekte olup ve tiroid karsinogenezinde erken dönemde gelişen bir olayla ilişkili olduğu öngörülmektedir (45,47).

2.9.2 P53

p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda yer alır ve 393 aminoasitten oluşan bir proteini kodlar. p53 önemli bir tümör süpresör gendir ve multipl stres sinyallerini bütünlerek hücrenin hedef gen serilerine karşı DNA hasarını düzenler p53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyonların insanlarda görülen kanserlerin yaklaşık yarısında açığa çıktığı ve malign hücrelerde en sık rastlanan genetik değişiklik olduğu gösterilmiştir. Bu gen DNA hasarı, hipoksi, metabolik değişiklikler veya "heat shock" protein ve sitokinler gibi mediyatörlerin açığa çıktığı stres durumlarında artmaktadır Bu gen p53 proteinini kodlamakta ve bu protein hücre siklusunu G1 fazında duraklatarak hasarlanmış DNA'nın tamirine olanak sağlamaktadır. p53 geni olmadığında ya da mutant p53 gen varlığında hücre siklusu G1 fazında duraklamamakta, aynı zamanda apoptozis de inhibe

olduğundan transforme hücre sayısı artmaktadır(48). p53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyon belirmesi diferansiye tiroid karsinomlarından daha çok anaplastik tiroid karsinomunda görülür ki bu da tümörün progresyonu ile korelasyon gösterir (48,49). P53 inaktivasyonu insan kanserlerinde sık (%50) görülen mutasyon olmasına rağmen tiroid kanserlerinde sadece %10 unda ve daha çok kötü diferansiye ve agresif histotiplerinde görülür. Ayrıca P53 ve EGFR over ekspresyonu PTC da lenf nodu metastazı ile korele olduğu gösterilmiştir

2.9.3 EGFR

EGFR, 170 kilo dalton ağırlığında hücresel büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonu etkileyen çeşitli sinyal ileti sistemlerini içeren bir glikoproteindir.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü(EGFR) yapısal olarak birbirine benzeyen, ancak fonksiyonel olarak farklı erbB1 (HER1: EGFR), erbB2 (HER2 /neu), erbB3 (HER3) erbB4(HER4) adı verilen 4 adet reseptörden oluşan reseptör Tirozin Kinaz ailesinin ilk üyesidir. Tüm bu transmembran reseptörleri modifiye tirozin rezidüleri tarafından aktive edilen intrinsek kinaz aktivitesi içerirler. Büyüme faktörlerinin reseptöre bağlanmasıyla kinaz aktivitesi uyarılır. EGFR aktivasyonu, gen ekspresyonunu aktive eden, hücre siklusunun progresyonunu ve diferansiyasyonunu sağlayan hücresel cevabın indüklenmesine yol açan sinyal kaskadını başlatır(50). Sinyal yolağının aberran aktivasyonunun, artmış hücresel proliferasyon, apoptozisin engellenmesi, tümör hücre invazyonu ve metastaz gibi pek çok tümörojenik olaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Artmış EGFR ekspresyonu ile tümörögenезis arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda tek başına EGFR düzeylerinin değişimi bile kanser gelişimini indüklemek için yeterli olabilmektedir. Deri, oral kavite, özofagus ve akciğerin skuamoz hücreli karsinomlarını da içeren çeşitli insan tümör hücre hatlarında artmış EGFR düzeyleri gösterilmiştir(51). Yine meme, mesane, serviks, renal, over, akciğer ve çeşitli skuamoz hücreli karsinomlarda da artmış EGFR ekspresyonu saptanmıştır EGFR' nin artmış ekspresyonu andiferansiye tiroid karsinom olgularının %40 ında görüldüğü rapor edilmiştir.

2.9.4 P16

P16 ve P15 fonksiyon kaybı nokta mutasyon yada delesyon şeklinde olup hücre transformasyonuna ve tümörögenezise katkıda bulunur Normalde bu proteinler CDK4 ve CDK6 ya bağlanarak hücre proliferasyonunda negatif kontrol oluşturur ve siklin d proteinleri ile aktif kompleks ürünlerinin oluşumunu önleyen holoenzim oluşturup Rb yi inaktive eder P16 gen haritasında 9p21 olup delesyon yada mutasyonu bir çok değişik kanserde görülmektedir P16 mutasyonuna bağlı bu genin inaktivasyonu benign tiroid adenomlarında yada erken dönem tiroid tümörlerinde rol oynamamaktadır ancak analizler undiferansiye ve metastatik tiroid karsinomlarında tiroid karsinogenezisinin daha sonraki aşamalarında P16 mutasyonunun ayırıcı değeri olabileceğini gösterebilir(52,53).

2.10 PATOLOJİ

Tiroid tümörlerinde en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği sınıflamadır. Buna göre tiroid tümörlerinin sınıflaması Tablo 2.10.1'de verilmiştir.

Klinik olarak görülen tiroid tümörlerinin çoğu tiroidin primer ve epitelyal tümörleridir (4). Tiroidin epitelyal tümörleri folikül epitel hücre, C hücre, foliküler ve C hücre diferansiyasyonu olmak üzere 3 gruba ayrılır (4). Bu grup tümörler içinde en sık rastlanılanı folikül epitelinden gelişen karsinomlarıdır (20). Tiroidin folikül hücresi kökenli karsinomlarında morfolojik fenotip, klinik davranış ve genotipik yönden belirgin farklılıklar bulunmaktadır (20).

2.10.1 PAPİLLER KARSİNOM

Tiroidin folikül epitel hücrelerinden köken alan ve en sık görülen tümörü papiller karsinomdur. US'de %65-80 oranında görülür . Kadınları erkeklere nazaran daha çok etkilemekle birlikte K/E oranı beyaz ırkta 2/1-3/1 iken, Japonlarda 10/1'dir (54). Her yaş grubunda görülmekle birlikte tanı konulduğunda ortalama yaş 20-40 tır. Çocuklardaki tiroid tümörlerinin %90'ından fazlası papiller karsinomdur. Olguların %5-10'unda baş-boyun bölgesine başka bir

nedenle uygulanan radyasyon maruziyeti nedeniyle normal tiroid dokusunda oluşan genetik değişiklik sonucu gelişir (4,55).

Tablo 2.10.1: Tiroid tümörlerinin DSÖ/2004 sınıflaması

Tiroid karsinomları	<ul style="list-style-type: none"> • Papiller karsinom • Foliküler karsinom • Kötü diferansiye karsinom • Andiferansiye (Anaplastik) karsinom • Skuamöz hücreli karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Eozinofiller içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom • Musinöz karsinom • Medüller karsinom • Mikst medüller ve foliküler hücreli karsinom • İğsi hücreli tümör (Timus benzeri diferansiyasyon gösteren) • Karsinom (Timus benzeri diferansiyasyon gösteren)
Tiroid adenomları ve ilişkili tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Foliküler adenom • Hyalinize trabeküler tümör
Diğer tiroid tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Teratom • Primer lenfoma ve plazmositom • Ektopik timoma • Anjiosarkom • Düz kas tümörleri • Periferal sinir kılıfı tümörleri • Paraganglioma • Soliter fibröz tümör • Foliküler dendritik hücreli tümör • Langerhans hücreli histiyositozis • Sekonder tümörleri

Papiller karsinomların makroskopik görünümü oldukça değişkendir. Tümör çapı, mikroskopik odaklardan çok büyük çaplara kadar değişkenlik gösterebileceği gibi soliter veya multifokal olarak da bulunabilir (26,27). Genellikle İyi sınırlı, gri-beyaz renkli, elastik kıvamlı, komşu parankime infiltrate (düzensiz skar formasyonu) görünümündedir. Fibrozis ve kalsifikasyon alanları

içerebilir (4,26,27). Solid, solid ve kistik, komşuluğunda çok az solid komponent içeren tamamen kistik nodül şeklinde bulunur (2). Papiller karsinomların %10'dan azında tam bir kapsül izlenir. Tiroidde 1 cm'nin altında tümör varsa büyük olasılıkla papiller karsinomdur (4).

Mikroskopik olarak; papiller tiroid karsinomlarının klasik tipi papiller yapılardan oluşur iken, histolojik subtiplerinde farklı yapısal özellikler ile karşımıza çıkabilir. Klasik tip santralindeki fibrovasküler koru çevreleyen tek sıralı veya stratifiye kolumnar hücreler ile dōşeli kompleks dallanmalar gösteren, rastgele dizilmiş papiller yapılardan meydana gelir. Stroma ödemli veya hyalinize olabilir, lenfosit, köpüklü makrofaj, hemosiderin, nadiren de yağ dokusu içerebilir (2,4,6). Tümör stromasında izlenen yoğun hyalin fibrozis papiller karsinomu foliküler karsinomdan ayırmada yardımcı olabilir (56). Tiroid foliküllerinde hiperplazi olduğunda da bazen papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papiller yapılar uniform nükleuslu kolumnar epitel ile dōşeli olup santralinde fibrovasküler kor bulunmaz, ödemli veya hücreden fakir, sıklıkla küçük foliküller içeren miksomatöz stroma şeklinde karşımıza çıkar (57). Papiller karsinomlarda papiller yapılar hemen daima diğer yapısal paternler ile birlikte ve pür papiller yapılardan oluşan tümörler nadirdir. Papiller yapılara eşlik eden bu paternler farklı çaplardaki foliküller yanı sıra solid ve trabeküler patern şeklinde de olabilir. Folikül yapıları sıklıkla tubuler görünümde olmakla birlikte, sıklıkla düzensiz şekilli ve dallanmış görünümde olabilir (1,4). Mitoz nadirdir. Belirgin sayıda mitoz varlığı kötü diferansiyasyon ve agresif davranışı gösterir (54).

Papiller karsinom tanısında, esas olarak nükleer özellikler göz önüne alınır. (1,2,4,6,27,54,56).

-Nükleer kalabalıklaşma: Normal folikül epitel hücresi nükleusundan daha büyük ve daha oval şekilli, berrak veya buzlu cam özelliğinde nükleol içermeyen kalabalıklaşma gösteren hücreler

-Buzlu cam nükleus: Nükleer membran oldukça kalındır, nükleol görülmez. Buzlu cam nükleus özelliği formalin fikse parafin blok kesitlerinde görülmekle birlikte frozen kesit veya sitolojik materyallerde daha az görülür veya görülmez. Bu özellik olguların %80'inde izlenir (1,4,57).

-İntranükleer psödoinklüzyon: Sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşur. Frozen kesitlerde veya sitolojik materyallerde görülür. Olguların %80-85'inde görülür (1,4,57).

-Nükleer groove: Nükleusun uzun eksenine paralel yarık şeklinde izlenen nükleer kıvrımlardır. Olguların tamamında görülür (57).

-Mitoz çok azdır veya yoktur. Şayet mitoz sayısı artarsa kötü diferansiyasyon ve agresif davranışı gösterir (54).

Nükleer özelliklere ek olarak;

-Psammom cisimcikleri olguların % 40-50'sinde bulunur. Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir. Servikal lenf nodlarında psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid karsinomu için güçlü bir kanıttır (4,27,54).

-Bazı foliküllerin lümenlerinde ve papillalarda multinükleer histiyositler bulunur, tanısal önemi vardır (56)

Papiller karsinomların çeşitli varyantları vardır ve bunların varlığı, tümörün klinik davranışı açısından önemlidir:

Papiller Tiroid Karsinom Varyantları

Foliküler varyant

Makrofoliküler varyant

Onkositik varyant

Berrak hücreli varyant

Diffüz sklerozan varyant

Warthin benzeri varyant

Uzun hücreli varyant

Kolumnar hücreli varyant

Solid varyant

Kribriiform varyant

Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren Varyant

Fokal insular komponent içeren varyant

Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinom

İğsi ve dev hücreli varyant

Papiller mikrokarsinom

Kombine papiller-meduller karsinom

2.10.1.1.Foliküler Varyant

Klasik varyanttan sonra görülen en sık histolojik varyanttır (2). Gros olarak; bu tümörlerin 1/3'ü enkapsüle görünümde ve foliküler tümörlere benzer (1,2,6,57). Kapsüllü, kısmen kapsüllü ve diffüz multinodüler yapıda olabilir (30). Kapsüllü papiller karsinom foliküler varyantta (FVPTC) kapsül invazyonu görülebilir, ancak bu tümörün prognozunu değiştirmez (2). Bir kısmı tamamen kapsül içermesine rağmen lenf nodu metastazı ve hematojen metastaz görülebilir ve metastazlarında iyi gelişmiş papiller yapılar izlenebilir (4). Bu tümörlerin prognozu klasik papiller karsinoma benzer (1). Mikroskopik olarak; papiller yapılar içermeyen, küçük, orta çaplı, düzensiz şekilli foliküllerden oluşmuştur. Foliküllerde çeşitli miktarlarda eozinofilik kolloid bulunur. Folikülleri döşeyen hücrelerin çoğu normalden daha iri buzlu cam nükleus ve nükleer groove'lar içerir. İntrafoliküler multinükleer dev hücreler sıklıkla bulunabilir. Stromal skleroz ve psammom cisimleri nadiren görülebilir (1). Multisentrisite görülebilir. Foliküler varyant papiller karsinomlar, diğer foliküler lezyonlardan ayrılamayabilir. Nükleer ve kapsül özelliklerine göre farklı tanımlamalar yapılmıştır. Bunlar;

-Belirgin nükleer özellikler varsa

*Kapsül durumuna bakılmaksızın 'papiller tiroid karsinomu, foliküler varyant' tanısı konur.

-Lezyonda şüpheli nükleer özellikler var ise

*Şayet belirgin kapsül invazyonu varsa; 'iyi diferansiye karsinom, NOS'

*Şayet kapsül invazyonu şüpheli veya yoksa; 'malign potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör' tanısı konur (4).

2.10.1.2.Papiller Mikrokarsinom

Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük çaptaki papiller karsinomları papiller mikrokarsinom olarak adlandırılır (1,27,30). Otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (1,30,58). Papiller karsinomun en sık görülen formudur (1). Genelde tiroid kapsülüne yakın yerleşir, sıklıkla sklerotik ve kapsülsüzdür (1,30). Tipik olarak; fibrotik alan etrafında tümöral hücrelerin dizilimi vardır (54). Papiller mikrotümör/tümörlet olarak da isimlendirilir (30). Papiller mikrokarsinomlar (PMK); insidental (tesadüfi), latent (belirti göstermeyen), occult (gizli) olarak gruplandırılır. İnsidental PMK; diğer hastalıklar nedeniyle ameliyat edilenlerde patolojik inceleme sonucu veya tiroid için ya da başka nedenlerle yapılan USG sonucu ortaya çıkan PMK'lardır. Latent PMK; otopsi serilerinde tesadüfi tespit edilen PMK'lardır. Occult PMK; lenf nodu ya da uzak metastaz ile tanısı konulan PMK'lardır (59). Çocukluk çağında papiller mikrokarsinomlar daha agresif seyir gösterir, erişkinlerde nadiren servikal lenf nodu metastazı yapabilir. Papiller mikrokarsinomdan ölüm oranı yapılan bazı çalışmalara göre %0-1 arasında değişmektedir. PMK'ların tedavi protokolleri değişiklik göstermektedir. Son zamanlara kadar, tümör çapına bakılmaksızın tiroiddeki her türlü malignitede total tiroidektomi+ I131 protokolü uygulanır iken yakın zamanlarda bu agresif cerrahinin bu olgu grubu için gereksiz olduğu iddia edilmektedir. İnsidental PMK'larda eğer tümör tek lobda tespit edilmişse lobektomi yeterlidir. USG'de multifokal olduğu gösterilmiş olgularda total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır (59). Cerrahi sonrası kötü prognostik özellikler yoksa tamamlayıcı tiroidektomiye ve I131 tedavisine gerek yoktur. Ancak lenf nodu tutulumu, trakea ve özefagus invazyonu ve tiroid kapsül dışı invazyon var ise tamamlayıcı tiroidektomi+gerekirse boyun diseksiyonu+I131 tedavisi uygulanır. Occult papiller mikrokarsinomların tedavisi diğer papiller karsinoma benzer (60).

2.10.1.3 Papiller Tiroid karsinomunda prognostik parametreler

1-)Yaş: En önemli prognostik parametrelerden biridir. İleri yaştaki olgularda prognoz daha kötüdür. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin çoğu 40-50 yaş sonrasında görülmektedir (2,4,56,57,61,).

2-)Cinsiyet: Kadınlarda prognoz çoğu serilerde erkeklere göre daha iyi bulunmasına karşın, bazı serilerde belirgin fark görülmemiştir (2,4,56,57).

3-)Tiroid çevresi yumuşak dokuya İnvazyon: Prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerin başında gelmektedir. Makroskopik olarak tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (4,56,61).

4-)Mikroskopik Alt Tipler: Enkapsüle varyant ve papiller mikrokarsinom iyi prognoza sahip iken, diffüz sklerozan varyant, uzun hücreli varyant, kolumnar hücreli varyant, solid varyant kötü prognoza sahiptir. Diğer varyantların prognozu klasik papiller karsinoma benzer (1,2,6,56).

5-)Tümör Çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir orantı vardır. Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (4,61). 1-2 cm çapındaki papiller karsinomlar ve papiller mikrokarsinomlar mükemmel prognoza sahip iken 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz çok kötüdür (2,56,59).

6-)Kapsül ve Cerrahi Sınırlar: Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir (4,56). Kapsüllü tümörlerde eksizyondan sonra tümör nüksü yoktur .

7-)Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren olgularda, metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (4,56,61).

8-) Metastaz: Papiller karsinomlarda en sık bölgesel lenf bezlerine, foliküler karsinomda ise en sık akciğer ve iskelet sistemine metastaz görülmektedir. Uzak metastazın varlığı prognozu kötüleştirir (4,56,61).

9-)Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar: Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (4,61).

10-)Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (4,61).

Yapılan epidemiyolojik bir çalışma; iyonize radyasyonun çocuklarda tiroid kanser riskini artırdığı, erişkinlerde ise etkilemediğini ortaya koymuştur. Ancak prognoz üzerine etkisini değerlendirmemişlerdir (68).

11-)Grade: Papiller karsinomlarda tümör histolojik gradelemesinin önemi yoktur. Olguların çoğu (%95) iyi diferansiye olarak saptanır. Bununla birlikte mitoz, nekroz, damar invazyonu gibi mikroskopik özellikler prognostik açıdan değerli kriterlerdir (4,30).

12-)DNA ploidi: Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anöploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (4).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler:

Papiller ve foliküler yapıların oranları, fibrozisin varlığı veya yokluğu, solid alanların varlığı veya yaygınlığı, skuamöz metaplazinin olması, psammom cisimciklerinin varlığı prognozu etkilememektedir (4).

2.10.2 Foliküler Karsinom

Folikül hücresi tipinde diferansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen invaziv tiroid karsinomlarıdır (1,2,6,30). Tüm tiroid tümörlerinin %10-15 ini içermekle birlikte diyetdeki iyot içeriğinin yeterliliği bu tümörün görülme oranını düşürmüştür (1,2,6,30,57). Diyetle iyot alımındaki eksiklik nodüler guatr gelişimine de yol açtığından, bazı olgularda nodüler guatrın tümör gelişimine predispoze olduğu düşünülmektedir (26,27). Genellikle 5. dekada ve kadınlarda daha sık görülür (1,26,30). Çocuklarda nadiren görülür (55).

Makroskopik olarak; kapsüllü, iyi sınırlı, çapı 1 cm'den büyük, yuvarlak, solid tek nodül şeklindedir ve minimal invaziv tümörleri foliküler adenomlardan ayırt etmek zordur (1,26,27). Ancak minimal invaziv tümörlerde tümör kapsülü kalın ve düzensizdir. Yaygın invaziv tümörlerde kapsül zayıf veya yoktur (1). Tümörün kesit yüzeyi; gri-pembe renkte ve parlak görünümündedir. Santral fibrozis ve kalsifikasyon sıktır (27).

Mikroskopik olarak; foliküler karsinomlar lümenleri kolloid ile dolu foliküllerden solid veya trabeküler büyüme paternine kadar değişik morfolojiler

gösterebilirler (1). Foliküler karsinom için esas tanı kriterleri; ana tümör kitlesi dışındaki damar invazyonu ve/veya kapsül invazyonudur (4).

2.10.2.1.Foliküler Karsinom Tipleri

1-) Minimal İnvaziv Tip: Bu tipte sınırlı kapsül ve/veya damar invazyonu vardır (1). Büyüme paterni embriyonel, fetal ve atipik tip foliküler adenoma benzer. Bu nedenle bazı olguların foliküler adenomun malign transformasyonu olabileceği düşünülmüştür (4,56). Mikroskopik olarak damar invazyonu demek için; damarlar venöz özellikte olmalı, tümörün içinden ziyade kapsülün içinde veya kapsülün hemen dışında olmalı ve bir veya birkaç hücre kümesi damar duvarını atake ederek lümenin içine doğru uzanım göstermelidir. Sıklıkla tümör trombüsü endotelle döşelidir (4). Bazı yazarlar kapsül invazyonunu, kapsülün içinde herhangi bir seviyede tümör hücre varlığı ile nitelendirse, esas kabul edilen kapsül invazyonu, daha önce İİAB yapılan alan ile ilişkili olmamalı, kapsülün tüm katını tutmalı ve komşu tiroid parankimine doğru mantar şeklinde uzanım göstermelidir. Elastik lif boyaları kapsül invazyonunu değerlendirmede yararlıdır (2,4). Daha önce yapılan İİAB'ne bağlı olarak benign foliküler nodüllerde de psödokapsüler invazyon görülebilir ve yanlışlıkla gerçek kapsül invazyonu sanılabilir. (6). Sadece minimal kapsül invazyonu olanların minimal nüks riski vardır. Sadece minimal damar invazyonu olan tümörlerde ise düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır (30). Minimal invaziv foliküler karsinomun prognozu mükemmeldir, tam tedavi oranı %95'in üzerindedir. En sık metastatik bölgeler; akciğer ve özellikle kemiktir (femur, pelvis, sternum ve kafatası) (54).

Tiroid patolojistlerinin bir grubu bazı durumlar için şu terminolojinin kullanılması gerektiğini söylemektedirler

Kesin kapsüler invazyonu olan tümörler için: Foliküler Karsinom

Şüpheli kapsüler ve /veya vasküler invazyon gösteren tümörler için eğer papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler yok ise malign potansiyeli bilinmeyen foliküler tümör terimi önerilmiştir Eğer nükleer değişiklikler kesin değil ise malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiyel tümör terimi önerilmiştir

2-) Yaygın İnvaziv Tip: Bu tip de makroskopik olarak çevre dokuya invazyon ve sıklıkla tümör çevresi kapsül zayıflığı vardır. Mikroskopik olarak; foliküller yanı sıra solid alanlar ve trabeküler dizilim görülebilir. Tümör yüksek mitotik oran, nükleer anaplazi ve nekroz gibi malignite kriterlerini de içerebilir. Uzak metastaz görülme oranı %80, mortalite oranı %20 olan foliküler karsinomlarda en sık metastazlar akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (2,4,6,54). Foliküler karsinomların bu tipi klasik olarak şematize edildiğinde; (4)

-Kapsüllü

-Sadece kapsül invazyonu içeren

-<4 damar invazyonu içeren

->4 yaygın damar invazyonu içeren

-Yaygın invaziv Damar invazyonu prognostik açıdan önemli olduğundan; tutulan damar sayısı raporlarda belirtilmelidir.

2.10.2.2.Foliküler Karsinomun Varyantları

1-) Onkositik Varyant(Hürtle Hücreli Karsinom): Onkositik foliküler karsinom tamamen veya %75'den fazla onkositik hücre içeren folikül epitel hücrelerinden köken alan malign tümördür (1,56). Oksifil veya Hurthle hücreli karsinom olarak da adlandırılır. Bu varyant tüm tiroid tümörlerinin %3-4'ünü oluşturur. Ortalama tanı yaşı 61 olup K/E oranı 6,5/3,5'dir. Olgular sıklıkla ağrısız nodül ile başvurur. Klasik foliküler karsinomda lenf nodu metastazı %5'in altında iken onkositik varyantta yaklaşık %30'dur (1,54). Kesit yüzeyleri turuncu kahverengi görünümündedir. Minimal invaziv olanlar, minimal invaziv foliküler karsinomdan makroskopik olarak renk farklılığı dışında ayrılamaz. Yaygın invaziv tümörler düzensiz sınırlıdır ve keskin, düzgün sınırlı satellit nodül şeklinde olabilirler ki bu durum multinodüler görünüme neden olabilir (1). Mikroskopik olarak; onkositik foliküler karsinomlar, sitoplazmalarındaki mitokondri sayısındaki artışa bağlı olarak geniş, granular, asidofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu iyi gelişmiş folikül yapılarından solid veya trabeküler paternlere kadar değişik yapısal paternlerden meydana gelir (1,2,4,6,54). Bu lezyonlarda nükleer atipi, pleomorfizm, multinükleasyon, ve anizonükleoz

yaygındır (15). Onkositik foliküler karsinomlar, çapları ve invazyon dereceleri aynı olan diğer foliküler karsinoma göre daha agresif davranır (2). Literatürde bu lezyonlar hakkında farklı görüşler vardır. Bu lezyonları foliküler karsinomların bir varyantı olarak kabul edenler yanı sıra prognozlarının farklılığı nedeniyle hurthle hücreli lezyonlar olarak ayrı bir gruba dahil edenler de bulunmaktadır (1,2,6,30,54,56,).

2-) Berrak Hücreli Varyant: Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondri varlığı ile hücreler berraklaşır (30).

2.10.3 Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri(MPBTT)

Son zamanlarda konvansiyonel histoloji bazı enkapsüle foliküler tiroid tümörlerinin benign yada malign sınıflamasında başarılı olamamaktadır. Çünkü bu lezyonların birbirine benzeyen histolojik özellikleri vardır. Bu zorluklar tümörlerinin sert adenomların yada diferansiye tiroid karsinomaların belirlenmesi ile ilgilidir Bu amaçla çeşitli immnohistokimyasal belirleyiciler kullanılmakla birlikte hiçbirisi %100 sensivite ve spesifite göstermemektedir(12,62).

Klinisyenler bu zorlukları göz önünde bulundurarak birkaç terminolojiyi yetersiz agresif cerrahi yada yeterli agresif cerrahi yapmamak durumlarından kaçınmak için kullanmışlardır ve genel terminoloji olarak Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri terimi son olarak önerilmiştir.(4,12)

Şüpheli kapsüler ve /veya vasküler invazyon gösteren tümörler için eğer papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler yok ise malign potansiyeli bilinmeyen foliküler tümör terimi önerilmiştir Eğer nükleer değişiklikler kesin değil ise malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör terimi önerilmiştir.(4,12)

MPBTT sıklığını ve prognozunu belirlemedeki zorluk bu durumun yeni tanımlanması, uluslar arası klasifikasyon olmaması ve patologlar tarafından benimsenmemesinden kaynaklanmaktadır. Ancak en son yayınlanan DSÖ basımında MPBTT terimini açık olarak belirtilmektedir. Cerrahi patolojide bu

lezyonların immünohistokimyasal ve somatik mutasyon yolu ile genotip keşfi henüz rutin çalışmalarda yaygın şekilde benimsenmemiştir.(12)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın planlanması esnasında 2000 ile 2010 yılları arasında tanı almış tiroid malignite tanısı almış olan hastalar CUTF Patoloji Anabilim dalı arşivinden retrospektif olarak tarandı. Bu yıllar arasında tanı almış 11 adet hürtle hücreli karsinom ve foliküler karsinom, 21 adet malign potansiyeli bilinmeyen tiroid karsinom, 27 adet papiller mikrokarsinom, 31 adet papiller vakası çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların patoloji preparatlarına CUTF Patoloji AD arşivinden ulaşılarak önce uygun blokların seçimi açısından değerlendirildi. Yine CUTF Patoloji AD arşivinden bu vakaların parafin loklarına ulaşılarak yeni kesitler yapıp uygun immunohistokimyasal boyama yöntemleri kullanılarak (avidin – biotin – peroksidaz yöntemi) belirlenen immünohistokimyasal boyalarla boyandı.

Preparatları değerlendirilen hastaların dosyalarına ve kendilerine ulaşılarak makroskobik kapsül penetrasyonu, makroskobik yumuşak doku penetrasyonu, tümör tipi, tümör grade i, anjiolenfatik invazyon, mikroskobik kapsül invazyonu, mikroskobik çere doku invazyonu, multifokalite, tiroid dışı tümör dokusu, uzak metastaz, lenf nodu tutulumu, radyoaktif iyot tedavisi, remisyon /rekrens, parametreleri saptanarak elde edilen veriler doğrultusunda prognostik skorlama sistemlerine göre vakaların prognostik skorları hesaplandı. İmünoaktiviteyi değerlendirmede Hermann Brustman tarafından tarif edilen ve ovarian seröz tümör heterojen antibady ekspresyonu kaydetmede kullanılan skorlama methodu uygulandı. P16 ve P53 antikorlarının değerlendirilmesinde nükleer pozitif boyanma, EGFR antikor değerlendirilmesinde membranöz ve sitoplazmik pozitif boyanma esas alınmış iken FHIT antikorunun değerlendirilmesinde sitoplazmik pozitif boyanma esas alınmıştır. FHIT antikoru için pozitif kontrol olarak meme dokusu, EGFR antikoru için akciğer ve deri yassı hücreli karsinom, P16 antikoru için serviks karsinomu ve over seröz papiller karsinom, P53 antikoru için mide adenokarsinom olguları pozitif kontrol olarak seçilmiştir. Pozitif hücre sayısına göre boyanma semikantatif şekilde değerlendirildi. %0 (0), <%10 (1), %10 - %50 (2) %51 – %80 (3), >%80 (4). Boyanmanın şiddeti zayıf (1+), ılımlı (2+), güçlü (3+) şeklinde skorlandı. Her vaka için her iki parametrenin değerleri (pozitif

hücre yüzdesi ve predominant boyanma şiddeti) 0 dan 12 ye kadar skorlanıp olasılıklar neticelendirildi.

Bu çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde veriler SPSS (ver:14.0) programına yüklendi. Kruskal Wallis testi, Tukey testi ve koralasyon analizi kullanıldı. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 90 hasta dahil edildi Bu hastaların 73'ü (%81.1) kadın, 17(%18.9) si erkekti. Ortanca yaş 50 (17-76) idi. Ortalama takip süresi 43 aydı (6-132 ay). Gruplar 27'si(%30,0) papiller mikro karsinom, 31'i(%34,4) papiller karsinom, 11'i (%12.2) foliküler ve hürtle hücreli karsinom ve 21'i(%23.3) malign potansiyeli bilinmeyen tiroid tümör tanısı almış hastalardan oluşturuldu.

Papiller mikrokarsinom vakarlarının 23'ü (%85.2) kadın, 4'ü (%14.8) erkekti. Papiller karsinom vakalarının 24'ü (%77.4) kadın, 7'si (%22.6) erkek, Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom vakalarının 3'ü (%27.3) erkek, 8'i (%72.7) kadın, MPBTT vakarlarını 3'ü (%14.3) erkek 18'i (%85.7) kadındı.

Tablo 4.1:Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı:

			Cins		Toplam
			Erkek	Kadın	
gruplar	papiller mikro karsinom	S	4	23	27
		%	14,8%	85,2%	100,0%
	Papiller	S	7	24	31
		%	22,6%	77,4%	100,0%
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	S	3	8	11
		%	27,3%	72,7%	100,0%
	MPBTT	S	3	18	21
		%	14,3%	85,7%	100,0%
Toplam		S	17	73	90
		%	18,9%	81,1%	100,0%

Grupların TNM evreleme sistemine göre dağılımında papiller mikrokarsinom hastalarının 26' sısı stage 1, 1 tanesi stage 4 olarak tesbit edildi. Papiller karsinom vakaların 13'ü stage 1, 12' si stage 2 1'i stage 3 5'i stage 4

olarak tesbit edildi. Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom vakalarının 7'si stage 1, 1'i stage 2, 3'ü stage 3 olarak tesbit edildi. MPBTT vakalarının 16'sı stage 15'i stage 2 olarak tesbit edildi.

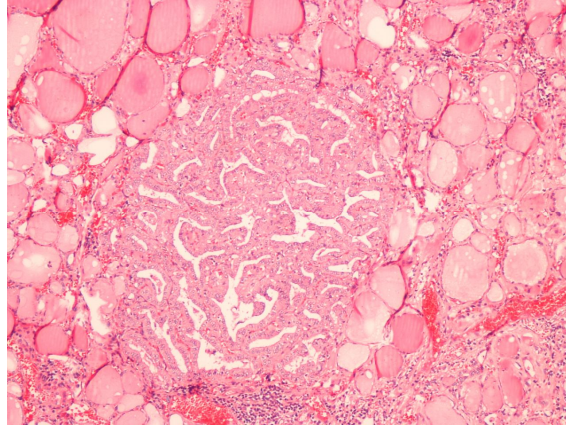
Tablo 4.2: Grupların TNM evreleme sistemine göre dağılımı

		TNM				Toplam
		stage 1	stage 2	stage 3	stage 4	
gruplar	papiller mikro karsinom	26	0	0	1	27
	Papiller karsinom	13	12	1	5	31
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	7	1	3	0	11
	MPBTT	16	5	0	0	21
	Toplam	62	18	4	6	90

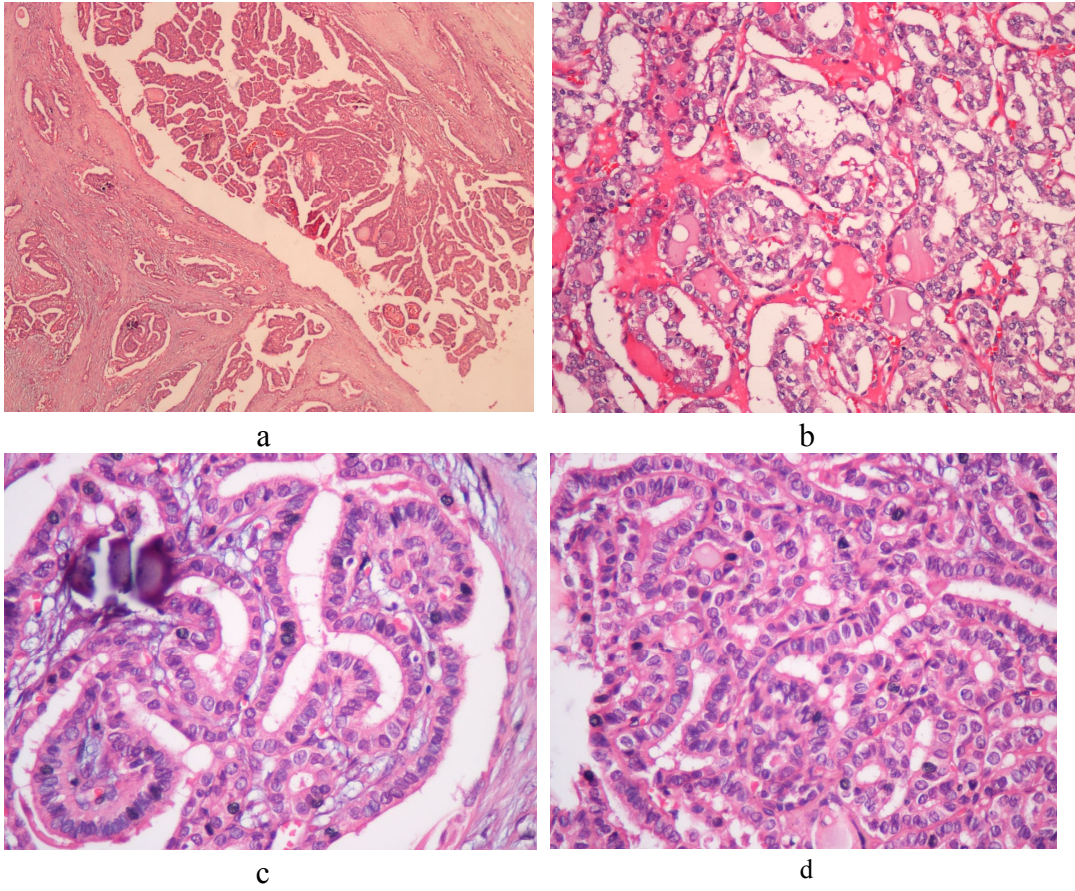
Grupların MACİS skorlama sistemine göre dağılımına bakıldığında papiller mikrokarsinom (resim 4.1) vakalarının 17'sinin skoru 6'dan düşük, 5'inin skoru 6 ile 6,99 arasında, 3'ünün skoru 7 ile 7.99 arasında, 2'sinin skoru 8'den yüksek olarak bulundu. Papiller karsinom (resim 4.2) vakalarının 20'sinin skoru 6 dan düşük, 3'ünün skoru 6 ile 6,99 arasında, 3'ünün skoru 7 ile 7.99 arasında, 5'inin skoru 8 den yüksek olarak bulundu. Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom vakalarının 7'sinin skoru 6 dan düşük, 4'ünün skoru 6 ile 6,99 arasında bulundu. MPBTT vakalarının 20'sinin skoru 6 dan düşük, 1'inin skoru 6 ile 6,99 arasında bulundu. MPBTT (resim 4.3) vakalarının 21 i de düşük risk grubunda yer aldı.

Tablo 4.3: Grupların MACİS prognostik sistemine göre dağılımı

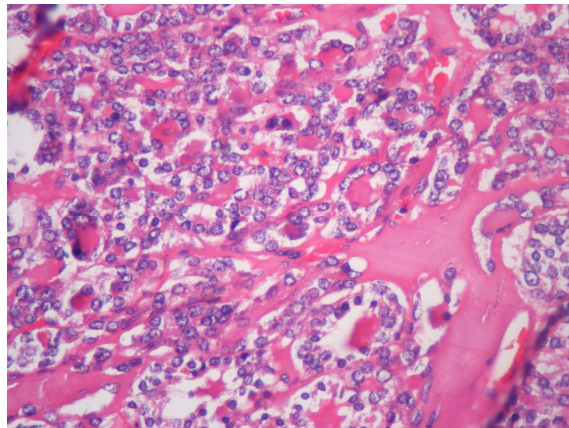
		MACİS				Toplam
		<6 yaşam %99	6-6.99 yaşam %89	7-7.99 yaşam %56	>8 yaşam %24	
gruplar	papille mikro karsinom	17	5	3	2	27
	Papiller	20	3	3	5	31
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	7	4	0	0	11
	MPBTT	20	1	0	0	21
Toplam		64	13	6	7	90



Resim 4.1: Papiller Mikrokarsinom (HE; x10)



Resim 4.2: **a:** Klasik varyant tiroid papiller karsinom (HE; x4) **b:** Foliküler varyant tiroid papiller karsinom (HE; x20) **c:** Tiroid papiller karsinomda psammom kalsifikasyon (HE; x40) **d:** Tiroid papiller karsinomda nükleer berraklaşma, nükleer çentiklenme, nükleer uzama ve nükleer kalabalıklaşma (HE; x40)



Resim 4.3: MPBTT de nükleer berraklaşma ve fokal nükleer çentiklenme bulguları (HE; x40)

Grupların AMES skorlama sistemine göre dağılımı: Papiller mikrokarsinomlu 23'ü düşük risk grubunda iken, 4'ü yüksek risk grubunda yer aldı. Papiller karsinomlu vakarın 22'si düşük risk grubunda iken, 9'u yüksek risk grubunda yer aldı. Papiller mikrokarsinomlu vakarın 23'ü düşük risk grubunda iken, 4'ü yüksek risk grubunda yer aldı. Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom vakalarının 7'si düşük risk grubunda iken, 4'ü yüksek risk grubunda yer aldı.

Tablo 4.4: Grupların AMES skorlama sistemine göre dağılımı

		AMES		Toplam
		düşük risk yaşam% 99	yüksek risk yaşam% 61	
gruplar	papille mikro karsinom	23	4	27
	Papiller karsinom	22	9	31
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	7	4	11
	MPBTT	21	0	21
Total		73	17	90

Tablo 4.5: Grupların AGES skora göre dağılımı

		AGES				Toplam
		<3 yaşam %99	4-4.99 yaşam %80	5-5.99 yaşam %67	>6 yaşam %13	
Gruplar	papiller mikro karsinom	25	0	0	2	27
	Papiller karsinom	23	3	1	4	31
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	10	1	0	0	11
	MPBTT	21	0	0	0	21
Toplam		79	4	1	6	90

Grupların AGES skora göre dağılımı: Papiller mikrokarsinom vakalarının 25'inin skoru 3'ten küçük, 2'sinin skoru 6 dan büyük olarak tesbit edildi. Papiller karsinom vakalarının 23'ünün skoru 3'ten küçük, 3'ünün skoru 4 ile 4.99 arası, 1'inin skoru 5 ile 5.99 arası, 4'ünün skoru 6 dan büyük olarak tesbit edildi. Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom vakalarının 10'unun skoru 3 ten düşük, 1'inin skoru 4 ile 4.99 arasında tesbit edildi. MPBTT vakalarının hepsinin skoru 3'ten düşük olarak tesbit edildi.

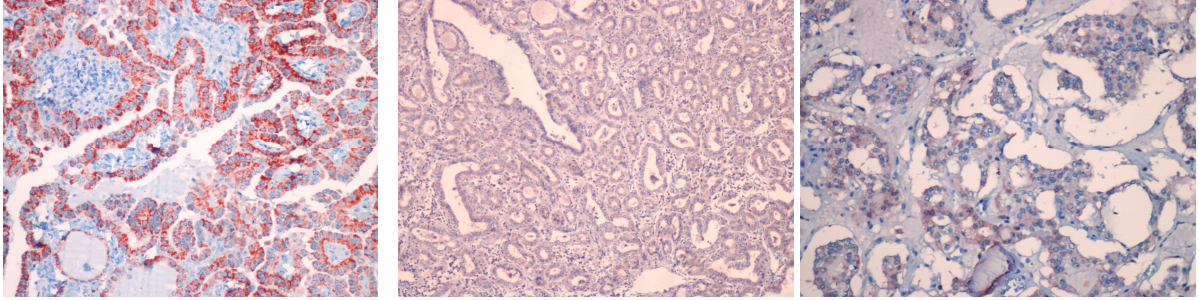
Tablo 4.6: Gruplara ait MACİS ve AGES skorlama sistemleri ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 değerleri arasındaki ilişkiler

		n	Ortalama	Standart sapma	Sonuç
MACİS	papiller mikro karsinom	27	4,7904	1,30517	KW=16.47 P=0.001*
	Papiller karsinom	31	6,1671	2,39206	
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	5,3664	,91439	
	MPBTT	21	4,3062	,76976	
AGES	papiller mikro karsinom	27	2,6533	1,60211	KW=12.89 P=0.005*
	Papiller karsinom	31	3,4929	2,51757	
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	3,2136	1,06201	
	MPBTT	21	1,6267	1,35258	
FHIT	Toplam	90	2,7714	1,98572	KW=9.29 P=0.026*
	papiller mikro karsinom	27	7,1111	3,99358	
	Papiller karsinom	31	6,4516	4,34234	
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	8,1818	3,51620	
EGFR	MPBTT	21	4,0000	4,19524	KW=12.74 P=0.005*
	Toplam	90	6,2889	4,27232	
	papiller mikro karsinom	27	6,4074	4,33465	
	Papiller karsinom	31	6,3226	4,51949	
p16	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	3,4545	3,93354	KW=5.80 P=0.122
	MPBTT	21	2,7143	3,37850	
	Toplam	90	5,1556	4,40355	
	papille mikro karsinom	27	1,5185	2,76476	
p53	Papiller karsinom	31	,6452	2,55014	KW=3.47 P=0.324
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	1,0000	2,48998	
	MPBTT	21	1,1429	2,63222	
	Toplam	90	1,0667	2,60854	
p53	papiller mikro karsinom	27	,4444	1,36814	*P<0.05önemli
	Papiller karsinom	31	,2258	,88354	
	Foliküler + hürtle hücreli karsinom	11	,0000	,00000	
	MPBTT	21	,0000	,00000	
p53	Toplam	90	,2111	,91792	

Gruplara ait MACİS skorlama sistemine göre ölçümler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında papiller mikrokarsinom ile papiller karsinom arasındaki farklılık, papiller ile MPBTT arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

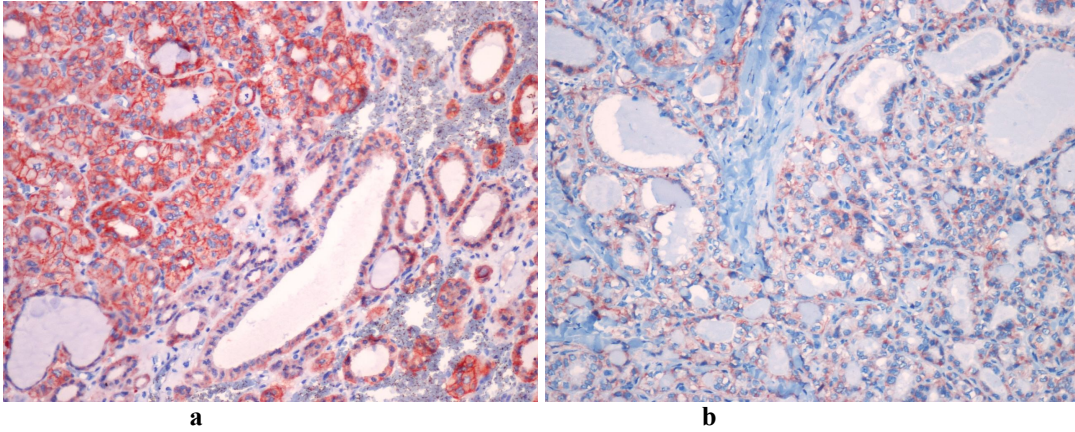
Gruplara ait AGES skorlama sistemine göre ölçümler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Gruplara ait ikişerli değerler karşılaştırıldığında papiller ile MPBTT arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

Gruplara ait FHIT değerlerine göre ölçümler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$)(resim 4.4). Gruplara ait ikişerli değerler karşılaştırıldığında papiller ile MPBTT arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$), diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.



Resim 4.4: **a:** Klasik papiller karsinomda skor 12 olarak değerlendirilen FHIT antikor pozitifliği (ABP; x20), **b:** Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda FHIT negatifliği (ABP; x 10), **c:** Foliküler varyant tiroid papiller karsinomda skor 1 olarak değerlendirilmiş FHIT pozitifliği (ABP;x20)

Gruplara ait EGFR değerlerine göre ölçümler karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$)(resim 4.5). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında papiller mikrokarsinom ile papiller karsinom arasındaki farklılık, papiller ile MPBTT arasındaki farklılık önemli bulunurken ($p<0.05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.



Resim 4.5: **a:** Tiroid papiller karsinomda membranöz boyanma gösteren skor 12 EGFR pozitifliği ve negatif boyanmış normal tiroid folikülleri (ABP;x20), **b:** Foliküler varyant tiroid papiller karsinom olgusunda skor 4 EGFR pozitifliği (ABP;x20)

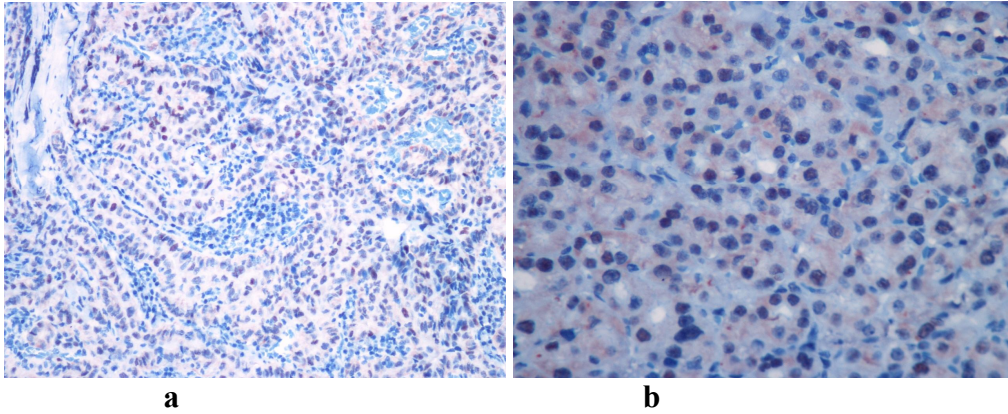
Gruplara ait P16 ve P53 değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.7: MACİS ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 arasındaki korelasyon katsayıları

	FHIT	EGFR	P16	P53
Papiller mikrokarsinom	$r = -0.33$ $p = 0.084$	$r = -0.14$ $p = 0.470$	$r = -0.26$ $p = 0.189$	$r = 0.05$ $p = 0.785$
Papiller karsinom	$r = -0.11$ $p = 0.541$	$r = -0.12$ $p = 0.523$	$r = -0.04$ $p = 0.821$	$r = 0.44$ $p = 0.012^*$
Foliküler ve hürtle hücreli karsinom	$r = -0.22$ $p = 0.506$	$r = -0.41$ $p = 0.209$	$r = -0.46$ $p = 0.147$	-----
MPBTT	$r = 0.11$ $p = 0.616$	$r = 0.45$ $p = 0.041^*$	$r = -0.09$ $p = 0.687$	-----

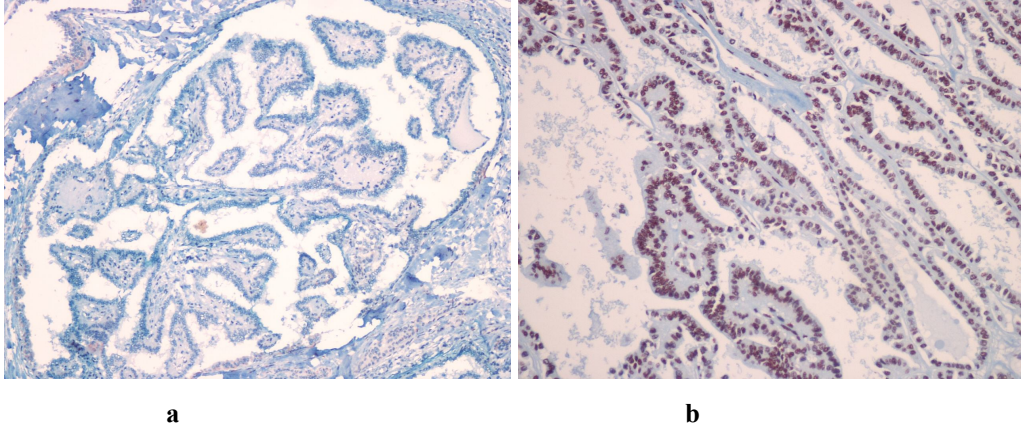
MACİS ile FHIT EGFR P16 P53 arasındaki korelasyon:

Papiller mikrokarsinom grubunda MACİS ile EGFR FHIT P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. MACİS ile P53 arasında pozitif yönlü bir ilişki katsayısı bulunmuştur (resim 4.6). Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$). Ayrıca bir ilişki ölçütü olarak bu katsayılar küçüktür.



Resim 4.6: **a**: Tiroid papiller karsinom olgusunda skor 3 P53 pozitifliği (ABP; x 40) **b**: Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda skor 6 P53 pozitifliği (ABP; x40)

Papiller karsinom grubunda MACİS ile FHIT EGFR P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur(resim 7). Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$). MACİS ile P53 arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur($r=0.44$). Buna göre MACİS değeri arttığında P53 değeri artmaktadır. Bu ilişki katsayısı önemli olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır.



Resim 4.7: **a**: Tiroid papiller mikrokarsinom olgusunda P16 negatifliği (ABP; x 10), **b**: Tiroid papiller karsinom olgusunda skor 12 P16 pozitifliği (ABP; x40)

Foliküler ve hürtle hücreli karsinom grubunda MACİS ile FHIT EGFR P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$).

MPBTT grubunda MACİS ile FHIT arasında pozitif yönlü MACİS ile P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir ($p>0.05$). MACİS ile EGFR arasında pozitif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur ($r=0.45$). Buna göre MACİS arttığında EGFR değeri artmaktadır. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen bir ilişki ölçütü olarak zayıftır.

Tablo 4.8: AGES ile FHIT, EGFR, P16 VE P53 arasındaki korelasyon katsayıları

	FHIT	EGFR	P16	P53
Papiller mikrokarsinom	r = -0.28 p = 0.148	r = -0.20 p = 0.305	r = -0.03 p = 0.860	r = 0.22 p = 0.259
Papiller karsinom	r = - 0.21 p =0.248	r = -0.09 p = 0.618	r = - 0.12 p = 0.496	r = 0.33 p = 0.066
Foliküler ve hürtle hücreli karsinom	r = 0.42 p =0.193	r = 0.01 p = 0.966	r = - 0.46 p =0.151	-----
MPBTT	r = - 0.19 p =0.387	r = 0.10 p = 0.638	r = - 0.05 p = 0.822	-----

Papiller mikrokarsinom grubunda AGES ile EGFR FHIT P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. AGES ile P53 arasında pozitif yönlü bir ilişki katsayısı bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$).

Papiller karsinom grubunda AGES ile FHIT EGFR P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları AGES ile P53 arasında pozitif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$)

Foliküler ve Hürtle hücreli karsinom grubunda AGES ile FHIT, EGFR arasında pozitif yönlü ilişki katsayıları, AGES ile P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$).

MPBTT grubunda AGES ile FHIT, P16 arasında negatif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. AGES ile EGFR arasında pozitif yönlü ilişki katsayıları bulunmuştur. Bulunan bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir($p>0.05$).

5.TARTIŞMA

Tiroid kanserleri enyaygın endokrin sistem tümörleridir ve gelişmiş ülkelerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık. %1'ini oluşturur(1,2,3). Tiroid tümörlerinin %95'i folikül epitel hücresi kökenlidir. Klinik olarak görülen tiroid tümörlerinin çoğu tiroidin primer ve epitelyal tümörleridir (4). Tiroidin epitelyal tümörleri folikül epitel hücre, C hücre, foliküler ve C hücre diferansiyasyonu olmak üzere 3 gruba ayrılır (4). Bu grup tümörler içinde en sık rastlanılanı folikül epitelinden gelişen karsinomlarıdır (20). Tiroidin folikül hücresi kökenli karsinomlarında morfolojik fenotip, klinik davranış ve genotipik yönden belirgin farklılıklar bulunmaktadır (20).

Tiroidin folikül epitel hücrelerinden köken alan ve en sık görülen tümörü papiller karsinomdur. Tanı konulduğunda ortalama yaş 20-40 tır. Olguların %5-10'unda baş-boyun bölgesine başka bir nedenle uygulanan radyasyon maruziyeti nedeniyle normal tiroid dokusunda oluşan genetik değişiklik sonucu gelişir (54).

Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük çaptaki papiller karsinomları papiller mikrokarsinom olarak adlandırılır (1,27,30). Otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (1,30,58).

Foliküler karsinom; folikül hücresi tipinde diferansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen invaziv tiroid karsinomlarıdır (1,2,6,30). Tüm tiroid tümörlerinin %10-15 ini içermekle birlikte diyetteki iyot içeriğinin yeterliliği bu tümörün görülme oranını düşürmüştür (1,2,6,30,57). Diyetle iyot alımındaki eksiklik nodüler guatr gelişimine de yol açtığından, bazı olgularda nodüler guatrın tümör gelişimine predispoze olduğu düşünülmektedir (26,27). Genellikle 5. dekatta ve kadınlarda daha sık görülür (1,26,30).

Tiroid patolojistlerinin bir grubu bazı durumlar için şu terminolojinin kullanılması gerektiğini söylemektedirler

- Kesin kapsüler invazyonu olan tümörler için: Foliküler Karsinom
- Şüpheli kapsüler ve /veya vasküler invazyon gösteren tümörler için eğer papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler yok ise malign

potansiyeli bilinmeyen foliküler tümör terimi önerilmiştir. Eğer nükleer değişiklikler kesin değil ise malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör terimi önerilmiştir (4,12,71,72)

Onkositik foliküler karsinom tamamen veya %75'den fazla onkositik hücre içeren folikül epitel hücrelerinden köken alan malign tümördür (1,56). Oksifil veya Hurthle hücreli karsinom olarak da adlandırılır. Bu varyant tüm tiroid tümörlerinin %3-4'ünü oluşturur. Ortalama tanı yaşı 61 olup K/E oranı 6,5/3,5'dir. Literatürde bu lezyonlar hakkında farklı görüşler vardır. Bu lezyonları foliküler karsinomların bir varyantı olarak kabul edenler yanı sıra prognozlarının farklılığı nedeniyle hurthle hücreli lezyonlar olarak ayrı bir gruba dahil edenler de bulunmaktadır (1,2,6,30,54,56).

Her ne kadar günümüzde tiroidin diferansiye karsinomlarında morfolojik özellikler esas alınmakta ise de özellikle son zamanlarda konvansiyonel histoloji bazı enkapsüle foliküler tiroid tümörlerinin benign yada malign sınıflamasında başarılı olamamaktadır. Çünkü bu lezyonların birbirine benzeyen histolojik özellikleri vardır. Bu zorluklar tümörlerinin sert adenomların yada diferansiye tiroid karsinomaların belirlenmesi ile ilgilidir. Bu amaçla çeşitli immnohistokimyasal belirleyiciler kullanılmakla birlikte hiçbirisi %100 sensivite ve spesifite göstermemektedir (4,12,72).

Klinisyenler bu zorlukları göz önünde bulundurarak birkaç terminolojiyi yetersiz agresif cerrahi yada yeterli agresif cerrahi yapmamak durumlarından kaçınmak için kullanmışlardır ve genel terminoloji olarak Malign Potansiyeli Bilinmeyen Tiroid Tümörleri terimi son olarak önerilmiştir (12).

MPBTT sıklığını ve prognozunu belirlemedeki zorluk, bu durumun yeni tanımlanması, uluslar arası klasifikasyon olmaması ve patologlar tarafından benimsenmemesinden kaynaklanmaktadır(12). Ancak en son yayınlanan DSÖ basımında MPBTT terimini açık olarak belirtilmektedir(71). Cerrahi patolojide bu lezyonların immünohistokimyasal ve somatik mutasyon yolu ile genotip keşfi henüz rutin çalışmalarda yaygın şekilde benimsenmemiştir. Böyle borderline foliküler lezyonların diaagnoz ve prognozu için günümüzde başarılı çalışmalar

yapılmamıştır(12).

Günümüzde DTK'lı hastaların nüks ve ölüm risklerinin önceden belirlenebilmesi için çeşitli prognostik sistemler tanımlanmıştır. En sık kullanılan prognostik sistemler AMES (38,64), AGES (39,64), MACIS (40,64), ve TNM'dir (41,42,64). Kullanılan bu prognostik faktörler ile hastaların uzun dönem prognozları hakkında doğru tahminler oluşturulabilmektedir. Ancak bu prognostik faktörlerin klinik uygulamalarında hastaların gerçek klinik prezentasyonları, erken tanı ve tedavi sonuçlarının kestirimi konusunda yeterli katkı sağlayamadıkları için eksikleri vardır. TNM evreleme sistemini ve prognostik skorlama sistemlerinin kullanılması ile birbirinden bağımsız prognostik varyasyonların daha iyi anlaşılması hasta takip ve tedavisine olumlu katkılar sağlayacaktır(64).

Biz bu çalışmada Malign potansiyeli bilinmeyen tiroid tümörleri ve Diferansiye tiroid karsinomalarının immünohistokimyasal belirleyiciler ile prognostik faktörler arasındaki ilişkisinin ortaya konmasını amaçladık. Bu şekilde gerek hastaların takip ve tedavisine gerekse de tiroid hastalıkları ile ilgilenen klinisyen ve temel tıp bilimlerindeki hekimlere bu tümörün genезisi ile ilgili yeni bakış açıları kazandırmayı amaçladık. Bu kapsamda Malign potansiyeli bilinmeyen tiroid tümörleri terimi (MPB iyi diferansiye tümör / MPB foliküler tiroid tümörü) foliküler paternli tiroid tümörlerinin kesin malign yada benign olarak değerlendirilemediği subgrub olarak tanımlandığı da göz önüne alınarak ve yine bu tümörlerin sıklığı diagnostik benzerlikleri immünohistokimyasal ve moleküler genetik profilinin henüz yeterli düzeyde ortaya konamadığından konunun araştırılması gerektiğini düşündük.

FHIT tümör süpresör gen olarak varsayılır ve nükleotid bağlayan proteinlerden histidin triad süperfamilyasının üyesidir. FHIT kaybı karsinogeneziste en sık görülen olaydır. Yapılan çalışmalara protomer bölgedeki metilasyonun FHIT inaktivasyonunda kilit rol oynayabileceği bununda diferansiye tiroid kanserlerinde karsinogenezde ve progresyonda öncü bir rol oynadığı vurgulanmaktadır(81). Çeşitli çalışmalarda FHIT geni inaktivasyonu hem malign hem benign tiroid lezyonlarında sıkça görülmekte olup, tiroid karsinogenezinde erken dönemde gelişen bir olayla ilişkili olduğu öngörülmektedir. Hueber ve

Croce'ye göre FHIT ekspresyon kaybı birçok kanserde görülebilir, ekspresyon artışı kanser hücre büyümesini süprese eder ve apoptozisi uyarır(80). Paveli'c ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada P53 ve aberan FHIT mRNA ürünlerinin malign türler (papiller, foliküler, medüller, anaplastik karsinom) ve bunların uzak metastazlarında yüksek insidansla bulunmuştur(81). P53 ve aberan FHIT geninin birlikte bulunması tiroid kanserlerinin kötü huylu tiplerinin gelişiminde rol oynayabilir ve bu tümörlerin prognostik belirteçleri olarak kullanılabilir (81).Tiroid kanserlerinde FHIT in İHK da pozitif olması ve yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olabileceği yukarıdaki çalışmada belirtilmekte ancak son yıllarda daha yeni kullanılmaya başlanan MPBTT için bu parametreye daha önce bakılmamıştır. Yukardaki çalışmada anlaşılacağı gibi MPBTT grubunda FHIT nin pozitif bulunması (% 61.9) bu tümörün malign olabileceğini düşündürmektedir. Ancak papiller karsinom kadar pozitif olmaması belki papiller karsinoma göre daha az agresif ve daha iyi prognozlu olabileceğini akla getirir. Vaka sayılarının az olması ve tiroid kanserlerinde sağ kalımın 30 lu yıllarla ölçülmesi bu hastaların prognoz tayinlerini güçleştirmektedir. Bu nedenle prognozu tayinde kullanılan evreleme yöntemlerini kullandığımızda evrelerle FHIT pozitifliği arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmekle birlikte vaka sayısından dolayı istatistik anlamlılığa ulaşamamıştır.

P53 önemli bir tümör süpresör genidir ve multipl stres sinyallerini bütünlere hücrenin hedef gen serilerine karşı DNA hasarını düzenler. P53 tümör baskılayıcı genindeki mutasyon belirmesi diferansiye tiroid karsinomlarından daha çok anaplastik tiroid karsinomunda görülür ki bu da tümörün progresyonu ile korelasyon gösterir (27–29,81). P53inaktivasyonu insan kanserlerinde sık (%50) görülen mutasyon olmasına rağmen tiroid kanserlerinde sadece %10 unda ve daha çok kötü diferansiye ve agresif histotiplerinde görülür. Ayrıca P53 ve EGFR ekspresyonunda artma papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazı ile korele olduğu gösterilmiştir (29). Bizim çalışmamızda 5 vakamızda P53 pozitifliği tesbit edilmiştir. Bu hastaların üçü papiller mikrokarsinom ikisi papiller karsinom grubunda yer almaktaydı. AMES prognostik skorlama sistemine göre baktığımızda üçünün yüksek risk grubunda olduğu ikisinin düşük risk grubunda

olduğu, TNM sınıflamasına göre baktığımızda üçünün stage 1, birinin stage 2, birinde stage 4, olduğu görülmüştür. Stage 4 olan vakamız beyin metastazı nedeniyle ex olmuştur. Buna göre P53 ün pozitifliği olan vakalarda metastaz açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğini ve kötü prognostik bir parametre olarak tiroid patolojilerinde rutin panelde kullanılarak prognoz hakkında öngörüler oluşturulurken kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Paveli’c ve arkadaşlarının belirttiği gibi FHIT ve P53 ün birlikte pozitif olduğu hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır Bizim ex olan hastamızda böyle bir hastaydı Diğer 4 P53 yüksek olan hastada da yakın metastaz açısından yakın takip gerekliliğini akla getirmektedir. MPBTT tümörlerin hiç birisinde P53 pozitifliği bulunmamıştır.

EGFR aktivasyonu, gen ekspresyonunu aktive eden, hücre siklusunun progresyonunu ve diferansiyasyonunu sağlayan hücre sel cevabın indüklenmesine yol açan sinyal kaskadını başlatır. Sinyal yolağının aberran aktivasyonunun, artmış hücre sel proliferasyon, apoptozisin engellenmesi, tümör hücre invazyonu ve metastaz gibi pek çok tümörojenik olaya katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Artmış EGFR ekspresyonu ile tümörögenesis arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda tek başına EGFR düzeylerinin değişimi bile kanser gelişimini indüklemek için yeterli olabilmektedir. Deri, oral kavite, özofagus ve akciğerin skuamoz hücre li karsinomlarını da içeren çeşitli insan tümör hücre hatlarında artmış EGFR düzeyleri gösterilmiştir. Yine meme, mesane, serviks, renal, over, akciğer ve çeşitli skuamoz hücre li karsinomlarda da artmış EGFR ekspresyonu saptanmıştır. EGFR’ nin ekspresyonunun artması undiferansiye tiroid karsinomlarının %40 ında görüldüğu rapor edilmiştir. Yine Japonyada yapılan bir çalışmada EGFR’ nin ekspresyon artışı undiferansiye tiroid karsinom dokularında %70 oranında görüldüğu ve EGFR’ye bağlı tirozin fosforilasyonunun çalışmada kullanılan diğer büyüme faktör reseptörlerine göre undiferansiye tiroid karsinomlarında hücre proliferasyonunda en güçlü ekliye sahip olduğu gösterilmiştir(75). 2007 de yayınlanan bir çalışmada EGFR nin anaplastik tiroid karsinomlarında kötü prognostik faktör olarak gösterilmesi(79) ve çalışmamızda MPBTT grubunda prognostik faktörlerle EGFR

karşılaştırıldığında pozitif yönlü bir ilişki bulunması, bu tümörlerin tümörögenезisin ilerleyen safhalarında agresif seyirli bir tümöre transforme olabileceğini düşündürmüştür. Bu bağlamda MPBTT tanısı almış vakalarda EGFR ekspresyonunun prognostik değerinin olduğuna inanılmaktadır.

P16 mutasyonuna bağlı bu genin inaktivasyonu benign tiroid adenomlarında ya da erken dönem tiroid tümörlerinde rol oynamamaktadır. Yapılan bir çalışmada P16 ve FHIT' ta ekspresyon kaybı ve malign diferansiasyon gösteren tiroid tümörlerinde FHIT ve P16 nın negatif koralasyon gösterdiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada tiroid karsinom ve adenom arasındaki farklılaşma için en yüksek potansiyeli P16 göstermiştir. Bu çalışmanın sonucunda HBME 1 in benign ya da malign diferansiasyon gösteren tiroid tümör tanısı için kullanışlı bir marker olduğu, P16 ile kombine edildiğinde diagnostik sensivite ve spesifiteyi artıracığı ileri sürülmüştür(76). Papiller tiroid kanserlerinde bulunan kodon 91 deki P16 mutasyonu somatik mutasyon olarak Elisei ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir. Benign tiroid adenomlarında P16 mutasyonunun olmaması bu genin inaktivasyonunun tümör genезisinin başlamasında ya da erken dönemde bir rolü olmadığını göstermektedir. Bazı tümör tiplerinde P16 farklılaşmış fenotipe doğru ilerleme yada metastatik yayılımda önemli olabilir ki 40 akciğer karsinomunun yer aldığı bir seride, primer tümörde P16 mutasyonu bulunmaz iken 6 metastazında P16 mutasyonu gösterilmiştir(77,78). Ancak analizler undiferansiye ve metastatik tiroid karsinomlarında tiroid karsinogenезisinin daha sonraki aşamalarında P16 mutasyonunun ayırıcı değeri olabileceğini gösterebilir(77). Çalışmamızda P16 antikorunun özellikle papiller karsinom odaklarında ekspresyon kaybı gösterirken çevre normal dokularda kuvvetli pozitif boyanması dikkati çekmiştir. Bu bulgular ile P53 yolağının tiroidin iyi diferansiye karsinomlarında erken dönemde tümör genезisinde önemli olmadığı, P16 ekspresyon kaybının özellikle mikroskobik düzeyde tanı zorluğu yaşanan olgularda tanıya yardımcı bulgu olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı.

Son yıllarda tiroidin enkapsüle foliküler lezyonlarının diagnozu ile ilgili birçok yayın yapılmış olmasına rağmen bu çalışmalardan çok azı MPBTT' ni

spesifik olarak ele almıştır(12,69,70) . Williams ve arkadaşlarının tanımladığı ve DSÖ yayınlarda klasifiye edilen bu grup hastalık ayrıntılı şekilde tanımlanmıştır. Birçok yayında tiroid patolojilerinin diağnozunda immünohistokimyasal gibi teknikler başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Ancak tek marker sensivite ve spesifite açısından suboptimal olmuştur. İki yada daha çok antibady kullanımı diağnostik süreç için daha efektiftir(12,71,72).

Hofman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPBTT'nin tiroid patolojilerinin %2.9 unu oluşturduğu ancak tiroid patolojileri ile ilgilenen deneyimli patologlar tarafından, tiroid patolojilerinin küçük bir fraksiyonunu oluşturan bu problemlili histolojik vakalara dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yine aynı çalışmada MPBTT' nin tümör boyutuna bağlı olmayan immünohistokimyasal profilinin olduğu gösterilmiştir. MPBTT gri zon lezyonlar olup spesifik küratif prosedürleri ve postoperatif takiplerinin yapılması gereken lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır(12).

Hofman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yardımcı yöntemlerin MPBTT için prognostik olmadığını vurgulamaktadır(12). Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre MACİS skoru ile EGFR nin pozitif koralasyonla artması, prognostik değerini olduğunu düşündürmektedir.

Bu bilgiler ışığında bu lezyonların gerçek agresifliklerini gösteren biomarkerlara ihtiyaç vardır. En az 20 yıllık uzun dönem sağkalımtakip dataları ile MPBTT'nin metastaz yapabilme yeteneği ya da iyi diferansiye tiroid karsinomlarını taklit eden benign tümörler olduğu konusunda önerilerde bulunulabilir (12).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Malign potansiyeli bilinmeyen tiroid tümörleri terimi (MPB iyi diferansiyeli tümör / MPB foliküler tiroid tümörü) foliküler paternli tiroid tümörlerinin kesin malign yada benign olarak değerlendirilemediği subgrub olarak tanımlandığı ve bu tümörlerin sıklığı, diagnostik benzerlikleri, prognozu, immünohistokimyasal ve moleküler genetik profilinin henüz yeterli düzeyde ortaya konmadığından konunun araştırılması gerektiğini düşünerek yaptığımız Malign potansiyeli bilinmeyen tiroid tümörleri ve Diferansiyeli tiroid tümörlerinde FHIT, P16, P53, EGFR ekspresyonları ve prognostik parametreler ile ilişkisi başlıklı çalışmamızda;

1 - MPBTT grubunda MACİS skoru arttığında EGFR değeri artmaktadır. Bu bağlamda MPBTT tanısı almış vakalarda EGFR ekspresyonunun prognostik değerinin olduğuna inanılmaktadır.

2 - Çalışmamızda sadece 5 olguda P53 ile pozitif boyanma tesbit edilmiştir Papiller karsinom grubunda MACİS skoru arttığında P53 değeri artmaktadır. Buna göre P53 ün pozitifliği olan vakalarda metastaz açısından daha yakın takip edilmesi gerektiğini ve kötü prognostik bir parametre olarak tiroid patolojilerinde rutin panelde kullanılarak prognoz hakkında öngörüler oluşturulurken kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

3 - Çalışmamızda P16 antikorunun özellikle papiller karsinom odaklarında ekspresyon kaybı gösterirken çevre normal dokularda kuvvetli pozitif boyanması dikkati çekmiştir. Bu bulgular ile P53 yolağının tiroidin iyi diferansiyeli karsinomlarında erken dönemde tümör genezisinde önemli olmadığı, P16 ekspresyon kaybının özellikle mikroskopik düzeyde tanı zorluğu yaşanan olgularda tanıya yardımcı bulgu olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı

Sonuç olarak MPBTT gri zon lezyonlar olup spesifik küratif prosedürleri ve postoperatif takiplerinin yapılması gereken lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamıza göre MPBTT inde EGFR antikoruyla boyanmanın zayıfta olsa prognostik bir ilişki olduğunun gösterilmesi, hastalar için en uygun tanı, tedavi protokolünü belirleyecek, hastaların yaşam kalitesini

artıracak ve tanı, tedavi ve uzun dönem takip maliyetlerinin azaltacak öngörüler oluşturulmasında anlamlı olabileceğini düşürmüştür. Ayrıca daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalara ve bu lezyonun gerçek agresifliklerini gösteren biomarkerlara ihtiyaç olduğu kanısınada varılmıştır. En az 20 yıllık uzun dönem sağkalımtakip dataları ile MPBTT ‘ nin metastaz yapabilme yeteneği yada iyi diferansiye tiroid karsinomlarını taklit eden benign tümörler olduğu konusunda önerilerde bulunulabilir

7. KAYNAKLAR

- 1- Ronald A.DeLellis, Ricardo V.Lloyd, Philipp U.Heitz, Charis Eng. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Tumors of the Thyroid and Parathyroid, IARC PressLyon, 2: 49-134, 2004.
- 2- Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. Atlas of Endocrin Pathology, W.B.Saunders Company; 8: 83-160, 1997.
- 3- Robert F. Gagel, Helmuth Goepfert, David L. Callender. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. Ca Cancer J Clin; 46: 261-283, 1996.
- 4- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: The CV Mosby Company, volume two: 515-594, 2004
- 5- Mark L. C. Khoo, Nigel J. P. Beasley, Shereen Ezzat, Jeremy L. Freeman, Sylvia L. Asa. Overexpression of Cyclin D1 and Underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(4): 1814–1818, 2002.
- 6- Paivi Siironen, Stig Nordling, Johanna Louhimo, Reijo Haapiainen, Caj Haglund. Immunohistochemical Expression of Bcl-2, Ki-67 and p21 in Patients with Papillary Thyroid Cancer. Tumor Biol ; 26: 50-56, 2005.
- 7- Baloch ZW, Livolsi VA, Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. Am J Clin Pathol 117:143– 150, 2002
- 8- Vasko VV, Gaudart J, Allasia C et al. Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. Eur J Endocrinol 151:779–786, 2004.
- 9- Rosai J (2005) Handling of thyroid follicular patterned lesions.Endocr Pathol 16:279–283, 2005

- 10- De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU (2004) Pathology and genetics: tumours and endocrine organs, 3rd edn. WHO, Geneva, 2004
- 11- Williams ED (2000) Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumours. *Int J Surg Pathol* 8:181–183, 2000
- 12- Hofman Véronique, Lassalle Sandra, Bonnetaud Christelle, Butori Catherine: Thyroid Tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility *Virchows Arch* (2009) 455:21–33
- 13- Yasuhiro Ito and Akira Miyauchi Prognostic factors and Therapeutic strategies for Differentiated carcinomas of the thyroid *Endocrine Journal*, 56 (2), 177-192, 2009.
- 14- Arja Jukkola, Risto Bloigu¹, Tapani Ebeling², Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications *Endocrine-Related Cancer*: 11, 571–579, 2004)
- 15 Prof. Dr.Mehmet Yıldırım, Prof Dr İmer Okar, Prof Dr Hakkı Dalçık. Moore, Persand. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi: 230-231, 2002
- 16 EDE T, Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi).Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul , 2006.
- 17 Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası:189, 1997.
- 18 Wesche, M.F., Wiersinga, W.M., Smith, N.J., Lean body mass as a determinant of thyroid size, *Clin.Endocrinology* .s:803, 1998
- 19 Prof Dr Fahri Dere, *Anatomi*: 498-501 ,1996.
- 20 Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi, 1. Baskı: 346-348, 1999.
- 21 Arıncı K, Elhan A, *Anatomi 1. Cilt*: 349-351.
- 22 Guyton A, Hall J, *Medical Physiology* 9. edisyon: 945-955.
- 23 L.Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley . *Basic Histology* p:395-402

- 24 Ganong Tıbbi Fizyoloji 19. baskı: 336-351.
- 25 ERBİL O. Tiroid Kanserinin Tiroid Fonksiyonu İle İlişkisi (uzmanlık tezi), Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005
- 26 Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Fausto. Pathologic Basis of Disease. 7 th edition, 2005
- 27 Gamze Mocan Kuzey, Şükrü Oğuz Özdamar, Sema Zergenoğlu. Temel Patoloji; 757-767, 2007.
- 28 Sandra Fischer; Sylvia L. Asa. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. Arch Pathol Lab Med, 132: 359–372, 2008.
- 29 A. Lewiński, T. Ferenc, S. Sporny, B. Jarzab. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review). Endocrine Regulations; vol. 34: 99-113, 2000.
- 30 Türk Patoloji Derneği, Endokrin Patoloji Günleri, 2006
- 31 Furio Pacini, Martin Schlumberger, Henning Dralle, Rossella Elisei, Johannes WA Smit, Wilmar Wiersinga. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. European Journal of Endocrinology; 154:787–803 , 2006.
- 32 Kalaycı G. Genel Cerrahi cilt 1, Nobel Tıp Kitabevi 2002.
- 33 Schwartz, S.I: Thyroid, Parathyroid and Adrenal, Principles of Surgery, 8. Edition, 1396-1470, N. York 2005
- 34 Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer
- 35 Taşkara B. Hipoaktif Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri (uzmanlık tezi), Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006.
- 36 [Maciel RM](#), [Kimura ET](#), [Cerutti JM](#). Pathogenesis of differentiated

- thyroid cancer (papillary and follicular). [Arq Bras Endocrinol Metabol](#); 49(5): 691-700, Oct 2005.
- 37 Kopal N, Patel, Ashok R, Shaha. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*, Vol. 13, No. 2, April 2006
- 38 D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, Kebebew E, Wu J, Wong M, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH: Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*, 14(6):453-458, 2004.
- 39 Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, ReMine SG, Hodge MB, Salzman FA: Surgically incurable well-differentiated thyroid carcinoma. Prognostic factors and results of therapy. *Arch Surg*, 123(5):569-574, 1988.
- 40 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102(6):1088-1095, 1987.
- 41 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, 114(6):1050-1057; discussion 1057-1058, 1993.
- 42 Hermanek P: [1992 tumor classification/developments]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1992:40-45.
- 43 Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104(6):947-953, 1988.
- 44 Ohta, M., Inoue, H., Cotticelli, M.G., Kastury, K., Baffa, R., Palazzo,

- J., Siprashvili, Z., Mori, M., McCue, P., Druck, T., Croce, C.M., Huebner, K., The FHIT gene, spanning the chromosome 3q14.2 fragile site and renal carcinoma –associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers *Cell* 23;84:587-597;1996.
- 45 Noguchi, T., Müller, W., Wirtz, H.C., Willers, R., Gabbert, H. FHIT gene in gastric cancer: Association with tumour progression and prognosis. *J. Pathol*;188:378-381;1999.
- 46 Segawa, T., Sasagawa, T., Yamazaki, H., Sakaike, J., Ishikawa, H., Inoue, M. Fragile histidine triad transcription abnormalities and human papillomavirus E6-E7 mRNA expression in the development of cervical carcinoma. *Cancer* 1999;85:2001-2010
- 47 Campiglio M., Pekarsky Y., Menard S., et al. FHIT loss of function in human primary breast cancer correlates with advanced stage of the disease; *Cancer Res* ; 15;59:3866-9; 1999.
- 48 Moore, D., Ohene-Finko, D., Garcia, B., Chakrabarti, S., Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression. *Histopathology*, 32(1):35-42, 1998
- 49 Horie, S., Maeta, H., Endo, K., Ueta, T., Takashima, K., Terada, T., Overexpression of p53 protein and MDM2 in papillary carcinomas of the thyroid: Correlations with clinicopathologic features. *Pathology International*, 51(1):11-5, 2001
- 50 Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (18): 5268 – 5272.
- 51 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*.;19(3):183–232; Jul 1995
- 52 H-S LIANG, Y-H ZHONG, Z-J LUO, Y HUANG, H-D LIN, M LUO, S-ZHAN, H-X SU, S-B ZHOU, K-Q XIE: Comparative

Analysis of Protein Expression in Differentiated Thyroid Tumours: a Multicentre Study, *The Journal of International Medical Research*: 37: 927 – 938 2009

- 53 Elisei Rossella, Shiohara Masaaki, Koeffler H. Phillip, Fagin James A: Genetic and Epigenetic Alterations of the Cyclin- Dependent Kinase Inhibitors p15INK4b and p16INK4a in Human Thyroid Carcinoma Cell Lines and Primary Thyroid Carcinomas *CANCER* Vol: 83 / 10, 2186-2193 Nov. 1998
- 54 Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer Control*, , Vol. 7, No.3, May/June 2000.
- 55 Elif Güler. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.
- 56 Liska J, Altanerova V, Galbavy Š, Stvrtina S, Brtko J. Thyroid tumors: Histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocrine Regulations*, vol. 39: 73-83, 2005.
- 57 Darryl Carter, Joel K. Greenson, Harold A. Oberman, Victor Reuter, Mark H. Stoler. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology, vol 1; 4: 551-657, 2004.
- 58 Jen-Der Lin, Szu-Tah Chen, Tzu-Chieh Chao, Chuen Hsueh, Hsiao-Fen Weng. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg*; 140: 940-945, 2005
- 59 Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of thyroid. *Nat.Clin.Pract.Endocrinol.Metab.*;3:240-8, Mar 2007
- 60 Lin JD. Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg*;140:940-5, Oct 2005.

- 61 Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005.
- 62 Papotti Mauro, Rodriguez Jaime, Pompa Roberta De, Bartolazzi Armando, Rosai Juan: Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential: *Modern Pathology* 18, 541–546: 2005
- 63 [Bukhari U](#), [Sadiq S](#), [Kehar SI](#) Differential expression of CK 19 in follicular adenoma, well-differentiated tumour of uncertain malignant potential (WDT-UMP) and follicular variant of papillary carcinoma.;59(1):15-8: [J Pak Med Assoc](#). Jan 2009
- 64 Diana S. Dean, MD, and Ian D. Hay, MB Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma Division of Endocrinology and Internal Medicine at Mayo Clinic, Rochester, Minn. , Vol. 7, No.3 229-239: 2000
- 65 Cady, B., Rossi, R., An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104:947-953, 1988
- 66 Hay, I.D., Grant, C.S., Taylor, W.F., McConahey, W.M.: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 102:1088, 1987.
- 67 Hay, ID., Bergstralh, E.J., Goellner, J.R., et al., Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*, 114:1050–1058, 1993
- 68 [Moysich KB](#), [Menezes RJ](#), [Michalek AM](#). Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. ; 3(5): 269-79: [Lancet Oncol](#). 2002
- 69 Franc B, de la Salmonière P, Lange F et al , Interobserver and

- intraobserver reproductibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 34:1092–1100: 2003
- 70 Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB et al Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 28:1336–1340: 2004
- 71 De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Pathology and genetics: tumours and endocrine organs, 3rd edn. WHO, Geneva: 2004
- 72 Williams ED Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumours. *Int J Surg Pathol* 8:181–183: 2000
- 73 Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M et al, Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 357:1644–1650:2001
- 74 Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J et al Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 126: 700–708: 2006
- 75 Murakawa Tetsuya, Tsuda Hitoshi, Tanimoto Takao, Tanabe Tetsuya Kitahara Satoshi Matsubara Osamu: Expression of KIT, EGFR, HER-2 and tyrosine phosphorylation in undifferentiated thyroid carcinoma: Implication for a new therapeutic approach *Pathology International*, 55: 757–765:2005
- 76 H-S LIANG, Y-H ZHONG, Z-J LUO, Y HUANG, H-D LIN, M LUO, S-ZHAN, H-X SU, S-B ZHOU, K-Q XIE. Comparative Analysis of Protein Expression in Differentiated Thyroid Tumours: a Multicentre Study: *The Journal of International Medical Research*; 37: 927 – 938; 2009
- 77 Elisei Rossella, Shiohara Masaaki, Koeffler H. Phillip, Fagin James A., Genetic and Epigenetic Alterations of the Cyclin- Dependent

Kinase Inhibitors p15INK4b and p16INK4a in Human Thyroid Carcinoma Cell Lines and Primary Thyroid Carcinomas: *CANCER*, Volume 83, Number 10:1998

- 78 Okamoto A, Hussain SP, Hagiwara K, Spillare EA, Rusin MR, Demetrick DJ, et al. Mutations in the p16INK4/MTS1/CDKN2, p15INK4B/MTS2, and p18 genes in primary and metastatic lung cancer. *Cancer Res*;55:1448–51. 1995
- 79 Lee Dae Ho, Lee Kook Geon, Kong Sun-young, Kook Myoung Chul, Yang Sun Kyung, So Yeon Park; Epidermal growth factor receptor status in anaplastic thyroid carcinoma: *J Clin Pathol*;60:881–884. 2007
- 80 Yin De-Tao, Wang Lin, Sun Jianrui, Yin Fengyan, Yan Qingtao, Shen Rulong, He Gang, Gao Jian-Xin: Association of the promoter methylation and protein expression of Fragile Histidine Triad (FHIT) gene with the progression of differentiated thyroid carcinoma *Int J Clin Exp Pathol*;3(5),482-491;2010
- 81 Pavelić Krešimir, Dedivitis Rogerio A., Kapitanović Sanja, Čučević Tamara, Guirado Cristiano R., Danić Davor, Radošević Senka, Brkić Kornelije, Pegan Boris; Molecular genetic alterations of FHIT and p53 genes in benign and malignant thyroid gland lesions: *Mutation Research* 599, 45–57;2006

