

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR.....	x
ŞEKİLLER VE RESİMLER	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Embriyoloji.....	3
2.2 Anatomi.....	4
2.3 Fizyoloji.....	7
2.4 Histoloji.....	9
2.5 İnsidans.....	9
2.6 Etyoloji ve Patogenez.....	10
2.7 Klinik.....	15
2.8 Tedavi.....	16
2.9 Patoloji.....	17
2.10 Evreleme.....	35
2.11 Hücre siklusu, karsinogenez ve gen ürünleri	38
GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	84
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	108
KAYNAKLAR.....	111

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince patoloji bilgisi ve bilimselliği ile daima yol gösterici olan ve tezimin hazırlanma aşamasında büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof Dr. Şahande ELAGÖZ'e,

Bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman destek olduklarını hissettiren değerli hocalarım Prof. Dr. Fahrettin GÖZE, Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ, Prof.Dr. Sema ARICI, Doç. Dr. Esin YILDIZ, Yrd.Doç.Dr. Ersin TUNCER ve Yrd.Doç.Dr. Hatice ÖZER'e

İstatistiki değerlendirmeler için Prof.Dr. Ali ÇETİN'e,

Dostluk ve arkadaşlıklarını unutamayacağım asistan arkadaşlarıma, laboratuvar teknisyenlerine, sekreterlik bölümü çalışanlarına,

Desteklerinden dolayı Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyon Başkanlığı'na

Hayatım boyunca ilgi, destek ve sefkatlerini esirgemeyen, her zaman yanımda olup tüm zorlukları beraber göğüslediğim sevgili annem, babam, eşim ve hayat kaynağım biricik kızım Ece'ye

Sonsuz Teşekkürler....

Bu Proje Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı Tarafından T-295 Numaralı Tıpta Uzmanlık Projesi Olarak Desteklenmiştir.

ÖZET

Benign ve Malign Tiroid Lezyonlarında Siklin D1, p27, Rb ve Ki-67'nin İmmünohistokimyasal Ekspresyonları

Tiroid tümörleri en sık endokrin sistem malignitesidir. Tiroid nodülüne yaklaşımda benign ve malign ayrımı önemlidir. Bu amaçla çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirleyiciler kullanılmış ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. Siklin D1 hücre siklusunda sentez fazına girişi düzenler. Siklin D1'in aşırı salınımı hücrelerin hızla proliferasyonuna yol açar. p27, bir tümör süpresör genidir. Siklin D1 ile ters mekanizma ile çalışır. Ki-67 ise hücre proliferasyon belirleyicisidir.

Bu çalışma, tiroidin benign ve malign lezyonlarında, siklin D1, p27, Ki-67 ekspresyonunu ve bu belirleyicilerin tümürlü olgularda histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmak için planlandı.

Çalışma grubu olarak tiroid kanseri tanısı alan 60 olgu, kontrol grubu olarak ise 20 nodular kolloidal hiperplazi (NKH) olgusu ile 20 adenomatöz nodül olgusu çalışmaya dahil edildi. Siklin D1, p27 ve Ki 67 antikorları ile immünohistokimyasal inceleme yapıldı, sonuçlar, gerek histopatolojik prognostik parametreler ile gerekse kontrol ve çalışma grubu arasında karşılaştırıldı. Siklin D1 ve Ki 67 ekspresyon oranı tiroid tümörleri ve adenomatöz nodülde benzer iken, bu oran NKH' den belirgin şekilde yüksek bulundu. p27 ekspresyon oranı tiroid tümörlerinde düşük, adenomatöz nodül ve NKH'de ise yüksek olarak tespit edildi. Özellikle tümürlü olgularda p27'nin düşük salınımı siklin D1'in aşırı salınımına göre daha anlamlı bulundu. Bu antikorların ekspresyonu tiroid tümörlerindeki prognostik parametreler ile karşılaştırıldığında; Siklin D1 ile prognostik parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi, ancak ekspresyon oranı psammom kalsifikasyon izlenen olgularda daha yüksekti. p27 ile tümör çapı (>4cm), cinsiyet (erkek), multifokalite arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Nekroz izlenen olgularda ise Ki 67 ekspresyon oranı daha yüksek bulundu.

Tiroid tümörlerinin tanısında yararlı olabileceği belirtilen Siklin D1, p27 ve Ki-67'nin benign tiroid patolojileri ile karşılaştırıldığında tümörlerde daha anlamlı sonuçlar vermesi bu belirleyicilerin rutin kullanımda faydalı olabileceğini düşündürdü. Ancak kontrol grubunda da tümöre benzer boyanma paterninin izlenmesi nedeniyle bu antikorların tek başına kullanılmamaları ve diğer İHK'sal belirleyicileri de içeren geniş bir panel ile kullanıldığında tanı doğruluğunun artırılacağı sonucuna varıldı. Özellikle tümürlü olgularda p27'nin düşük salınımı siklin D1'in aşırı salınımına göre daha anlamlı bulundu. Benign patolojilerde de az da olsa tümörlerdekine benzer boyanma paterninin izlenmesi nedeniyle siklin D1, p27

ve Ki-67'nin tek başına kullanılmaması gerektiği, çeşitli İHK'sal boyaları içeren geniş bir panel ile tanı doğruluğunun artırılabilceği fikrine varıldı.

Anahtar kelimeler: Tiroid kanseri, NKH, Adenomatöz nodül, p27, siklin D1, Ki-67

SUMMARY

Immunohistochemical expressions of cyclin D1, p27, Rb and Ki-67 in benign and malign lesions of the thyroid

Thyroid tumors are the most frequently seen malignities of the endocrine system. Discrimination of the nature of the nodules as benign or malignant is important. That's why many immunohistochemical (IHC) markers were used for this purpose and results were found to be somewhat conflicting. Cyclin D1 regulates entry of the synthesis phase of the cell cycle. Overexpression of cyclin D1 results in a rapid proliferation of the cells. p27 is a tumor suppressor gene. It works in an opposite direction when compared with cyclin D1. Ki-67 is a marker of cell proliferation.

This study was planned to search the expressions of cyclin D1, p27, Rb and Ki-67 in benign and malign lesions of the thyroid and to determine the relationship of these markers with histopathologic prognostic parameters in tumor cases.

In the present study 60 cases diagnosed as thyroid cancer were chosen as the study group besides control groups composed of 20 cases diagnosed as nodular, colloid hyperplasia (NCH) and 20 cases diagnosed as adenomatous nodule. Immunohistochemical studies were performed by using cyclin D1, p27, Rb and Ki-67 antibodies and the results were analysed either between prognostic parameters or between study and control groups. Cyclin D1 and Ki-67 expressions were found to be similar in thyroid tumors and adenomatous nodules and significantly higher in these two groups when compared with NCH group. p27 expression was found to be low in thyroid tumor group but high in adenomatous nodule and NCH groups. Low expression of p27 was especially found to be more significant than high expression of cyclin D1 in tumor cases. When expressions of these antibodies were compared with prognostic parameters, no significant relationship was seen between cyclin D1 expression and prognostic parameters but cyclin D1 expression was higher in cases with psammoma bodies even though not significant. p27 expression was significantly correlated with tumor diameter (>4cm), sex (male) and multifocality. Ki-67 expression was found to be higher in cases with necrosis.

When compared with benign thyroid lesions, results of cyclin D1, p27 and Ki-67 expressions were more significant, so according to the results use of these antibodies was

thought to be useful in routine practice. However due to the presence of same staining pattern in control group as in the tumor group, it was concluded that these antibodies should be used as a part of a larger panel in which they were combined with other immunohistochemical markers for a more reliable diagnosis. Low expression of p27 was found to be more significant than the high expression of cyclin D1 especially in tumor cases. As a result it was concluded that eventhough rare since cyclin D1, p27 and Ki-67 expressions were similar in some benign cases as seen in malignant cases, those antibodies shouldn't be used themselves alone but should be used with other antibodies as a part of a larger immunohistochemical panel for an increase in the significance their expressions.

Key words: Thyroid carcinoma, NKH, Adenomatoid nodule, p27, cyclin D1, Ki-67

SİMGELER VE KISALTMALAR

HE:	Hematosilen&Eozin
İHK:	İmmünohistokimyasal
HMW CK:	Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
LMW CK:	Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
TTF-1:	Thyroid transcription factor-1
EMA:	Epithelial membran antigen
CEA:	Carcinoembryonic antigen
NSE:	Neuron-specific enolase
TSH:	Tiroid stimulan hormon
T3:	Triiyodotironin
T4:	Tiroksin
TRH:	Tirotropin serbestleştirici hormon
MIT:	Monoiyodotirozin
DIT:	Donoiyodotirozin
Tg:	Thyroglobulin
TBG:	Tiroksin bağlayan globulin
TBPA:	Tiroksin bağlayan prealbumin
ATP:	Adenozin Tri Fosfat
MSS:	Merkezi sinir sistemi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ark:	Arkadaşları
DNA:	Deoksi Ribo Nucleic Asid
PTC:	Papiller tiroid karsinomu
RET/PTC:	Rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas
APC:	Adenomatosis Poliposis Coli
LAP:	Lenfadenopati
USG:	Ultrasonografi
İİAB:	İnce iğne aspirasyon biyopsi
K:	Kadın
E:	Erkek
FVPTC:	Foliküler varyant, papiller tiroid karsinomu

PMC:	Papiller mikrokarsinom
MEN:	Multiple Endokrin Neoplazi
VIP:	Vazoaktif intestinal peptid
UICC:	International Union Against Cancer
AJCC:	American Joint Commission on Cancer
GF:	Growth Factor
TGF-β:	Transforming Growth Factor beta
DCC:	Deleted Colon Cancer
NF-1:	Nörofibromin 1
RB, Rb:	Retinoblastoma
mRNA:	Messenger ribonucleic acid
sbk:	Siklin bağımlı kinaz
sbki:	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
G1:	Presentetik
G2:	Premitotik
M:	Mitoz
S:	DNA replikasyonu
SV 40:	Simian Virus 40
PCNA:	Proliferating cell nuclear antigen
MAP kinaz:	Mitojen aktive eden protein kinaz
NF-κB:	Nuclear Factor- κ B
sbki:	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
INK4:	İnhibitor of cyclin-dependent kinase 4
pRb:	Retinoblastoma proteini
NKH:	Nodular koloidal hiperplazi
ABP:	Avidin-Biyotin-Peroksidaz
PBS:	Phosphate Buffer Saline
BBA:	Büyük büyütme alanı
FTC:	Foliküler tiroid karsinomu
FA:	Foliküler Adenom
PCR:	Polymerase Chain Reaction
HT:	Hashimoto Tiroiditi
MIFC:	Minimal invaziv foliküler karsinom

TABLOLAR

	<u>SAYFA</u>
Tablo 2.6.1: Tiroid kanserinin patogeneğinde onkogenlerin rolü	12
Tablo 2.9.1: Tiroid tümörlerinin DSÖ/2004 sınıflaması	18
Tablo 2.9.1.1: İyi diferansiye tiroid kanserinde etkili olan risk faktörleri	27
Tablo 2.10.1: Tiroid tümörlerinde TNM sistemi	36
Tablo 2.10.2: TNM sistemine göre evreleme	37
Tablo 4.1: Prognostik parametrelere göre olguların dağılımı	53
Tablo 4.2: Prognostik parametreler ile siklin D1 ekspresyonu arasındaki ilişki.....	59,60
Tablo 4.3: Prognostik parametreler ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişki.....	67,68
Tablo 4.4: Prognostik parametreler ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki ilişki.....	74,75
Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların siklinD1, p27 ve Ki67 boyanma ortanca puanları karşılaştırılması.....	76

ŞEKİLLER VE RESİMLER

SAYFA

Şekil 2.1.1:	Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2.2.3.1:	Tiroid bezinin arterial ve venöz damarlanması.	6
Şekil 2.6.1:	Tiroid karsinomunda karsinogenez basamakları	14
Şekil 2.11.1:	Hücre siklusunun evreleri ve siklusu etkileyen faktörler	38
Şekil 4.1:	Çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı	48
Şekil 4.2:	Çalışma grubundaki olguların yaşa göre dağılımı	49
Şekil 4.3:	Tümör histolojik tiplerinin dağılımı	49
Şekil 4.4:	Tümör çapına göre olgu sayısının dağılımı	50
Şekil 4.5:	Çalışma grubuna eşlik eden prognostik parametreler	51
Şekil 4.6:	Tümör çevresi tiroid dokusu	52
Şekil 4.7:	Psammom kalsifikasyon ve siklin D1 ekspresyonu	57
Şekil 4.8:	Çalışma ve kontrol grubunda siklin D1 ekspresyon yüzdesi	58
Şekil 4.9:	Cinsiyete göre p27 ekspresyonu	62
Şekil 4.10:	Tümör çapına göre p27 ekspresyonu	63
Şekil 4.11:	Multifokalite/multisentrisite ve p27 ekspresyonu	65
Şekil 4.12:	Çalışma ve kontrol grubunda p27 ekspresyonu	66
Şekil 4.13:	Nekroz varlığı ve Ki67 ekspresyonu	71
Şekil 4.14:	Çalışma ve kontrol grubunda Ki67 ekspresyonu	73
Resim 4.1:	Papiller karsinomda buzlu cam nükleus (H&E; x 400)	77
Resim 4.2:	Papiller karsinomda cerrahi sınır pozitifliği (H&E; x 200)	77
Resim 4.3:	Papiller karsinomda siklin D1 ile 1+ boyanma	78
Resim 4.4:	Papiller karsinomda siklin D1 ile 4+ boyanma	78
Resim 4.5:	Anaplastik karsinomda siklin D1 ile 1+ boyanma	79
Resim 4.6:	Adenomatöz nodülde siklin D1 ile 4+ boyanma	79
Resim 4.7:	Adenomatöz nodülde siklin D1 negatif	80
Resim 4.8:	Papiller karsinomda p27 ile 4+ boyanma	80
Resim 4.9:	Papiller karsinomda p27 negatif	81
Resim 4.10:	Anaplastik karsinomda p27 ile 4+ boyanma	81
Resim 4.11:	Adenomatöz nodülde p27 ile 3+ boyanma	82

Resim 4.12: NKH de p27 ile 3+ boyanma	82
Resim 4.13: Papiller karsinomda Ki-67 ile 1+ boyanma	83
Resim 4.14: Anaplastik karsinomda Ki-67 ile 4+ boyanma	83

1.GİRİŞ

En yaygın endokrin sistem tümörü olan tiroid kanseri, gelişmiş ülkelerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık. %1'ini oluşturur (1,2,3). Ackerman'a göre tiroidin epitelyal tümörleri, epitelyal olmayan tümörlerine oranla, adenomları ise karsinomlarına oranla daha sık görülür. Karsinomlar 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 ile ilgili patolojilerin çoğu, rutin fizik muayene veya tiroid ile ilişkisiz baş-boyun hastalıklarının radyolojik incelemesi sırasında tesbit edilir (2). Tiroid nodüllerine klinik ve tanısal yaklaşımda, rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte; benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle yapılamamaktadır. Tiroid nodüllerinin davranışını belirlemede en önemli yöntem Hematoksilen&Eozin (HE) incelemesidir. Ancak ışık mikroskopik incelemede, benign ve malign lezyonlarda benzerliklerin varlığı ve kriterlerin subjektif olması patologlar arasında değerlendirme farklılıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle lezyonlarda ayırıcı tanıya gidebilmek amacıyla araştırmacılar tiroid tümörleri tanısında çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirleyicileri kullanmışlardır. Bunlar; Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMW CK), düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMW CK), E-kaderin, β -katenin, Fibronektin-1, p53, tiroglobulin, TTF-1, S-100, EMA, CEA, CA-125, Galektin-3, HBME-1, CD15, CD57, CD44v, NSE, sinaptofizin, kromogranin, kalsitonin'dir (1,4, 5-8). Son zamanlarda bunlara ek olarak siklin D1, p27 ve Ki-67 proteinleri de tiroid tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılmaya başlamıştır (9-30).

Siklinler, hücrelerin siklusa girmelerini ve siklus aktivitesinin ilerlemesini sağlayan gen ürünü proteinlerdir. En önemlilerinden biri ise siklin D1 dir. Siklin D1 kontrol noktasının aşılıp, siklusun sentez fazına girişini düzenler. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu hücrelerin hızla proliferasyonuna yol açar (31,32,33). Normal hücrelere göre tümöral hücrelerde siklin D1 ekspresyonu artar.

p27; siklinlerin aktivitelerini kontrol eden bir tümör süpresör gen ve siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür. p27'nin aşırı ekspresyonunda hücre sentez fazına

geçemez. Siklin D1 ile zıt mekanizmada çalışır. Normal hücrelerde p27 ekspresyonu yüksek iken tümöral hücrelerde düşüktür (31,34).

Ki-67 antijeni bir proliferasyon belirleyicisidir (31,35). Esas olarak G1, S, G2, M fazında görülür. G0 fazında yoktur. Ki-67 antijeni hücre siklusunun aktif fazında, hücrelerin onarımı sırasında veya hücre siklusunun başlamasıyla eksprese edilmektedir. Ki-67 bazı tümörlerin prognozu ile yakın ilişki içindedir (36,37).

Bu çalışmada amaç; adenomatöz nodül ve nodüler kolloidal hiperplazi gibi benign tiroid lezyonları ile malign tiroid tümörlerinde immünohistokimyasal yöntemler ile siklin D1, p27, Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmek ve sonuçları yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik tümör tipi, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, çevre tiroid dokusu değişiklikleri, nekroz, kalsifikasyon, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu ve multifokalite/multisentrisite gibi histopatolojik prognostik belirleyiciler ile karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

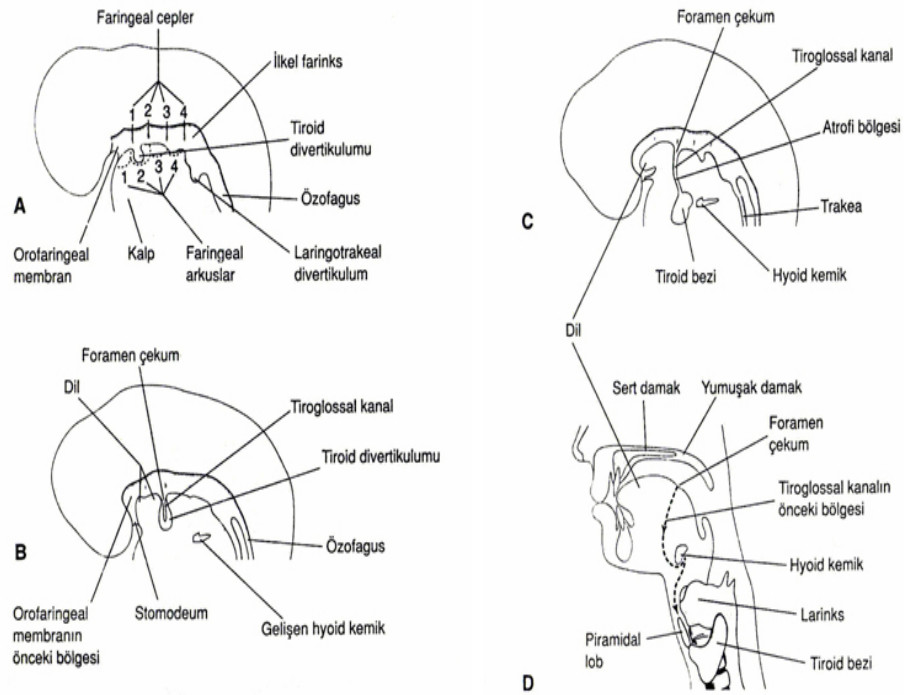
2.1 EMBRİYOLOJİ

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 (38). 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 larinksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (39).

Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun arka bölgeleri alt paratiroidlere, ön bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da arka ve ön olarak iki kısma ayrılır. Arka kısım üst paratiroidleri, ön kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cismi oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan yan komponentler katılır. Bu yan komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (39).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; aşağı ve iç bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise boyun alt kısmı ve mediastene iner (38,40).

Tiroid aşağı doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Bir süre tiroid ve dil, tiroglossal kanal ile bağlantı kurar. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır ve erişkindeki yerine yerleşir (38,40). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (39).



Şekil 2.1.1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (38)

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 tiroideki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir. TSH, triiodotironin (T3) ve tetraiodotironin (T4) doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (39).

2.2. ANATOMİ

Tiroid boynun ön-alt tarafında, C5-T1 omurları arasında yerleşmiş kırmızı-kahverengi renkte, damardan zengin bir endokrin organdır (41,42). Her tiroid lobu yaklaşık 4×4×2 cm boyutlarında olup, sağ lob biraz daha büyüktür. İstmus ise yaklaşık 2×2×0.6 cm boyutlarındadır (42,43,44). Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroidin ağırlığı kişiler arasında değişmekle birlikte, bebeklerde 1.5 gr ağırlığında olup erişkinde yaklaşık 25-30 gramdır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik esnasında da biraz büyür (43,44). Bezin ağırlığı ayrıca

beslenme şekline, kişiye, cinse, coğrafi duruma, mevsime göre de değişkenlik gösterir (42,44).

Tiroid sağ ve sol lob olmak üzere iki lob ve bunları birbirine bağlayan trakea'nın ön yüzü boyunca uzanan istmusdan oluşur (42,43,44). Ayrıca insanların %40'ında istmusun üst kenarından hyoid kemiğe doğru uzanan piramidal lob bulunur (41,42,44). Tiroid lobları koni şeklindedir. Tepe kısmı yukarı ve dış kısma yönelmiş olup, tiroid kıkırdağının orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri ile aşağıda beşinci veya altıncı trakeal halkalar arasında bulunur. Tiroidin ön yüzeyinde yüzeyden derine doğru deri, boynun yüzeyel ve derin fasyaları ve sternokleidomastoid ve omohyoid kasları örter. Tiroidi dıştan boynun derin fasyasının devamı sardığı için yutma sırasında larinks ile birlikte hareket eder (41). Bu fasya beze sıkıca yapışık olmadığından bezin esas kapsülünden kolayca sıyrılır (43). Tiroidin ince olan ön kenarı, yukarıdan aşağı ve dıştan içe doğru uzanarak boynun orta hattına uzanır. Tiroidin arka kenarı kalındır. Burası damar-sinir paketi ve paratiroid bezlerine komşuluk eder. İkinci ve üçüncü trakea halkaları arasında bulunan istmus yaklaşık 1.5 cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3 ünü orta hatta birbirine bağlar (43).

2.2.1. Kapsülleri

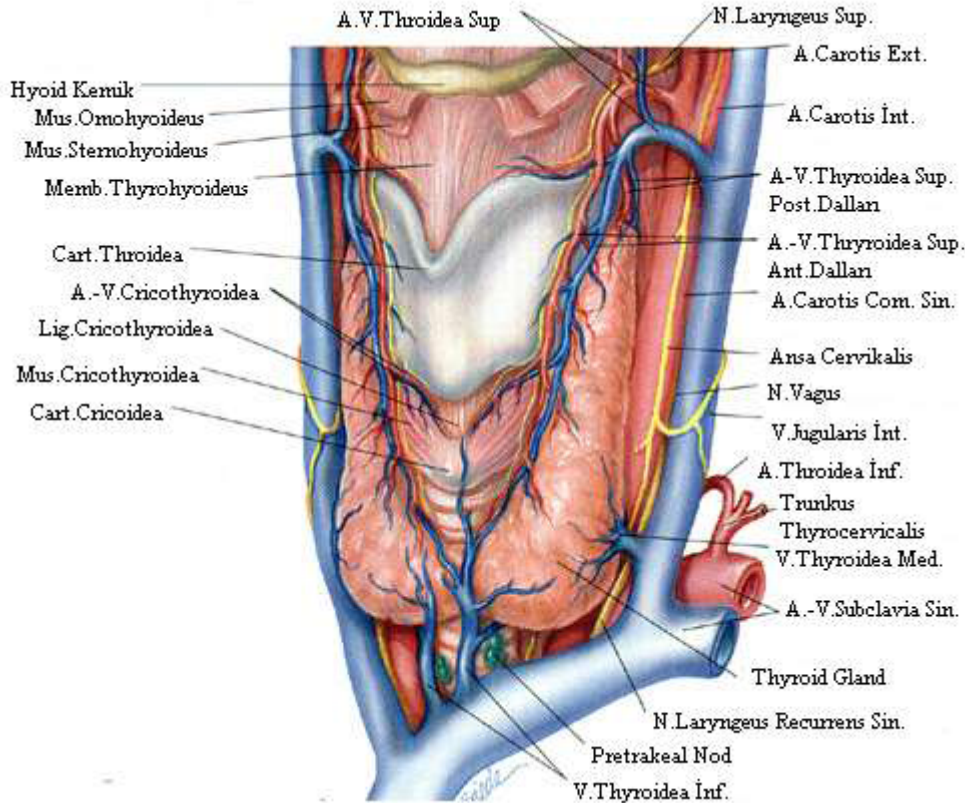
İçte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül ince bağ dokusu yapısındadır ve 'fibröz kapsül' adı verilir. Tiroide sıkıca yapışık, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, 'lamina pretrakealis' adı verilir ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. İki kapsül arasında paratiroid bezleri, A.thyroidea inferior ve N.laryngeus recurrens bulunur (43).

2.2.2. Arterleri

Tiroidin arterial kanlanması, A.thyroidea süperior ve inferior ile sağlanır (43). Bu arterler kendi aralarında bol anastomoz yaparlar. İnsanların %10'unda bulunan A.thyroidea ima, trakea'nın ön yüzünden yukarı çıkarak tiroidin istmus kısmını besler (42,43). Tiroid 4-6 ml/gr/dk kan akımına sahiptir (41).

2.2.3. Venleri

Tiroidin venleri, trakea'nin ön yüzünde ve tiroidin yüzeyinde olmak üzere iki pleksus yaparlar. Bu pleksuslardan kan, V.thyroidea superior, V.thyroidea media, V.thyroidea inferior'a drene olur. V.thyroidea superior ve media, V.jugularis interna'ya dökülür. V.thyroidea inferior'lar ise V.brachiocephalicus'lara dökülür (41,43) (Şekil 2.2.3.1).



Şekil 2.2.3.1: Tiroid bezinin arterial ve venöz damarlanması

2.2.4. Lenfatikleri

Lenf damarları foliküller arasındaki bağ dokusunda ve sıklıkla da arterlerin komşuluğunda uzanırlar. Bu lenfatiklerin tiroid kapsülündeki lenfatik ağ ile bağlantısı vardır (41,43). Tiroid içerisindeki lenfatik kapillerler, önce subkapsüler toplayıcı lenf kanallarına, daha sonra istmus ve diğer lobla ilişkili olan kapsüler lenf damarlarına drene olurlar. Kapiller lenfatikler, tiroidi terk ettikten sonra; direkt olarak derin anterior boyun lenf düğümlerine (juktavisseral; santral grup), direkt veya indirekt olarak derin lateral boyun zincirine (internal juguler grup ve transvers servikal grup) drene olurlar (39,44). Tiroidin üst kutup lenfatik dolaşımı, prelarineal

lenf düğümlerine doğrudur. Bu dolaşım, aynı zamanda direkt olarak üst internal juguler lenf düğümlerine olabilir. Bu nedenle; üst kutupta yerleşmiş papiller kanserlerin 2/3'ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir. İstmus ile üst anteromedial tiroidin lenfatik drenajı, prelaringeal lenf düğümlerine; istmus ile alt anteromedial tiroidin lenfatik drenajı, pretrakeal lenf düğümlerine drene olur. Posterolateral tiroidin lenfatik drenajı, paratrakeal (rekürren laringeal zincir) lenf düğümlerine doğrudur (39,44).

2.2.5 Sınırları

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliondan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla tiroide ulaşırlar. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar (41,43).

2.3 FİZYOLOJİ

Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki tarafta yer alan tiroid, 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 (45). 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 (45). Tirotropin ekspresyonu soğuğa maruz kalındığında artar, ısı ve stres uyarısı ile azalır (46,47). Tiroksin ve triiyodotironin ekspresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artmakla birlikte salgının ortadan kalkması ile metabolizma hızı normalin %40-50'si kadar azalır (45).

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 (48).

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 (48).

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 deiyodinyasyonu). 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 (48).

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 sayısı 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 (47).

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 (46). Her lobülde 20-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 follikül içerir. Follikül epitel hücrelerine tirosit adı da verilir (46,48).

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 (46,48).

2.5 İNSİDANS

Endokrin tümörler arasında en sık görülen tiroid kanseri, %0.4'lük ölüm oranı ile gelişmiş ülkelerdeki tüm kanserlerin yaklaşık %1-1.5'unu, çocukluk çağı kanserlerinin ise %0.3-2.7'sini oluşturur (1-3,49-51). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yılda yeni tanı alan olgu sayısı 122.000'dir. Epitelyal tümörleri arasında, folikül epitel hücrelerinden gelişenler C hücrelerinden gelişenlere göre daha fazladır (1). 1975 yılında Amerika'da (US) yeni tanı alan 7900 olgu saptanmış iken, 2002 yılında US'de kanser istatistiklerine göre; yeni tanı alan 20.700 olgu, 2007 yılında ise 30.000 olgu saptanmıştır (6,52,53). Bu sayı tüm endokrin tümörlerin %90'ından fazladır. Yine kanser istatistiklerine göre; tiroid kanserinden ölen 1975 yılında 1150 olgu, 2002 yılında ise 1000 olgu bildirilmiştir. Yeni tanı yöntemlerinin kullanılması ile mortalite oranında azalma izlenmesine rağmen tiroid tümörlerinin yol açtığı ölüm, diğer endokrin tümörlerin yol açtığı ölümlerin %50'sinden fazladır (6).

Tiroid kanserleri genç ve orta yaşta daha sık olmakla beraber en sık 30 yaş üzerinde görülür. Ancak nadiren çocuklarda da görülmektedir. Çeşitli çalışmalar

tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklerden 2-4 kat daha sık olduğunu göstermiştir ancak cinsiyete bağlı bu farklılık, çocuklarda ve yaşlılarda daha azdır (1,31,54-58).

Tiroid kanserlerinde yaşa bağlı insidans oranı; yılda 100.000 popülasyonda erkeklerde 0.8-5.0, kadınlarda ise 1.9-19.4 arasında değişkenlik gösterir. Danimarka, Hollanda, Slovakya da daha düşük oranda görülmekle birlikte İsveç, Fransa, Japonya ve Amerika'da daha yüksek oranda görülmektedir. En yüksek oranlar Hawaii, İzlanda ve İsrail'de bildirilmiştir. Tiroid kanseri görülme oranı çoğu ülkede 1970'lerden sonra artmıştır, ancak yeni tanı yöntemlerinin kullanımındaki artışa bağlı olarak tümörlerin daha küçük çapta ve erken dönemde tespit edilmesi tümörlerin neden olduğu ölüm oranında azalmaya yol açmıştır (1,59).

Türkiye'de tiroid kanserinin sıklığı hakkında yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır. Türkiye'nin farklı yörelerinde yapılan çalışmalarda tiroid kanser sıklığının son sıralarda olduğu belirtilmiştir (60). Sivas yöresinde Sümer ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; tiroid kanserinin erkeklerde 0.3, kadınlarda 1.3 oranı ile böbrek, safra kesesi ve özefagustan sonra nadir görülen kanser türü olduğu, Mersin ilinde Aydın ve ark yaptığı başka bir çalışmada ise; %1.9 oranı ile en nadir görülen kanser olduğu tespit edilmiştir (61,62).

2.6 ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tiroid karsinomlarının gelişiminde çevresel, genetik, hormonal faktörler ve bunlar arasındaki ilişki önemlidir (1,2,31). 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 (31).

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 (3,63,64,65). Radyasyon ile ilişkili kanser gelişme riski, radyosensitivitesi nedeniyle tiroid glandında diğer organlardan daha yüksektir. (58,64).

Risk faktörü olan radyasyonun önemi atom bombasından sonra Marshall adalarında çocuklarda görülen papiller karsinom insidansının artması ve 26 Nisan 1986 yılındaki Ukrayna'da Çernobil nükleer kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid kanser insidansının dramatik artması ile kendini göstermiştir (63). Bu artış kaza sonrası 1-4 yıl gibi kısa bir süre içinde gözlemlenmeye başlamıştır. Radyasyonla indüklenmiş solid tümörlerde bilinen latent süre yaklaşık 10 yıl kadardır. Ancak bu olayda; konunun hassasiyeti nedeniyle taramalardaki artış, bu bölgelerde yaşayan çocuklarda var olan iyot eksikliği, genetik alt yapı, Çernobil ile ilişkili iyonize radyasyona maruziyet ile birlikte düşünüldüğünde değişim gösterebilir (66). Çernobil nükleer kazasına maruz kalan ve tiroid kanseri gelişmiş olan çocukların çoğunun yaşı 14'ün altındadır ve bu sonuç, bu kaza ile ilişkili olmadan sporadik tiroid kanseri gelişmiş çocuklardaki kanser görülme yaşından çok küçüktür (64). Yine Çernobil nükleer kazasına maruz kalan çocukların %75'inde lokal lenf nodu metastazı, %50'sinde ise kötü diferansiye tiroid karsinomu saptanmıştır (3). Bu olgular, papiller tiroid karsinomunun (PTC) radyasyonla indüklenmiş moleküler genetik incelemesi için uyarıcı olmuş ve genetik zedelenmelerin gösterilmesini sağlamıştır. Radyasyonla indüklenmiş tiroid karsinomunun mekanizmalarının açıklanması için; Çernobil kazası sonrası tedavi uygulanan ve PTC tanısı alan 191 kişinin spesmenleri, laboratuvarlarda da sistematik incelenmiş, sporadik tiroid karsinomlarındaki bulgulara ters olarak, bu tümörlerin büyük bir kısmında yapısal genetik bozukluklar bulunmuş ve ana genin değiştiği tespit edilmiştir. Bu tümörlerin seçilmiş bir grubunda yapılan genetik incelemelerde, DNA kırılma noktasında PTC'ün tipik değişimi tespit edilmiş ve radyasyonla indüklenmiş gen bozulmalarındaki mekanizma aydınlatılmaya çalışılmıştır (1,66). Sporadik tiroid tümörlerinin değişik tiplerinde bulunan genetik değişimler, Çernobil sonrası görülen PTC'lardan farklıdır. (66). Papiller karsinomlarda sporadik olgulara oranla daha yüksek sıklıkta RET/PTC (özellikle RET/PTC3) gen değişimi görülmektedir (64,67,68). Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür ve genomda ön patern olmadan uçlarda tekli ya da çoklu kırılmalara yol açabilir. Bununla birlikte, DNA zedelenmelerini onarabilen hücreler, malign değişim için risk taşırlar. Rusya Federasyonu'nda 1986-90 yılları arasında yapılan bir insidans çalışmasında, radyasyon ile kontamine bölgelerde

insidansın belirgin derecede arttığı tespit edilmiş iken, 1981-95 yılları arasında Rusya Federasyonu'nda yapılan bir başka çalışmada ise, kontamine bölgelerle, kontamine olmayan bölgeler karşılaştırılmış ve tiroid kanseri görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (66).

Tiroid karsinomlarının bazı ailelerde sık olarak görülmesi bu tümörlerin patogeneğinde genetik geçişin olabileceğini düşündürmüştür (31). Genetik odağı bilinmemekle birlikte son zamanlarda ailesel tiroid papiller karsinomu tanımlanmıştır. Familial adenomatöz polipozisde APC geninin mutasyonları ve Cowden hastalığında PTEN gen değişiklikleri tiroid karsinomu gelişiminde kalıtsal yatkınlık ile ilişkiyi açıklayabilir (3,31).

Tablo 2.6.1: Tiroid kanserinin patogeneğinde onkogenlerin rolü (3)

Onkogen	Mekanizma
Hücre membranında sinyal iletiminde defekt	
Trk-T1	Yeniden düzenlenimi
MET	Aşırı ekspresyonu
RET	PTC da aşırı ekspresyonu MTC da nokta mutasyonu
HRAS, KRAS ve NRAS	Nokta mutasyonu
GSP	Nokta mutasyonu
TSH reseptörü	Nokta mutasyonu
Nükleustaki düzenleyici faktörlerde defekt	
MYC	Aşırı ekspresyonu
FOS	Aşırı ekspresyonu
p53	Nokta mutasyonu

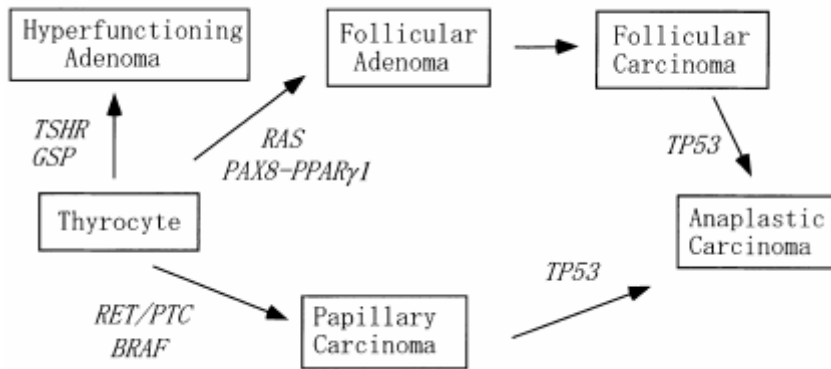
Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişiminde önemlidir. Bunlardan en iyi tanımlanan papiller ve medüller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogenleridir (3,63,69-71). Normalde tiroid

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 (3,8,31,63,72,73). PTC'lu olguların %33'ünde RET aktivasyonu, %17'sinde TRK protoonkogeni bulunur (74). RET/PTC rearranjmanı radyasyona bağlı gelişen tiroid kanserlerinde yaygındır (8,51). 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 (3,8,51,63,71). 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 (53,69,75,76,77,78). Çeşitli çalışmalar anaplastik tiroid karsinomlarının BRAF mutasyonu olan papiller karsinom zemininden geliştiğini göstermiştir (79). Tiroid foliküler karsinomunun ise en önemli moleküler özelliği RAS nokta mutasyonları veya PAX8-PPAR gamma yeniden düzenlenimidir, ancak tanısallık ve prognostik açıdan bir önemi yoktur (3,71,73,78). 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 (63,72,80).

Radyasyona maruziyet sıklıkla papiller karsinoma neden olurken, foliküler karsinomun etyolojisinde radyasyona ek olarak diyetdeki 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. Hem dishormonogenezde hem de Cowden sendromunda görülen multiple adenomların foliküler karsinoma dönüşebilmesi, adenomdan karsinoma geçiş olabileceğini gösteren bir bulgudur. Papiller karsinom görülme sıklığı iyot eksikliği olan bölgeler ile karşılaştırıldığında, diyetle yüksek veya yeterli iyot alan coğrafik bölgelerde daha yüksektir. İyot eksikliği olan bölgelerde papiller karsinomun görülme sıklığı iyot yüklemesinden sonra artar (1).

Fakat bu durumun papiller karsinom görülme oranındaki artışa mı yoksa foliküler karsinom görülme oranındaki azalmaya mı bağlı olduğu kesinlik kazanmamıştır (1).

Tiroid glandını en çok etkileyen patolojiler arasında yer alan multinodüler guatr, kronik tiroidit, ve Graves hastalığı papiller tiroid karsinomlu glandlarda bulunur ancak tiroid tümör gelişimi ile ilişkileri henüz tespit edilememiştir (6,44). Çok sayıda araştırma papiller tiroid karsinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininden geliştiğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda önceden var olan tiroiditi kanıtlayacak serolojik bir gösterge genellikle yoktur (81). Ott ve ark'ı Hashimoto's tiroiditinin tiroid kanserine zemin hazırlayan bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir (82). Bunlara zıt olarak; Del Rio ve ark'nın kronik tiroidit içeren ve içermeyen 175 PTC'lu olgu ile yaptıkları bir çalışmada; kronik lenfositik tiroiditin tümör gelişiminde minimal etkiye sahip olduğu ve tümör agresifliğini etkilemediği bulunmuştur (83). İyot eksikliğinin neden olduğu endemik guatr bölgelerinde foliküler karsinom daha fazla görüldüğü için uzun süreli multinodüler guatrın kansere yol açtığı ileri sürülmüştür (31). Bu bilgiye aykırı olarak; Gandolfi ve ark yaptığı çalışmada; multinodüler guatr'ın eşlik ettiği tiroid kanser tipinin daha büyük oranda papiller karsinom olduğu bildirilmiştir (84). Tiroid lenfomaları da tiroidit zemininde gelişmesine rağmen bunları kanıtlayacak veri yoktur (31,85).



Şekil 2.6.1: Tiroid karsinomunda karsinogenez basamakları (86)

Tiroid karsinomları, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bu durum, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabilir (31). Bazı çalışmalar, tiroid karsinomu gelişiminde artmış parite, ilk gebelik yaşının

geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptifler gibi çeşitli hormonal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (87).

2.7 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 (51,88). 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 (2,65). Tek bir nodülün malign olma olasılığı multinodüler olandan daha fazladır (89). Fizik muayenede klinisyen tiroidi palpe ederken sistematik olarak tek veya daha fazla nodül olup olmadığını, boyunda LAP olup olmadığını değerlendirmelidir. Tiroid glandının muayenesinde inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon birlikte yapılarak glandın büyüklüğü, nodüllerin varlığı ve özellikleri, thrill ya da üfürümler araştırılır. Üfürümlerin sistolik olup olmadığı, tek ya da iki taraflı olup olmadığı önemlidir (89).

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 (2,51,65). 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 (2,65).

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 (89). 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 (90). Papiller, medüller ve anaplastik tiroid tümörleri, metastatik tümörler ve lenfomaların İİAB ile tanınabilirlikleri yüksek iken, foliküler adenom ve foliküler karsinomların ayırımını bu yöntem ile sağlamak çok zordur (2,51,65,89). Çünkü bu lezyonlarda malign olduğunu belirten en önemli bulgu damar ve/veya kapsül invazyonunun tespiti. İİAB bu özellikleri belirlemede yetersizdir.

2.8 TEDAVİ

Tiroid tümörlerinin tedavisinde cerrahi esastır. Lezyonun büyüklüğü, çevre dokuya invazyonu, multifokalitesi göz önüne alınarak lumpektomi, parsiyel tiroidektomi, istmusektomi, lobektomi, hemitiroidektomi, subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi gibi çeşitli ameliyat tipleri uygulanmaktadır (2). Bazı merkezler özellikle çocuklarda total tiroidektominin hipoparatiroidizm ve rekürren laringeal sinir zedelenmesini artırdığı ve genel mortaliteyi azaltmadığını öne sürmektedirler. Diferansiye tiroid karsinomlarının %26-85'inde multiple odak bildirilmiş ve olguların %30-80'inde karşı lobda da hastalık saptanmıştır. Rekürrens sıklığı, total tiroidektomi yapılan olgularda subtotal tiroidektomi yapılanlara oranla daha düşüktür (51). Cerrahi tedavide tiroidektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonu da uygulanır, ancak bu durum halen tartışmalıdır (89). Radyoaktif iyot tedavisi; rezidü tiroid kanserini ortadan kaldırmak, metastatik odakları tespit etmek, 40 yaşından daha genç olgularda uzak metastaz tedavisini en

iyi şekilde sonuçlandırmak için uygulanır. Foliküler ve papiller karsinomlarda nüksü ve sağkalımı belirgin şekilde olumlu yönde etkiler (3). Kemoterapi tiroid kanserlerinde sınırlı bir role sahiptir. Kötü diferansiye veya anaplastik karsinomlarda sıklıkla diğer tedavilere ek olarak uygulanır. Diferansiye tiroid karsinomlarında ayrıca tiroid hormon tedavisi de uygulanır (2).

2.9 PATOLOJİ

Tiroid tümörlerinde en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği sınıflamadır. Buna göre tiroid tümörlerinin sınıflaması **Tablo 2.9.1**'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 (78). Tiroidin folikül hücresi kökenli karsinomlarında morfolojik fenotip, klinik davranış ve genotipik yönden belirgin farklılıklar bulunmaktadır (78).

2.9.1 PAPILLER KARSİNOM

Tiroidin folikül epitel hücrelerinden köken alan ve en sık görülen tümörü papiller karsinomdur. US'de %65-80 oranında görülür (44,54). Kadınları erkeklere nazaran daha çok etkilemekle birlikte K/E oranı beyaz ırkta 2/1-3/1 iken, Japonlarda 10/1'dir (44). 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 (4,51).

Tablo 2.9.1: 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 skleroza 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 • Periferik 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 (31,63). Genellikle İyi sınırlı, gri-beyaz renkli, elastik kıvamlı, komşu parankime infiltrate (düzensiz skar formasyonu) görünümündedir. Fibrozis ve kalsifikasyon alanları içerebilir (4,31,63). 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 döşeli 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 (54). Tiroid foliküllerinde hiperplazi olduğunda da bazen papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papiller yapılar uniform nukleuslu kolumnar epitel ile döşeli olup santralinde fibrovasküler kor bulunmaz, ödemli veya hücreden fakir, sıklıkla küçük foliküller içeren miksomatöz stroma şeklinde karşımıza çıkar (87). 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 (44).

Papiller karsinom tanısında, esas olarak nukleer özellikler göz önüne alınır. (1,2,4,6,44,54,63,74,).

-Nukleer kalabalıklaşma: Normal folikül epitel hücresi nukleusundan daha büyük ve daha oval şekilli, berrak veya buzlu cam özelliğinde nukleol 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 (1,4,81,87).

-İntranükleer psödoinklüzyon: Sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşur. Frozen kesitlerde veya sitolojik materyallerde görülür. Olguların %80-85'inde görülür (1,4,81,87).

-Nükleer groove: Nükleusun uzun eksenine paralel yarıklı şekilde izlenen nükleer kıvrımlardır. Olguların tamamında görülür (87).

-Mitoz çok azdır veya yoktur. Şayet mitoz sayısı artarsa kötü diferansiyasyon ve agresif davranışı gösterir (44).

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 (4,44,63,81).

-Bazı foliküllerin lümenlerinde ve papillalarda multinükleer histiyositler bulunur, tanısal önemi vardır (54)

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

Papiller Tiroid Karsinom Varyantları

- 1- Foliküler varyant
- 2- Makrofoliküler varyant
- 3- Onkositik varyant
- 4- Berrak hücreli varyant
- 5- Diffüz sklerozan varyant
- 6- Warthin benzeri varyant
- 7- Uzun hücreli varyant
- 8- Kolumnar hücreli varyant

- 9- Solid varyant
- 10- Kribriiform varyant
- 11- Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren Varyant
- 12- Fokal insular komponent içeren varyant
- 13- Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinom
- 14- İğsi ve dev hücreli varyant
- 15- Papiller mikrokarsinom
- 16- Kombine papiller-meduller karsinom

2.9.1.1.Foliküler Varyant

Klasik varyanttan sonra görülen en sık histolojik varyanttır (2). Gros olarak; bu tümörlerin 1/3'ü enkapsüle görünümde ve foliküler tümörlere benzer (1,2,6,87). Kapsüllü, kısmen kapsüllü ve diffüz multinodüler yapıda olabilir (78). 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 hematogen 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 ayıramayabilir. 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).

2.9.1.2.Makrofoliküler Varyant

Nadir görülen bir varyanttır (1,78). Lümenleri kolloid ile dolu makrofoliküllerden meydana gelir (4). Çoğu enkapsüledir. Tümör kesitinin %50’sinden fazlası makrofoliküllerden oluşur. Makrofoliküllerin çoğu hiperkromatik nükleuslu hücreler ile bazıları ise iri buzlu cam nükleuslu, groove ve psödoinklüzyon içeren hücreler ile döşelidir (1,6,91,92). Nükleer pleomorfizm ve nükleer membran irregüleritesi bu varyantın önemli özellikleridir (93). Ayırıcı tanıda, nodular koloidal hiperplazi, makrofoliküler adenom, Graves hastalığı ve hiperplastik nodül gibi benign lezyonlar yer alır (91,92,93). Papiller karsinomun nükleer özelliklerinin izlenmediği genişlemiş foliküllerin varlığında papiller karsinom makrofoliküler varyant tanısından kaçınılmalıdır (91).lenf nodu metastaz insidansı düşüktür (1,78,91). Prognozu ve tedavisi klasik papiller karsinoma benzer (2). Sitolojik preparatlarda; tabakalar, küçük papiller çıkıntılar oluşturan gruplar, zeminde bol kolloid ve ince veya kalın hücre kümeleri görülür (94).

2.9.1.3.Onkositik Varyant

Gros olarak; iyi sınırlı veya kapsüllü, turuncu-kahverenkli görünümündedir. Nadiran gri-beyaz renkte olabilir. Kistik değişiklikler görülebilir. Tümör çapı 0,5-6 cm arasında değişir (1,2). Histolojik olarak; papiller tümörler fibrovasküler kor etrafında onkositik hücreler ile döşeli kompleks dallanma gösteren papiller yapılardan oluşur. Onkositik hücreler; sitoplazmadaki mitokondri artışına bağlı olarak, yoğun eozinofilik, ince granular sitoplazmalı poligonal bazıları kolumnar şekilli hücrelerdir (1,2). Nükleer özellikleri klasik papiller karsinoma benzer ancak belirgin eozinofilik nükleoller görülebilir (1,2,4). Prognozu ve tedavisi klasik papiller karsinoma benzer (2).

2.9.1.4.Berrak Hücreli Varyant

Klasik papiller ve foliküler varyant papiller karsinomlarda hücrelerin çoğu berrak hücrelerden oluşuyorsa bu şekilde adlandırılır (1,2,78). Bu tümörlerin

bazılarında berrak hücreler ve onkositik hücreler bir arada bulunabilir. Klasik papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahiptir. Alcian blue ile pozitif boyanan intraselüler ve ekstraselüler mürin nadiren görülebilir (1). Prognozu ve tedavisi klasik papiller karsinoma benzer (2).

2.9.1.5. Diffüz Sklerozan Varyant

Papiller tiroid karsinomunun diffüz sklerozan varyantı nadirdir. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Histolojik olarak; bir veya her iki lobda diffüz tutulum, lenfatikler içinde mikropapiller yapılar, yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cisimcikleri, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis ile karakterizedir. Klinik olarak Hashimoto's tiroiditi ile ayrımı zordur. Bu özelliklerin hepsi klasik tip papiller tiroid karsinomunda görülebilmektedir. Ancak diffüz sklerozan varyantta bütün özelliklerin bir arada olması gereklidir (1,2,4,44,78). Tümör dışı tiroid dokusunda sıklıkla kronik lenfositik tiroidit vardır. Diffüz sklerozan varyant sıklıkla ekstrakapsüler invazyon, lenf nodu ve uzak metastaz özellikle de akciğer metastazı göstermektedir. Sağ kalım oranı klasik papiller karsinomdan daha düşüktür (1,2,4,78).

2.9.1.6. Warthin benzeri varyant

Histolojik olarak tükrük bezinin warthin tümörüne benzer. Tümör lenfositik tiroidit zemininde gelişir ve papiller yapılar gösterir. Papillaları döşeyen tümör hücreleri yoğun eozinofilik sitoplazmalıdır. Papiller yapıların stroması ise lenfoplazmasitik infiltrat içerir. Klinik seyri klasik papiller karsinoma benzer (87). Bazı kaynaklarda onkositik varyant başlığı altında incelenmektedir (1).

2.9.1.7. Uzun Hücreli Varyant

Daha çok ileri yaşlardaki erkeklerde görülür (2,6,44,78). Tümör hücreleri enlerinin üç katı yükseklikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalı ve papiller karsinoma özgü belirgin nükleuslara sahiptir (6,78). Nekroz, mitoz, tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon ve damar invazyonu yanı sıra lokal nüks, servikal lenf nodu metastazı, trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık görülmektedir (1,2,44,78). Psammom cisimleri genellikle görülmez. (2,6). Uzun hücreli varyantın

prognozu, klasik tip papiller karsinoma göre oldukça kötü olup, yüksek mortalite oranına sahiptir (2).

2.9.1.8.Kolumnar Hücreli Varyant

Bu varyant erkeklerde kadınlara oranla daha yaygındır. Geniş bir yaş dağılımı vardır (2). Erken sekretuar endometrium morfolojisine benzer şekilde supranükleer ve subnükleer sitoplazmik vakuoller içeren psödostratifiye prizmatik epitel ile döşeli papiller, trabeküler, foliküler ve solid paternler yanı sıra oval, kolloid içermeyen folikül yapıları görülebilir. (1,2,6,78) Sıklıkla hiperkromatik nükleus içermekle birlikte tümörlerin bazılarında buzlu cam nükleus görülebilir (1). Metastazlarında diğer adenokarsinomlarından ayrımı zordur. Klinik olarak agresif seyirlidir (1,78).

2.9.1.9.Solid Varyant

Daha çok çocukluk çağında görülen bu varyant papiller karsinoma özgü nükleus özellikleri gösteren hücrelerin oluşturduğu solid yapılardan ibarettir. Damar invazyonu ve tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olguların 1/3'ünde saptanmıştır (1,78).

2.9.1.10.Kribriform Varyant

Daha çok genç kadınlarda görülür ve multifokaldir. Papiller, solid, kribriform, fusiform/skuamoid yapılar içerir. Papiller tip nükleus yapısı yer yer hiperkromatik özellik gösterebilir (1,78).

2.9.1.11.Kombine papiller ve medüller karsinom

Papiller ve medüller karsinom komponenti, nükleer özelliklere göre saptanır. Dual diferansiyasyon gösteren mikst tümör veya kollizyon tümör olarak da adlandırılır. Literatürde 18 olguda tanımlanmıştır. Bu tümörler daha sıklıkla kadınlarda görülür. Yaş dağılımı 5, 6 ve 7. dekadlardır. Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte genetik mutasyonların ve ailesel geçişin varlığı gösterilmiştir (95,96). Bu tümörlerin prognozu daha agresiftir bu nedenle bu tanıya sahip olguların

Medüller tiroid karsinom komponentine göre tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir (96).

2.9.1.12.Papiller Mikrokarsinom

Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük çaptaki papiller karsinomları papiller mikrokarsinom olarak adlandırılır (1,63,78,97,98). Otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (1,78,100). Papiller karsinomun en sık görülen formudur (1). Genelde tiroid kapsülüne yakın yerleşir, sıklıkla sklerotik ve kapsülsüzdür (1,78). Tipik olarak; fibrotik alan etrafında tümöral hücrelerin dizilimi vardır (44). Papiller mikrotümör/tümörlet olarak da isimlendirilir (78). 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 PMC'lerdir. Latent PMC; otopsi serilerinde tesadüfi tespit edilen PMC'lerdir. Occult PMC; lenf nodu ya da uzak metastaz ile tanısı konulan PMC'lerdir (101). 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 (102). PMC'ların tedavi protokolleri değişiklik göstermektedir. Son zamanlara kadar, tümör çapına bakılmaksızın tiroidekteki her türlü malignitede total tiroidektomi+ I¹³¹ protokolü uygulanır iken yakın zamanlarda bu agresif cerrahinin bu olgu grubu için gereksiz olduğu iddia edilmektedir. İnsidental PMC'larda eğer tümör tek lobda tespit edilmişse lobektomi yeterlidir. US'de multifokal olduğu gösterilmiş olgularda total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır (101,103). 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 karsinomlara benzer (104).

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA PROGNOSTİK PARAMETRELER

1-)Yaş: En önemli prognostik parametrelerden biridir. İleri yaştaki olgularda prognoz daha kötüdür. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin çoğu 40-50 yaş sonrasında görülmektedir (2,4,49,54,81,87,105-113).

2-)Cinsiyet: Kadınlarda prognoz çoğu serilerde erkeklere göre daha iyi bulunmasına karşın, bazı serilerde belirgin fark görülmemiştir (2,4,51,54,87,105).

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 (4,54,81,114).

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 (1,2,6,54,107,110).

5-)Tümör Çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir orantı vardır. Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (4,81,107). 1-2 cm çapındaki papiller karsinomlar ve papiller mikrokarsinomlar mükemmel prognoza sahip iken 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz çok kötüdür (2,54,102,105,110,114,115).

6-)Kapsül ve Cerrahi Sınırlar: Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir (4,54,114). Kapsüllü tümörlerde eksizyondan sonra tümör nüksü yoktur (115).

7-)Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren olgularda, metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (4,54,81).

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 (4,54,81,105).

9-)Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar: Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (4,81).

10-)Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (4,81). Yapılan epidemiyolojik bir çalışma; iyonize radyasyonun çocuklarda tiroid kanser riskini

artırdığı, erişkinlerde ise etkilemediğini ortaya koymuştur. Ancak prognoz üzerine etkisini değerlendirmemişlerdir (116).

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 (4,78).

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

Tablo 2.9.1.1: İyi diferansiye tiroid kanserinde etkili olan risk faktörleri (54,117)

YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ:

1. Hastaya ait faktörler

- 15 yaşından küçük ve/veya 45 yaşından büyük olgular
- Erkek cinsiyet
- Ailesinde tiroid kanser öyküsü
- Önceden tiroide radyasyon maruziyeti

2. Tümöre ait faktörler

- Çapı 4 cm'den daha büyük
- Bilateral (multifokal) tutulum
- Tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon
- Damar invazyonu (papiller ve foliküler karsinomda)
- Servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı
- Çeşitli subtipler; onkositik, uzun hücreli, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, insuler varyant
- Nükleer atipi, tümör nekrozu ve damar invazyonu
- Uzak metastaz

ORTA VE DÜŞÜK RİSK FAKTÖRLERİ

1. Hastaya ait faktörler

- 15-45 yaş arası olgular
- Kadın cinsiyet
- Ailesinde tiroid kanser öyküsü olmayanlar

2. Tümöre ait faktörler

- Tümöre ait yüksek risk faktörlerinin olmaması
- Çeşitli subtipler; enkapsüle papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, kistik papiller tiroid karsinomu

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).

2.9.2 FOLİKÜLER KARSİNOM

Folikül hücresi tipinde diferansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen invaziv tiroid karsinomlarıdır (1,2,6,78,115). Tüm tiroid tümörlerinin %10-15 ini içermekle birlikte diyetteki iyot içeriğinin yeterliliği bu tümörün görülme oranını düşürmüştür (1,2,6,78,87). Diyetle iyot alımındaki eksiklik noduler guatr gelişimine de yol açtığından, bazı olgularda nodüler guatrın tümör gelişimine predispoze olduğu düşünülmektedir (31,63). Genellikle 5. dekada ve kadınlarda daha sık görülür (1,63,78). Çocuklarda nadiren görülür (51).

Makroskopik olarak; kapsüllü, iyi sınırlı, çapı 1 cm'den büyük, yuvarlak, solid tek nodül şeklindedir ve minimal invaziv tümörleri foliküler adenomlardan ayırt etmek zordur (1,31,63). 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 (63).

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).

2.9.2.1.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 (4,54). 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 nitelendirir, 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. Psödoinvazyon alanı genellikle linear tarzda dizilim gösteren, tek veya birkaç tümör hücresi, hemosiderin yüklü makrofajlar ve granülasyon dokusu içerir (6). Sadece minimal kapsül invazyonu olanların minimal nüks riski vardır. Sadece minimal damar invazyonu olan tümörlerde ise düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır (78). 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) (44).

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 (2,4,6,44).

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.

Ackerman ve ark foliküler tümörler için kabul gören görüşden farklı olarak 'noninvaziv foliküler karsinomu' tanımlamışlardır. Bu görüşe göre; kapsül ve damar

invazyonu bulgusu olmaksızın, solid/trabeküler büyüme paterni, mitoz, nekroz gibi sitolojik ve yapısal anormalliklerin varlığında noninvaziv foliküler karsinom tanısı konabilir (4).

2.9.2.2.Foliküler Karsinomun Varyantları

1-) Onkositik Varyant: Onkositik foliküler karsinom tamamen veya %75'den fazla onkositik hücre içeren folikül epitel hücrelerinden köken alan malign tümördür (1,54). 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 (1,44). 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 (1,2,4,6,44). 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). Ghossein ve ark'nın yaptığı bir çalışmaya göre; onkositik foliküler karsinomlarda damar invazyonu sayısının patoloji raporlarında belirtilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada, damar invazyonu sayısı 4 veya daha fazla olanlarda tümör nüksü daha yüksek bulunmuştur (118). 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 (1,2,6,44,54,78,87).

2-) Berrak Hücreli Varyant: Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondri varlığı ile hücreler berraklaşır (78).

2.9.3 KÖTÜ DİFERANSİYE KARSİNOM

Morfolojik görünüm ve klinik davranış açısından diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik tiroid karsinomları arasında yer alan, solid-insular komponentli nekrotik ve lokal invaziv tümörlerdir (1,78,114,115,119,120). Kötu diferansiye foliküler karsinom, foliküler karsinomun solid tipi, kötü diferansiye papiller karsinom, Grade III papiller karsinom, trabeküler karsinom, insüler karsinom bu lezyonlar için kullanılan sinonimlerdir (1). 50 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. Latin Amerika ve İtalya da tüm tiroid tümörlerinin %4-7'sini içermekle birlikte US'de bu oran çok daha düşüktür, bu durum tanı kriterlerinin ve etyolojik ajanların farklılığından kaynaklanmaktadır (1,44).

Makroskopik olarak tümörlerin çoğu 3 cm'den büyük, solid, gri-beyaz görünümde olup nekroz ve hemoraji alanları içerir. Genelde kapsülsüz, nodüler ve lokal invazivdir (1,44,115).

Kötü diferansiye karsinomların insuler, trabeküler ve solid olmak üzere üç farklı histolojik tipi tanımlanmıştır. Ancak klinik, morfolojik ve immünofenotipik açıdan büyük farklılıklar olmaması nedeni ile henüz bir alt sınıflama yapılmamıştır (1,78). Tümör hücreleri retraksiyon artefaktları gibi fibrovasküler septalar ile ayrılmış iyi sınırlı yuvalanmalardan oluşur. Yuvanmalar sıklıkla soliddir ancak küçük foliküllerde içerebilir. Tümör genelde küçük, uniform, yuvarlak, hiperkromatik veya veziküle nükleuslu, nükleolleri seçilemeyen hücrelerden oluşur. Mitoz ve damar invazyonu siktir. Peritelyomatöz büyüme paterni ve harita şeklinde nekrozlar görülür. Nadiren foliküller ve papiller yapılar da görülür (1,78,115,119). Kötu diferansiye karsinom tanısını koyabilmek için; bir görüşe göre solid, trabeküler ve insuler alanlar tümörün %75'den fazlasını oluşturmalıdır, diğer bir görüşe göre ise bu alanların oranı en az %10 olmalıdır (120).

2.9.4 İNDİFERANSİYE (ANAPLASTİK) KARSİNOM

Tiroidin anaplastik karsinomu, tiroid folikül epitelinin farklılaşmamış tümörüdür (63). İğsi ve dev hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, pleomorfik karsinom, dediferansiye karsinom, metaplastik karsinom ve karsinosarkom olarak da adlandırılır (1,2,44). Sıklıkla 60 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. E/K oranı 1/3-

1/4'dür (2,44). Tiroid tümörlerinin %5'inden daha azını içerir. Uzun süredir var olan guatr veya iyi diferansiye tiroid karsinomu zemininde gelişir (2,6). Farklı coğrafik bölgelerde değişik insidanslarda bulunur, örneğin endemik guatr bölgelerinde ve Avrupa'da, Amerika'dan daha yüksek insidans gösterir. Mortalite oranı %90'ın üzerindedir (1,54). Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam 6 aydır, en uzun sağkalım oranı 2,5 yıldır (44,54,121).

Makroskopik olarak tümör büyük, gri-beyaz renkli, sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içerir. Tipik olarak infiltratiftir, gland parankimini, lenf nodu, larinks, farinks, trakea ve özefagusu sıklıkla infiltre eder (1,2,44).

Mikroskopik olarak; anaplastik karsinom iğsi hücreler, pleomorfik dev hücreler ve epiteloid hücrelerden oluşur (1,44,63,78). Mitoz, düzensiz sınırlı geniş nekroz alanları ve damar invazyonu siktir (1,2,44,54,121). Bazı olgularda belirgin nötrofilik infiltrasyon görülebilir (1,2). Belirgin vaskularite, perisitik büyüme paterni olabilir. Kemik ve kıkırdak gibi heterolog elemanlar içerebilir (2). Metastatik lenf nodları genellikle tümörün içine gömülüdür. Kan yoluyla adrenal gland, akciğer ve sindirim sistemine metastaz yapar (44).

Anaplastik karsinomun sık görülmeyen çeşitli histolojik varyantları tanımlanmıştır. Bunlar :

- 1-) Osteoklastik varyant
- 2-) Karsinosarkom varyant
- 3-) Hücreden fakir anaplastik karsinom
- 4-) Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

2.9.5 MEDÜLLER KARSİNOM

Tiroidin parafoliküler C hücre diferansiyasyonu gösteren malign tümörüdür (1,2,6,63). Solid karsinom, amiloid stromalı solid karsinom, kompakt hücreli karsinom, tiroidin nöroendokrin karsinomu olarak da adlandırılır (1). Tüm tiroid tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. Çocuklardaki tiroid kanserlerinin %5'ini medüller tiroid kanserleri oluşturur (51). Kalıtsal ve sporadik olarak iki şekilde görülür. Olguların %75'i sporadik, %25'inden fazlası kalıtsaldır. Kalıtsal olanlar MEN tip 2A, 2B veya MEN sendromu görülmeyen ailevi tümörler olarak ortaya çıkarlar (2,58,122). Familial medüller karsinomlar farklı klinik tablolarla birlikte. MEN

2A ile ilişkili medüller karsinomda; C hücre hiperplazisi, adrenal feokromasitoma, adrenal medüller hiperplazi ve paratiroid hiperplazisi görülür. MEN 2B ile ilişkili medüller karsinomda ise C hücre hiperplazisi, feokromasitoma, adrenal medüller hiperplazi, mukozal nöroma, gastrointestinal ganglionöroma ve kas-iskelet anomalileri görülür (1,6). Sporadik olgularda ortalama yaş 50 dir. MEN 2B ile ilişkili olanlar infant ve erken çocukluk döneminde görülmekle birlikte MEN 2A ile ilişkili tümörler geç adolesan ve erken adult döneminde görülür (1,2,122). MEN 2B ile ilişkili olan medüller karsinomlar erken metastaz yapar, prognozu kötüdür (2,122). Sporadik olgular genellikle tek taraflı, familyal olanlar multisentrik ve iki taraflıdır. RET protoonkogeninde germ-line mutasyonlar MEN 2A ile birlikte görülen medüller karsinomun gelişmesinde önemli rol oynar. (2,6,78,122). Medüller karsinom normal C hücrelerine benzer ve kalsitonin sekrete eder, bu özelliği teşhis ve postoperatif takipte önemlidir. Bazı olgularda tümör hücreleri CEA, somatostatin, serotonin ve VIP gibi diğer polipeptid hormonları salgılar ve bunlara bağlı olarak şiddetli sulu daire, karsinoid sendrom, cushing sendrom, adrenal veya paratiroid hastalığı, hipertansiyon ve kardiyak aritmi gibi klinik tablolar gelişebilir (2,6,63,122). Olguların %50'sinden fazlasında lenf nodu metastazı, %15'inden fazlasında ise başta karaciğer, akciğer ve kemik olmak üzere uzak metastazlar görülür (1,6,54,122).

Medüller tiroid karsinomu sıklıkla tiroid loblarının C hücrelerinden en zengin olduğu 1/3 orta kısmında lokalize olup, 1 cm çapında ve daha küçük çaptakiler medüller mikrokarsinom olarak adlandırılır (1,78). Son 5 yılda medüller mikrokarsinomun görülme sıklığı artmıştır. Bu tümörlerin çoğu insidentaldir. Nodüler tiroid lezyonu olan 1385 olgu ile yapılan bir çalışmada, tüm tiroid nodüllerinin %0.57'sinde, tüm tiroid kanserlerinin %15.7'sinde insidental olarak medüller tiroid kanseri bulunmuştur (1).

Makroskopik olarak; kesit yüzeyi gri-beyaz renkli, elastik kıvamlı ve iyi sınırlıdır ancak kapsül varlığı değişkendir. Kanama ve nekroz genellikle bulunmaz, fakat kalsifikasyon görülebilir (1,2,6,122).

Mikroskopik olarak; poligonal ve iğsi şekilli hücrelerin oluşturduğu adacıklar, yuvalanmalar, solid, organoid, psödopapiller ve trabeküler yapılardan meydana gelir (2,6,63,78). Bazı tümörler histolojik olarak karsinoide benzer. Tümör hücreleri oval yuvarlak şekilli, dağınık ince kromatinli, düzgün yuvarlak nükleusludur. Nükleoller

onkositik varyant dışında görülmez. Nadiren nükleuslar geniş, hiperkromatik, pleomorfik olabilir. Sitoplazmaları eozinofilik, amfofilik, geniş poligonal granuler şekillidir (1,2,6,122). Mitoz genellikle nadirdir. Büyük tümörlerde nekroz ve hemoraji sıktır (1,6). Medüller karsinomların %80'inde amiloid bulunur. Ancak amiloidin yokluğu medüller karsinomu ekarte ettirmez (6,122).

Medüller Tiroid Karsinomun Varyantları (1)

- 1- Papiller/psödopapiller
- 2- Glandüler (tübüler-foliküler)
- 3- Dev Hücreli
- 4- İğsi Hücreli
- 5- Küçük Hücreli ve Nöroblastom benzeri
- 6- Paraganglioma benzeri
- 7- Onkositik Hücreli
- 8- Berrak Hücreli
- 9- Anjiosarkom benzeri
- 10- Skuamoz Hücreli
- 11- Melanin Üreten

2.9.5.1.C HÜCRE HİPERPLAZİSİ

Tiroid C hücrelerinin; multifokal ve sayıca artışına bağlı olarak, tiroid foliküllerinin ve folikül epitel hücrelerinin yerini almasına C hücre hiperplazisi denir. Tümöral olmayan hiperplastik bir durumdan ziyade, premalign proliferasyon veya medüller karsinomun erken fazı olarak değerlendirilebilir. C hücre hiperplazisi morfolojik olarak, nodular ve diffüz olarak ayrılır. Birçok çalışmada C hücre hiperplazisi tanımında farklı sayılar verilmekle birlikte genel olarak kabul edilen görüşe göre; diffüz hiperplazi; her iki tiroid lobunda, her küçük büyütme alanında en az 50 C hücresinden oluşur. Nodular hiperplazide ise; C hücreleri folikül boşluğunu tamamen sarmıştır. Bazı araştırmacılara göre ise, her iki lobda 6'dan fazla hücre içeren kümelerin varlığı tanı için yeterlidir (1,2,6,122). Son zamanlarda C hücre sayısının, C hücre hiperplazisi tanısında bir önemi olmadığı, ışık mikroskopunda

hafif- orta derecede atipik C hücre varlığının tanıda değerli olduğunu iddia edenler de vardır (2).

2.10. EVRELEME

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla tiroid kanserleri için 17 farklı sınıflama yapılmıştır (123). Bunlardan bazıları:

1- European Organization for Research on Treatment of Cancer (**EORTC**), tiroid kanserinde risk gruplu olguları tesbit eden ilk sistemdir. 1979 yılında multivaryasyon analizine dayanan prognostik indeks tanımlanmıştır. Bu sistemde çok farklı biyolojik davranışları olan diferansiye, medüller ve anaplastik kanserler birlikte değerlendirilmiştir. Bu nedenle yaygın kullanılmamıştır. Bu sınıflamanın değişkenleri; yaş, cinsiyet, histolojik tip, tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon ve uzak metastazdır (1,3,48,55).

2- 1987'de Mayo Kliniği'nden Hay ve ark. tarafından önerilen **AGES** sisteminde kullanılan değişkenler; yaş, grade, invazyon ve tümör çapıdır (1,3,48,55).

3- 1988'de Lahey kliniğinde Cady ve Rossi'nin tanımladığı **AMES** sisteminde kullanılan değişkenler; yaş (cut-off değeri erkekler için 40 yaş, kadınlar için 50 yaş), uzak metastaz, invazyon ve tümör çapıdır (1,3,48,55,105).

4- AGES sistemine alternatif olarak **MACİS** sınıflamasında ise değişkenler; uzak metastaz, yaş (cut-off; 40 yaş), rezeksiyonun yeterliliği, lokal invazyon ve tümör çapıdır (1,3,48,55,105)

5- **TNM** sınıflamasında; tümör çapı ve çevreye invazyonu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz değerlendirilir. Ayrıca foliküler ve papiller karsinomlar kendi arasında yaşa göre (cut-off; 45 yaş) evrelere ayrılır (1,48,105).

TNM evreleme sistemi ilk olarak 1940'da tanımlanmıştır.1992'de International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından onaylanmıştır. En son şeklini ise Ocak 2003 yılında almıştır. TNM sistemi tüm kanserlerde uygulanabilir ve tümörün biyolojik davranışını esas alır. Diğer evreleme sistemlerinin eksikliklerini düzenlemek ve tüm dünyada ortak bir evreleme kullanmak amacı ile seçilmiştir (1,105,123,124).

Tablo 2.10.1: TNM Sistemi (1)**Primer Tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendirilememiş

To: Primer tümör ait bulgu yok

T1: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T2: Tümörün en büyük çapı 2 cm de büyük- 4 cm den küçük ve tiroide sınırlı

T3: Tümörün en büyük çapı 4 cm den büyük ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon var

T4a: Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus yada rekürren laryngeal siniri invaze etmiş

T4b: Tümör prevertebral fasya veya karotid arter veya mediastinal damarları invaze etmiş

NOT: Tüm anaplastik tümörler T4 dür.

T4a cerrahi olarak çıkarılabilen tiroid içine sınırlı anaplastik karsinom

T4b cerrahi olarak çıkarılamayan tiroid çevresi yumuşak dokuyana yayılmış anaplastik karsinom

Bölgesel lenf nodu Tutulumu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş

No: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

N1a: Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/delphian lenf nodu metastazı var

N1b: Unilateral veya bilateral servikal yada superior mediastinal lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilememiş

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

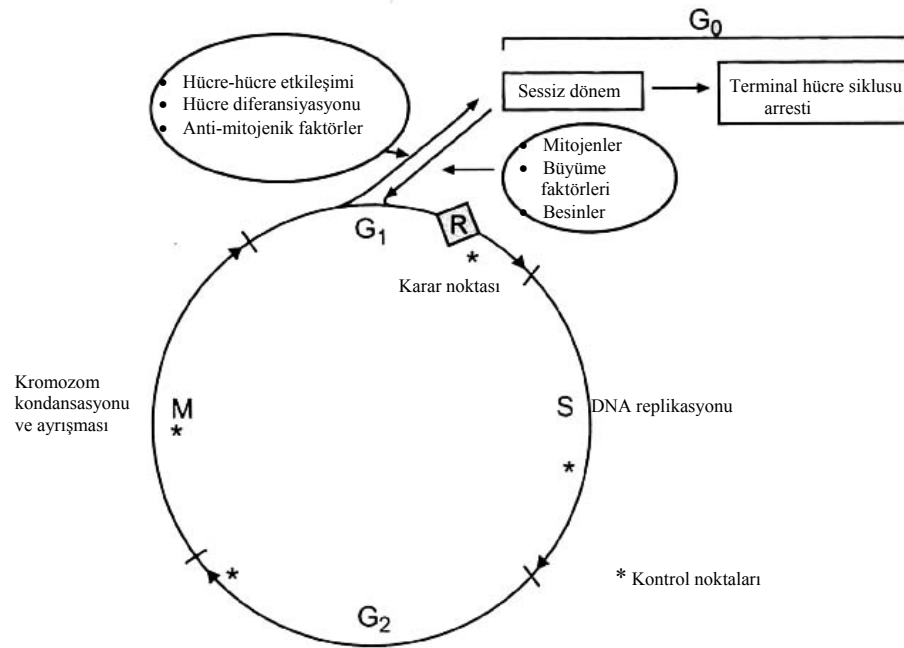
Tablo 2.10.2: TNM sistemine göre evreleme (1)

Papiller veya Foliküler Karsinomlar (45 yaşın altında)			
Stage I	Any T	Any N	Mo
Stage II	Any T	Any N	M1
Papiller veya Foliküler Karsinomlar (45 yaşın üstünde)			
Stage I	T1	No	Mo
Stage II	T2	No	Mo
Stage III	T3	No	Mo
Stage IVA	T1	N1a	Mo
	T2	N1a	Mo
	T3	N1a	Mo
	T4a	No	Mo
	T4a	N1a	Mo
	T1	N1b	Mo
	T2	N1b	Mo
Stage IVB	T3	N1b	Mo
	T4a	N1b	Mo
	T4b	Any N	Mo
Stage IVC	Any T	Any N	M1
Medüller Karsinom			
Stage I	T1	No	Mo
Stage II	T2	No	Mo
Stage III	T3	No	Mo
Stage IVA	T1	N1a	Mo
	T2	N1a	Mo
	T3	N1a	Mo
	T4a	No	Mo
	T4a	N1a,b	Mo
	T1	N1b	Mo
	T2	N1b	Mo
Stage IVB	T3	N1b	Mo
	T4b	Any N	Mo
	Stage IVC	Any T	Any N
İndiferansiye (anaplastik) Karsinom			
Stage IVA	T4a	Any N	Mo
Stage IVB	T4b	Any N	Mo
Stage IVC	Any T	Any N	M1

2.11.HÜCRE SIKLUSU, KARSİNOGENEZ VE GEN ÜRÜNLERİ

Hücre proliferasyonu yaşamın devamlılığı için çok önemlidir. Normal hücre proliferasyonu ancak o hücrenin ve o hücrenin bulunduğu organın uygun koşullarında, çevresel uyarıların da uygun olduğu koşullarda hücrenin nükleusu tarafından karar verilerek oluşan kontrollü bir olaydır (63). Bu komplike olayın gerçekleşmesinde çok sayıda intra ve ekstraselüler sinyaller işleme katılır. Bir hücrede değişim ve hücreyel farklılaşma, bazı küçük genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır ancak, bu değişiklikler belirli bir düzende ve kontrol altında gerçekleşmelidir (31,125).

Bir hücrede çoğalma G1 (presentetik), S (DNA sentezi), G2 (premitotik), M (mitotik) fazları olarak bilinen dört ayrı hücre siklus fazı ile gerçekleşir (**Şekil-2.11-1**) Prolifere olan hücreler için diğer bir faz Go fazıdır. Go fazı istirahat fazı olup, bu fazda hücreler spesifik bir işlevi görmek üzere programlanır.



Şekil 2.11.1. Hücre siklusunun evreleri ve siklusu etkileyen faktörler. (De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles And Practise Of Oncology. 6th ed. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 91-110)

Ki-67, monoklonal bir antikor olup, ilk olarak 1983' te Gerdes tarafından bulunmuştur. Çoğalan ve çoğalmayan hücreleri ayıran bir proliferasyon belirleyicisi olan bu antikor, hücre siklusunun aktif fazında, hücrelerin onarımı sırasında veya

hücre siklusunun başlamasıyla eksprese edilmektedir (36). Ki-67 antijeni Go ve erken G1 fazı dışında, hücre siklusunun tüm fazlarında eksprese edilen, yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir (35,126). Ki-67 ekspresyonu genel olarak tümör grade'i ve mitoz sayısı ile ilişkilidir. Bundan dolayı birçok tümörde prognostik bir belirleyici olarak kullanılır (35). İnterfaz sırasında Ki-67 proteini; çekirdek ve çekirdekçik içindeki belirgin yapılardan biridir (127).

Hücre siklusu, başlangıcı ekstrasellüler uyarılara dayanan, kompleks intrasellüler ve ekstrasellüler moleküler mekanizmalar arası etkileşimler sonucu gerçekleşen bir olaylar bütünüdür. Hedef hücre, gelen sinyalleri yüzeyindeki, sitoplazmasındaki ya da nükleusundaki reseptörleri aracılığı ile algılar. Bir reseptör proteini özel bir ligand için bağlanma kapasitesine sahiptir ve sonuçta oluşan reseptör-ligand kompleksi özel hücresel yanıtı oluşturur (31).

Hücre yüzeyinde üç ana reseptör sınıfı vardır. Hücre yüzeyindeki bu reseptörler tarafından algılanan ekstrasellüler sinyaller, intrasellüler sinyallere dönüşür ve sonrasında da spesifik hücresel yanıt oluşur. Bu zincirleme reaksiyonun oluşumunu sinyal ileti sistemi sağlar. Sinyal iletim sistemleri tipik olarak ardışık protein kinazların oluşturduğu bir ağdır (31). Sinyal iletim sistemleri bilgiyi spesifik gen ekspresyonları düzenlemelerinin gerçekleştirildiği nükleusa taşır. Bu düzenleme sıklıkla genlerin transkripsiyonun düzeyinde gerçekleşir ve bu transkripsiyonu düzenleyen faktörlere "transkripsiyon faktörleri" denir. Transkripsiyon faktörleri DNA bağlanması ve transkripsiyonal düzenleme için gerekli iki bölüm içeren spesifik modüler bir yapıya sahiptirler (31).

Hücre siklusunun değişik fazlarını kontrol eden önemli genler ve gen ürünü proteinler vardır. Bunlar büyümeyi uyarı protoonkogenler, büyümeyi inhibe eden tümör supresör genler ve programlı hücre ölümü veya apoptozisi kontrol eden genlerdir. Genetik hasarın esas hedefi bu üç genlerdir (31).

Protoonkogenler, hücrenin büyüme mekanizmaları ile ilişkili genlerdir. Protoonkogenler; hücre yüzeyinde etkili olanlar, uyarı iletim sisteminde etkili olanlar ve nükleusta lokalize olanlar olmak üzere üç ayrı grupta incelenirler. Hücre yüzeyinde etkili olan protoonkogenlerden en önemlisi büyüme faktörleridir (GF). Sitoplazmadaki uyarı iletim sisteminde bulunan protoonkogenlerden en iyi bilineni

“ras” dır. Nükleusta lokalize protoonkogenler de “myc, myb, jun, fos” genleridir (31).

Tümör supresör genlerin görevleri tümör oluşumunu engellemek değil, hücre büyümesini kontrol etmektir. Tümör supresör genler de, protoonkogenler gibi hücre yüzeyinde, sitoplazmada ve nükleusda olmak üzere üç ayrı gruba ayrılır. Hücre yüzeyinde yer alan tümör supresör genler Transforming Growth Faktör beta (TGF- β), Cadherin, Deleted Colon Cancer (DCC) genidir. Sitoplazmada yer alan ve uyarı iletim sistemini regüle eden tümör supresör genler ise Nörofibromin-1 (NF-1) ve Adenomatosis Poliposis Coli (APC) genleridir. Nükleusda lokalize tümör supresör genler ise Retinoblastoma (RB), p53 ve Wilms tümör genleridir (31).

RB geni; 13q14 kromozomu üzerinde yerleşmiş, 180 kb’lık bir alan kaplamakta ve 27 ekzondan oluşan ilk tanımlanan tümör süpresör gendir (128,129). Bu gen 4.8 kb’lık bir mRNA üreten nükleer fosfoproteindir (63,129). Her hücre türünde bulunan ve DNA bağlayan bir protein olan Rb aktif (fosforile olmamış) ve inaktif (fosforile olmuş) olmak üzere iki durumda bulunur(31). Aktif halde E2F ailesi transkripsiyon faktörlerini bağlayarak hücre bölünmesini engellemektedir. İnaktif halde siklin ve siklin bağımlı kinazlardan (sbk) fosfor alarak hiperfosforile olur. İnaktif halde E2F faktörleri ile bağlanamayıp E2F’nin açığa çıkmasını ve hücrenin G1 fazından S fazına geçişini sağlar (63). Hücre S fazına girince büyüme faktör stimülasyonu olmasa da bölünmeye devam eder. M fazında da Rb’dan tekrar fosfat grupları alınır ve tekrar defosforile hale getirilir (31,63). Hücre Go fazında iken aktif, fosforile olmamış Rb içerir. Bu evrede Rb, E2F’yi bağlayarak hücre çoğalmasını önler. Stabil hücre büyüme faktörleri ile uyarıldığında Siklin D ve Siklin E konsantrasyonu artar. SiklinD/SBK4, SiklinD/SBK6 ve SiklinE/SBK2 aktivasyonu ile Rb fosforile olur. Aşırı fosforile olmuş Rb, E2F transkripsiyon faktörünü bırakır ve hücre S fazına girer (31).

Nükleusa gelen sinyaller hücre siklusunu başlatabilirler. Hücre siklusunu kontrol eden temel olarak iki moleküler mekanizma vardır. Birincisi hücre döngüsünün tüm fazlarında ortamda bulunan siklinler adı verilen bir grup proteinin oluşturduğu fosforilasyon yolu, ikincisi ise moleküler olayların tamamlanmasını monitörize eden ve gerekirse siklusun bir sonraki evreye geçişini geciktiren kontrol noktalarıdır (31,125).

Siklinler, hücrelerin hücre siklusuna girmelerini ve bu siklus aktivitesinin ilerlemesini sağlayan gen ürünü proteinlerdir. Memeli hücrelerinde major sekiz tip siklin grubu (A,B,C,D,E,F,G,H) yer alır. Siklinler arasındaki bu farklılık, hücre siklusunun farklı fazları sırasındaki ekspresyonlarına bağlıdır. Bunlardan siklin D ailesi (D1, D2, D3), siklin C ve siklin E hücre siklusunun G1/S evresinde maksimum ekspresyona sahip iken, siklin A ve siklin B siklusun S/G2 evresinde eksprese edilir (33). Siklinler, sbk'lar ile oluşturdukları siklin/sbk kompleksleri şeklinde fonksiyon görürler. Bugün için bilinen yedi çeşit cdk vardır ve bunlar hücre siklusunun farklı fazlarında farklı siklinlere bağlanarak etki gösterirler. Örneğin sbk1/siklinB birleşerek G2/M evresinde, sbk2/siklin E-siklinA birleşerek S fazı süresince, sbk4 ve sbk6 D grubu siklinler ile birleşerek G1 fazı süresince etki gösterir (33).

Birçok hücre siklus proteinleri kanser gelişiminde rol oynamaktadır. En önemlilerinden biri ise siklin D1 dir. Siklin D1, kromozom 11q13 de lokalize bir gen olup kontrol noktasının aşılıp, siklusun S fazına girişini düzenler (8). Bu genin aşırı ekspresyonu G1 fazının süresini kısaltarak hücre proliferasyon hızını artırır. Siklin D1, mutajenik gelişme faktörleri ve gelişme faktörü sensörleri ile aktive edilerek sbk 2, 4 ve 5 ile kompleks oluşturur ve bu komplekslerden siklin D1-sbk4 kompleksi, Rb proteinini fosforile ederek inhibisyona uğratar. Bundan başka siklin D1-sbk2 kompleksi SV40 DNA tümör virüsünün replikasyonu için yaşamsal bir protein olan PCNA ile ilişki içindedir ancak bu proteini fosforile etmez. Siklin D1 ekspresyonunun bilinen regülatörleri arasında MAP kinaz kaskadı, NF-κB ve Wnt sinyalleri gibi değişik faktörler yer alır (31,33,125).

Siklinlerin aktiviteleri kontrol eden bir grup tümör supresör gen ise siklin/sbk inhibitörleri (sbki) dir. SBKI 1993-1995 yıllarında tanımlanmış ve klonlanmışlardır. Hücre döngüsü ilerlemesi, döngünün devamını sağlayan siklinlerin, katalitik partneri olan sbk tarafından kontrol edilmektedir. Düzenli olarak kontrol edilmeyen sbk aktivitesi, artmış hücre çoğalmasına ve genomik instabiliteye neden olmaktadır. Bu durum; hücrenin ölümsüzlük kazanması veya kanserleşmesi ile sonuçlanır (130,131). Sbki'leri, dizin homolojisi ve inhibe ettikleri hedefler bazında iki grupta toplanırlar. Birinci grupta yer alan INK4 ailesi tekrarlayan ankyrin segmentleri içerir ve sbk4 ve sbk6 kompleksleri için spesifiktir. INK4 ailesini oluşturan sbki'leri p16INK4a, p15INK4b, p18INK4c ve p19INK4d dir. İkinci grupta yer alan CIP/KIP ailesi ise,

p21CIP1, p27KIP1 ve p57KIP2 den oluşur. Cip/Kip ailesindeki proteinler, siklin-sbk komplekslerini inhibe ederek hücre siklusunu durdururlar (33,132). İlk klonlanan Cip/Kip üyesi sbki p21 olup, DNA hasarına karşı oluşan cevapta G1 baskılanmasından sorumludur. p27 ise antimitojenik sinyallere karşı oluşan cevapta, büyümeyi düzenleyen önemli bir moleküldür. p57; p27 ile %40 oranında homolojiye sahip olup, proliferasyon ve diferansiyasyonda görevlidir. P57 ve p27 sahip oldukları bu homoloji nedeniyle İHK'sal olarak çapraz reaksiyon vermektedir (131). Hücre döngüsü negatif kontrolünde p21'in bazı işlevleri, p27 ve p57 tarafından karşılanabilmektedir. Ancak, bu moleküllerin özgül fonksiyonlarına karşılık, aralarındaki fonksiyonel ilişkiler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmaların sonuçlarına göre; p21'in "growth arresti" uyardığı, p57'nin "growth arrestin" devamını sağladığı ve p27'nin ise diferansiyasyon genlerini uyardığı bilinmektedir. Cip/Kip ailesi sbki'lerinin mutasyonel inaktivasyonlarına çok nadir olarak rastlanılmaktadır. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, hücre döngüsündeki ve tümör baskılanmasındaki işlevlerinden dolayı, kanser gelişiminde birer genetik değişiklik hedefidirler. Ayrıca kanser gelişim sürecinde yer alan diğer moleküllerin genetik değişimi ile başlayan onkojenik süreçlerde, fonksiyonlarında meydana gelen bozulmalar ile de ikincil olarak etkili olabilmektedirler. Bu nedenle; kanser hücrelerinde p21, p27 ve p57 sbki'leri gibi hücre döngüsünün negatif kontrolünden ve tümör baskılanmasından sorumlu moleküllerin fonksiyonlarının saptanması ve bu fonksiyonların neoplastik süreçteki etkilerinin belirlenmesi, klinik tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde faydalı olmaktadır (130).

p27KIP1 proteini %42 aminoasit homolojisi içeren kromozom 12p13 de lokalize olan bir sbk inhibitörüdür (8,133). Prolifere hücrelerde p27KIP1 sbk'lar ile kompleks halindedir (132). Sessiz hücrelerde p27kip1, siklin D-sbk4 ile kompleks halinde bulunmaktadır. Hücreler hücre siklusuna girmeleri için uyarıldıklarında siklin D-sbk4 kompleksinin miktarı giderek artar ve p27kip1'nin seviyesini geçerek onun inhibitör etkisine engel olur. TGF- β ile muamele edilen hücrelerde sbk4 sentezi azalır ve p27kip1, cyclinE-sbk2 kompleksine girerek her iki kinaz enziminin aktivitesini kaybetmesine yol açar. Sonuç olarak pRb hipofosforile olmuş durumda muhafaza edilir ve hücre döngüsü G1 fazında durdurulur (134). Stabil hücrelerde p27KIP1 seviyesi yüksektir (132). Ancak G1 faz süresince mitojenik uyarı ile hızla

seviyesi azalır (132,133). p27KIP1, TGF- β 'nın kontakt inhibisyonuna veya büyüme geçici olarak durdurmasına neden olarak G1 fazında hücre siklusunu durdurur (135). TGF- β proliferasyon karşıtı etkisini büyük oranda Rb yolunu düzenleyerek yapar (31). p27KIP1, siklinE /sbk2 kompleksi ile ilişkilidir, bu kompleks Rb fosforilasyonunu inhibe eder (135). p27KIP1 in aşırı ekspresyonu hücrenin S fazına girmesini inhibe eder (135). Hücre döngüsünün inhibitör proteinlerinden p27'nin siklin-sbk kompleksine bağlanması için, sitoplazmadan hücre çekirdeğine yer değiştirmesi gerekir. Onkojenik uyarı halinde bu protein fosforilasyona uğrar. Bunun sonucunda, p27 sitoplazmaya geri döner ve hücre döngüsündeki inhibitör etkisi ortadan kalkar (136)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, Ocak 1995 ve Temmuz 2007 tarihleri arasında tiroid karsinomu tanısı almış ve tiroidektomi, lobektomi ve bazılarında klinik ve radyolojik olarak metastaz düşünülerek beraberinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan toplam 119 tiroid karsinom olgusu tespit edildi. Bu olgulardan foliküler karsinom tanısı alan 11 olgudan 5'i uygun ve yeterli makroskopik örnekleme yapılmamış, 6'sı ise konsültasyon olgusu olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. Parafin bloklarına ulaşılabilen ve immünohistokimyasal boyama yapmaya uygun 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Kontrol grubu olarak ise 17 adenomatöz nodül ve 3 foliküler adenom içeren 20 olgu ile 20 nodular koloidal hiperplazi (NKH) tanısı alan toplam 40 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, önceki tanılarına bakılmaksızın retrospektif olarak histolojik tip, tümör çevresi tiroid dokusu, damar invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, cerrahi sınır, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, kalsifikasyon varlığı, nekroz varlığı yönünden yeniden değerlendirildi. Psammom tipi kalsifikasyon değerlendirilirken stromadaki ve papillalardaki konsantrik kalsifikasyonlar esas alındı. Folikül lümenindeki konsantrik kalsifikasyonlar psammom kalsifikasyon grubuna alınmadı. Olguların yaş, cinsiyet, servikal lenf nodu tutulumuna ait bilgiler patoloji raporlarından; tümör çapına ait bilgiler ise patoloji raporlarından ve/veya mikroskopik ölçüm ile elde edildi. Olgular, yaşa göre; ≤ 45 ve >45 olmak üzere iki grubuna ayrıldı. Tümör çapı olarak; rezeksiyon materyalindeki en büyük çap esas alındı. Tümör çapına göre olgular, ≤ 1 cm, 1-4 cm ve >4 cm olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tümörler histolojik tipe göre; papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiyel tümör, medüller karsinom ve anaplastik karsinom olarak beş başlık altında toplandı. Tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz varlığı, kalsifikasyon varlığı,

tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu ve multisentrisite/multifokalite yönünden negatif ve pozitif şeklinde gruplandırıldı. Olguların klinik takipleri bilinemediğinden prognostik parametrelerin sağkalım üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Bölümümüzde önceki yıllara ait tiroidektomi ve lobektomi materyallerinin kapsülü çini mürekkep ile boyanmadığından tiroid kapsül invazyonu ve cerrahi sınır tutulumu HE boyanmış preparatlarda subjektif olarak değerlendirildi. Ayrıca patoloji raporlarından bazı olgulara ait bilgiler tam olarak elde edilemediğinden ve materyalin makroskopik örnekleme tekniğindeki eksiklikler nedeniyle, elde edilebilen veriler üzerinden istatistik programı uygulandı.

Daha sonra immünohistokimyasal inceleme için çalışma grubuna ait her olgunun histolojik tipini en iyi yansıtacak şekilde, hücreden zengin nekroz ve kanama alanları içermeyen preparatlar ile kontrol grubuna ait adenomatöz nodül ve NKH olgularından preparatlar seçildi. Foliküler karsinomlarda olgu sayısı az olduğundan ve İHK sonuçlarında adenomatöz nodüllerden farklı olmadığından dolayı üç foliküler adenom olgusu adenomatöz nodül grubuna dahil edildi. Bu preparatların parafin bloklarından 3µm kalınlıkta kesitler yapılarak polilizin ile kaplı lamlara alındı. İmmünohistokimyasal boyamada bir tümör supresör gen olan Rb (Monoclonal Mouse Antibody Rb Ab-1, Lab Vision Clone 1F8; Cat no: MS-107-R7- USA,2007) ile hücre siklusu proteinleri olan p27 (Thermo-Lab Vision p27Kip1; Cat no: RB-9019-R7-USA,2007) ve siklin D1 (Neomarkers-Cyclin D1 SP4; Cat no: RM-9104-R7-USA,2007) ayrıca bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 (Monoclonal Rabbit Antibody Ki-67, Thermo-Lab Vision; Cat no:MS-107-R7- USA,2007) kullanıldı. İmmünohistokimyasal yöntem olarak Avidin-Biyotin-Peroksidaz (ABP) yöntemi uygulandı. Rb antikoru ile farklı boyama yöntemleri kullanılarak yapılan her türlü ön çalışmaya ve farklı dokulardaki pozitif kontrol boyanmasına rağmen, tiroid dokusunda olumlu sonuç alınamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Boyama yöntemi:

1- Boyama işlemi nemlendirilmiş, ısısı 24° C'ye kadar çıkarılmış, ıslak zeminli bir ortamda uygulandı. Formalinle fikse edilen ve parafine gömülü bloklardan 3µm kalınlığında hazırlanan doku kesitleri önce 65° C'de 1 saat etüvde

tutulup bir gece oda ısısında bekletildikten sonra 50° C'de 30 dakika süreyle ksilende deparafinize edildi. Bu sırada su dolu bir kap mikrodalga fırında 20 dakika ısıtılarak sıcak, nemli bir ortam oluşturuldu. Bu işlemten sonra dokular sırayla 5'er dakika 80°, 90° ve 96°'lik alkollerden geçirilerek dehidrate edildi.

2- Dokular dehidrasyon işleminden sonra sırasıyla distile suda ve PBS (Phosphate Buffer Saline) solüsyonunda 5'er dakika yıkandıktan sonra antijen geri kazanımı için % 3 lük Hidrojen Peroksit solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

3- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra dokudaki antijen geri kazanımını etkinleştirmek için Ki-67 ve şiklin D1 ile boyanacak kesitler mikrodalga fırında pHdeğeri 8.4 olan EDTA Buffer içinde 35 dakika yüksek ısıda kaynatıldı, sonrasında 20 dakika aynı solüsyon içerisinde oda sıcaklığında tutuldu. p27 ile boyanacak dokular ise, mikrodalga fırında pH değeri 9.5 olan EDTA buffer içinde en yüksek sıcaklıkta 40 dakika süre ile kaynatıldı ve 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

4- 10 dakika PBS solüsyonunda tutulduktan sonra Ki-67 ve siklin D1 immünohistokimyasal boyamasına geçildi.

5- Bu immünohistokimyasal boyalar UV blokta 15-20 dk tutuldu.

6- Kullanıma hazır (RTU), Ki-67 ve siklin D1 antikoları ile oda ısısında 60-90 dakika inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS de tutuldu.

7- p27 oda ısısında soğutulduktan sonra p27 immünohistokimyasal boyamasına geçildi.

8- Kullanıma hazır p27 antikoları +4°C de 1 gece bekletildi. Takiben 10 dk PBS de tutuldu.

9- Daha sonra p27, Ki-67 ve siklin D1 antikoları bağlayıcı solüsyon (Link) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. Takiben 10 dakika PBS de tutuldu.

10- Streptavidin-Peroksidaz (Label) ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı ve 10 dakika PBS uygulandı.

11- Son olarak substrat kromojen karışımı ile renklendirme işlemi yapıldı. Bunun için bir damla AEC kromojen ile 1 ml AEC substrat tamponu karışımından oluşan dilüsyon ile hazırlanan solüsyon ile 20 dakika oda ısısında inkübasyon işlemi yapıldı.

12- Zıt boyama için bir dakika süreyle Mayer'in Hematoksileni'nin kullanıma hazır formu uygulandı. Önce çeşme suyundan, takiben distile sudan geçirildi. Dokular kurutuldu ve immun mount kullanılarak lamel ile kapatıldı.

13- İmmünohistokimya boyalarının pozitif kontrollerinde p27 için kolon adenokarsinomu olgusundan hazırlanan kesitler, Ki-67 ve siklin D1 için ise memenin invaziv duktal karsinomuna ait kesitler kullanıldı.

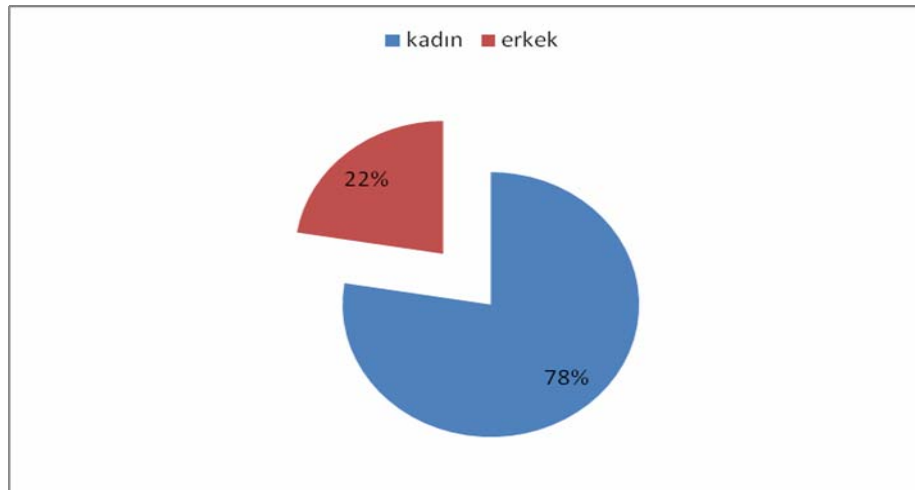
Değerlendirme:

Çalışma ve kontrol grubunda immünohistokimyasal boyanma sonucunda p27, Ki-67 ve siklin D1'in nükleer ekspresyonları değerlendirildi. Değerlendirme için boyanma yoğunluğu en fazla olan alanlar seçildi ve bu alanlarda büyük büyütme alanında (BBA) 100 hücredeki nükleer boyanma esas alındı. Gruplara ait nükleer immünohistokimyasal boyanmalar p27 ve siklinD1 için; negatif (boyanma yok), 1+ (%1-10), 2+ (%11-25), 3+ (%26-50), 4+ (%51-100) olarak belirlendi. Ki67 için ise; negatif (boyanma yok), 1+ (%1-5), 2+ (%6-10), 3+ (%11-20), 4+ (%21 ve üzeri) olarak değerlendirildi. Ki-67 değerlendirmesi bu çalışmadaki veriler göz önüne alınarak tarafımızdan yapılmıştır. Elde edilen veriler, kullanılan her bir antikor için istatistiksel incelemeye alındı.

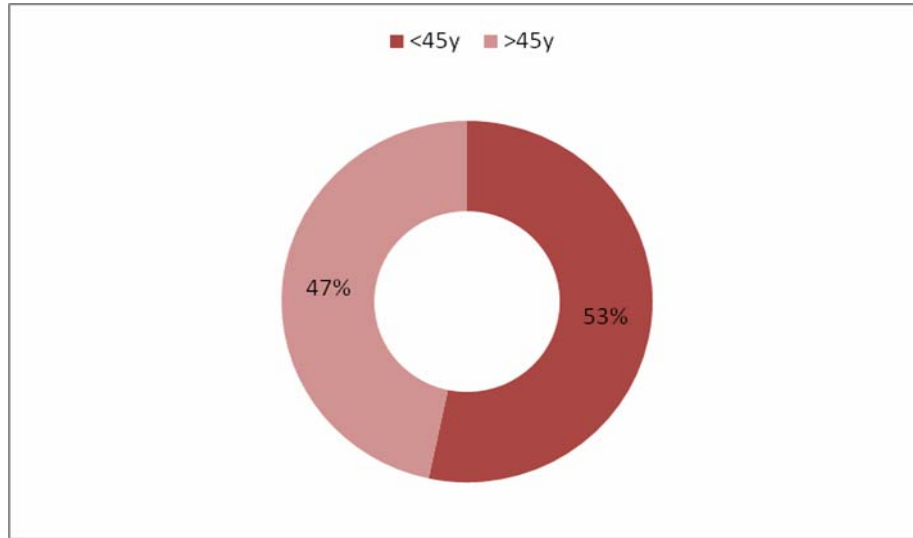
Çalışmada veriler ortanca veya yüzde olarak sunuldu. Tümör, adenomatöz nodül ve NKH gruplarında siklin D1, p27, Ki-67 boyanma skorlarının ortancaları Kruskal-Wallis ANOVA testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunduğundan post hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. Çalışma grubunda yaş grubu, cinsiyet, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz, kalsifikasyon, multisentrisite/multifokalite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, tiroid cerrahi sınır tutulumunun siklin D1, p27 ve Ki-67 ile boyanma yüzdeleri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tümör, adenomatöz nodül ve NKH gruplarında siklin D1, p27, Ki-67 boyanma oranlarının korelasyonunu tespit etmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma grubunda patoloji raporlarında cinsiyeti belirtilen 58 olgunun 45'i (%77.6) kadın, 13'ü (%22.4) erkek idi. Tiroid karsinom tanısı almış olan 60 olgunun yaşları 19-78 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 46.3 ± 1.61 idi. Patoloji raporlarında 15 olgunun yaş bilgisine ulaşılamadı. 45 yaş ve altında 24 (%53.3) olgu, 45 yaş üstünde 21 (%46.7) olgu mevcut idi. Olguların cinsiyet dağılımı **şekil 4.1**'de, yaş dağılımı **şekil 4.2**'de gösterilmiştir.

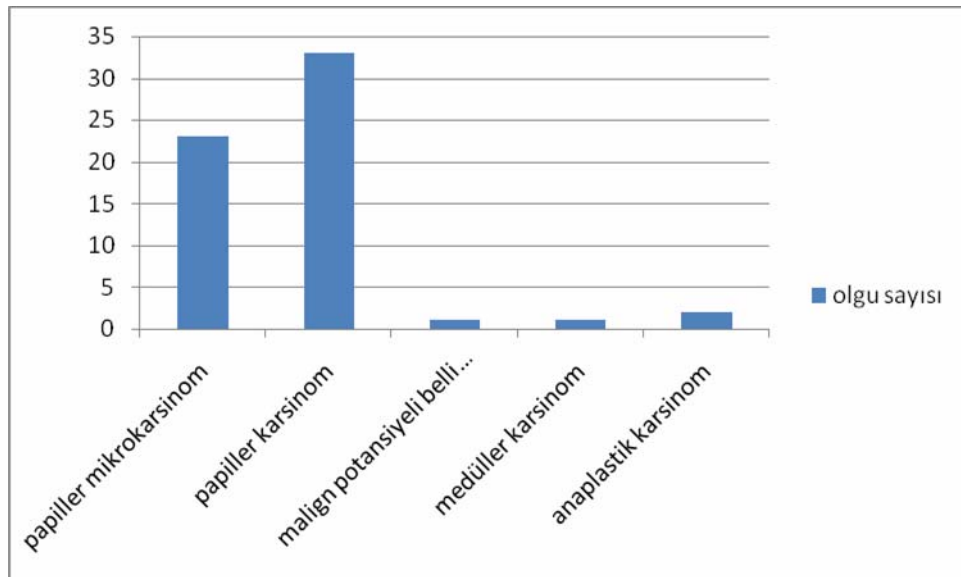


Şekil 4.1: Çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı



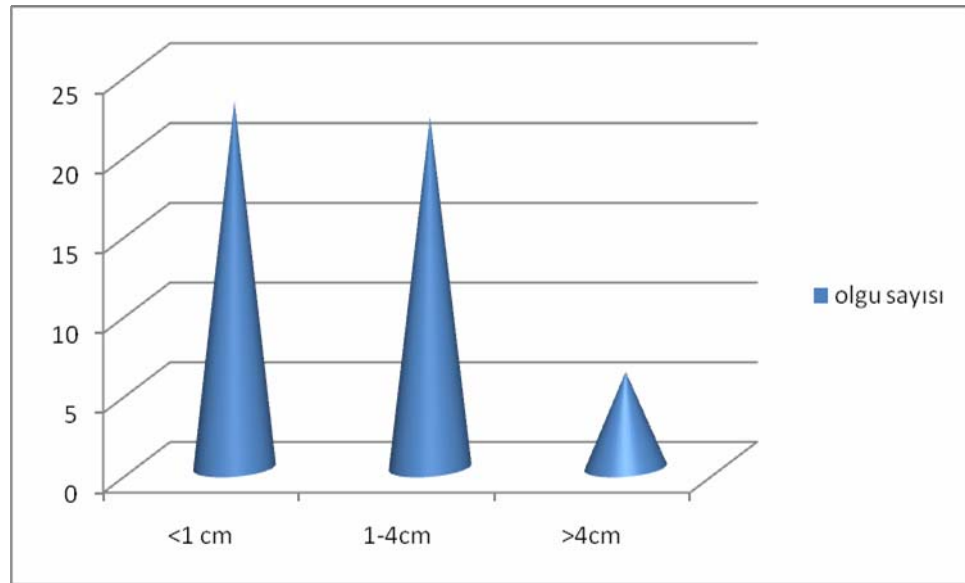
Şekil 4.2: Çalışma grubundaki olguların yaşa göre dağılımı

Çalışma grubuna alınan olgular histolojik tipe göre gruplandırıldığında 33 (%55) olgu papiller karsinom (**Resim 4.1**), 23 (%38.3) olgu papiller mikrokarsinom, bir (%1.7) olgu malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör, bir (%1.7) olgu medüller karsinom, iki (%3.3) olgu ise anaplastik karsinom idi. Tümörlerin histolojik tipe göre sınıflandırılması **şekil 4.3**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3: Tümör histolojik tiplerinin dağılımı

Olguların tümör çapı göz önüne alınarak gruplandırılması yapıldığında; tümör çapı 1 cm ve altında olan 23 (%45.1) olgu, 1-4 cm arasında olan 22 (%43.1) olgu ve 4 cm üzerinde olan 6 (%11.8) olgu tespit edildi. 9 olguda tümör çapı patoloji raporlarında belirtilmediğinden yorum yapılamadı. Olguların tümör çapına göre gruplandırılması **şekil 4.4**'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4: Tümör çapına göre olgu sayısının dağılımı

Lenf nodu metastazı değerlendirilmesi sırasında klinik ve radyolojik olarak metastaz düşünülen 6 (%10.3) olgudan lenf nodu diseksiyon materyali gönderilmiştir. Çalışmadaki 52 (%89.7) olguda ise klinik olarak metastaz olmadığı için lenf nodu gönderilmemiş ve bunlar metastaz açısından negatif olarak değerlendirilmiştir, iki olgu ise konsültasyon olduğu için yorum yapılamamıştır.

Olguların 10'unda (%20) tiroid kapsül invazyonu izlenirken, 40 olguda (%80) tiroid kapsül invazyonu görülmedi. 10 olguda ise tiroid kapsül invazyonu konusunda yorum yapılamadı.

Damar invazyonu izlenen 5 (%8.3) olgu (4'ü papiller karsinom, biri anaplastik karsinom), damar invazyonu izlenmeyen 55 (%91.7) olgu tesbit edildi.

Olguların 6'sında (%10) nekroz (4'ü onkositik diferansiyasyon gösteren papiller karsinom, ikisi anaplastik karsinom) izlenirken, 54 olguda (%90) nekroz görülmedi.

Tümörlerin 11'inde (%18.3) psammom kalsifikasyon görülürken, 49'unda (%81.7) psammom kalsifikasyon izlenmedi. Psammom kalsifikasyon izlenen 11 olgunun 8'i papiller karsinom, üçü ise papiller mikrokarsinom idi.

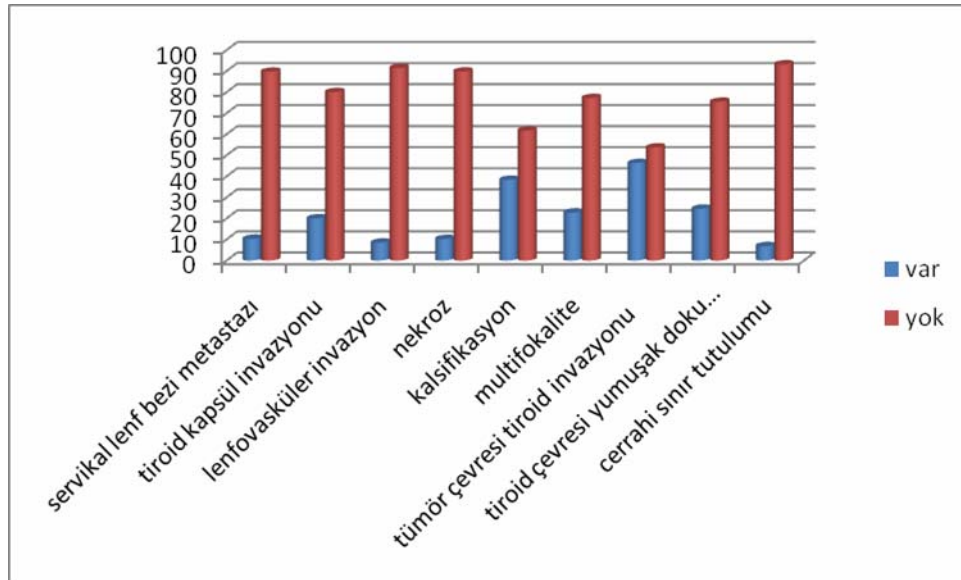
Multifokalite/multisentrisite izlenen 13 (%22.4) olgu, multifokalite/multisentrisite izlenmeyen 45 (%77.6) olgu saptandı. İki olguda (anaplastik karsinom ve papiller karsinom) ise yorum yapılamadı. Multifokalite/multisentrisite izlenen 13 olgunun 7'si papiller mikrokarsinom, 5'i papiller karsinom, biri medüller karsinom idi.

Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu olguların 25'inde (%46.3) izlenirken 29 (%53.7) olguda görülmedi. Tümör, komşu tiroid dokusu ile birlikte örneklenmediğinden 6 olguda invazyon değerlendirilemedi.

Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu 14 (%24.6) olguda izlenirken, 43 (%75.4) olguda görülmedi. Üç olguda çevre yumuşak doku izlenmedi.

Cerrahi sınır tutulumu olguların üçünde (%6.8) izlenirken (**Resim 4.2**), 41'inde (%93.2) cerrahi sınır tutulumu izlenmedi. Tiroid çevresi çini mürekkep ile boyanmadığından 16 olguda cerrahi sınır tutulumu hakkında yorum yapılamadı.

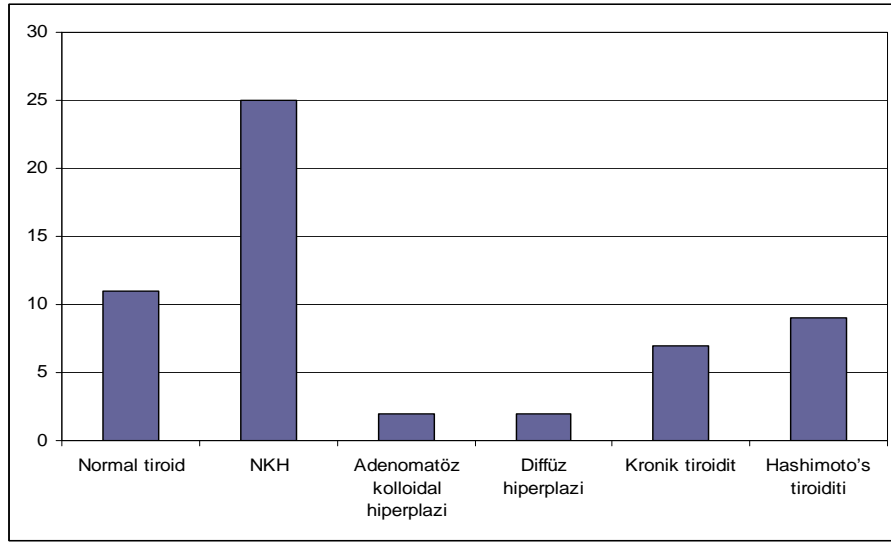
Tümörün prognostik parametrelerinin dağılımı **şekil 4.5**'de izlenmektedir.



Şekil 4.5: Çalışma grubuna eşlik eden prognostik parametreler

Tümör çevresi tiroid dokusunda; olguların 11'inde (%19.6) normal tiroid dokusu, 25'inde (%44.6) nodüler kolloidal hiperplazi, ikisinde (%3.6) adenomatöz

koloidal hiperplazi, ikisinde (%3.6) diffüz hiperplazi görülür iken, olguların 7'sinde (%12.5) kronik tiroidit, 9'unda (%16.1) Hashimoto's tiroiditi izlendi. Tümör dışı tiroid dokusu örneklenmediğinden 4 olguda çevre tiroid dokusu değişikliği konusunda yorum yapılamadı. Tümör çevresi tiroid dokusu değişiklikleri **şekil 4.6'**da gösterilmiştir.



Şekil 4.6: Tümör çevresi tiroid dokusu

Tablo 4.1: Prognostik parametrelere göre olguların dağılımı

Prognostik Faktörler		N	%
Yaş grubu	≤45	24	53.3
	>45	21	46.7
Cinsiyet	Kadın	45	77.6
	Erkek	13	22.4
Tümör çapı (cm)	≤1	23	45.1
	1.1-4	22	43.1
	>4	6	11.8
Tümörün histolojik tipi	Papiller karsinom	33	55
	Papiller mikrokarsinom	23	38.3
	Malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör	1	1.7
	Medüller karsinom	1	1.7
	Anaplastik karsinom	2	3.3
Servikal lenf nodu metastazı	-	52	89.7
	+	6	10.3
Tiroid kapsül invazyonu	-	40	80
	+	10	20
Damar invazyonu	-	55	91.7
	+	5	8.3
Nekroz	-	54	90
	+	6	10
Psammom Kalsifikasyon	-	49	81.7
	+	11	18.3
Multisentrisite/multifokalite	-	44	77.2
	+	13	22.8
Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu	-	29	53.7
	+	25	46.3
Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu	-	43	75.4
	+	14	24.6
Tiroid cerrahi sınır tutulumu	-	41	93.2
	+	3	6.8
Tümör çevresi tiroid dokusu	Normal tiroid	11	19.6
	NKH	25	44.6
	Adenomatöz kolloidal hiperplazi	2	3.6
	Diffüz hiperplazi	2	3.6
	Kronik tiroidit	7	12.5
	Hashimoto's tiroiditi	9	16.1

Çalışma grubundaki siklin D1 boyanma sonuçları değerlendirildiğinde 60 olgunun 54'ünde (%90) tümöral alanlarda pozitif boyanma izlenirken 6'sında (%10) boyanma izlenmedi. Pozitif boyanma izlenen 54 olgunun 10'u (%16.7) 1+, 20'si (%33.3) 2+, 14'ü (%23.3) 3+ ve 10'u (%16.7) 4+ boyanma gösterdi.

Prognostik parametreler ile siklin D1 ekspresyonlarının arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde (**Tablo 4.2**); gözlerin %50'den fazlasında 5'in altında olgu bulunması nedeniyle Ki-kare testi uygulanamadığı için siklin D1 boyanma skorlarının birleştirilmesi yoluna gidildi. Siklin D1 boyanma skorlarından 1+ ve 2+ skorlar ile 3+ ve 4+ skorlar kendi aralarında birleştirildi. Siklin D1 boyanma skorları negatif, (1-2+olanlar)+, (3-4+ olanlar)++ olmak üzere 3 skor grubuna dönüştürüldü. Çalışma grubunda siklin D1 ile alınan sonuçların diğer parametrelerle ilişkisi ise şu şekilde idi:

Yaşları ≤ 45 olan 24 olgunun 4'ünde (%16.7) 1+, 9'unda (%37.5) 2+, 4'ünde (%16.7) 3+ ve 4'ünde (%16.7) 4+ boyanma izlenirken 3 (%12.5) olguda boyanma izlenmedi. > 45 yaş olan 21 olgunun üçünde (%14.3) 1+, 9'unda (%42.9) 2+, 6'sında (%28.6) 3+, ikisinde (%9.5) 4+ boyanma izlenirken, olguların birinde (%4.8) boyanma izlenmedi. Yaşları bilinmeyen 15 olgu mevcuttu. Yaşları ≤ 45 ve >45 olan olgular arasında siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki 60 olgunun 45'i kadın, 13'ü erkekti. İki olgunun cinsiyeti patoloji raporlarında tesbit edilemedi. 45 kadın olgunun 7'sinde (%15.6) 1+, 15'inde (%33.3) 2+, 12'sinde (%26.7) 3+, 7'sinde (%16.7) 4+ boyanma izlenirken, 4 (%8.9) olguda siklinD1 ile boyanma izlenmedi. 13 erkek olgunun ikisinde (%15.4) 1+, 5'inde (%38.5) 2+, ikisinde (%15.4) 3+, ikisinde (%15.4) 4+ boyanma izlenirken, iki (%15.4) olguda siklinD1 ile boyanma izlenmemiştir. Cinsiyet ile siklin D1 boyanma skoru arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tümör çapı ≤ 1 cm olan 23 olgunun üçünde(%13) 1+, 7'sinde (%30.4) 2+, 6'sında (%26.1) 3+, 4'ünde (%17.4) 4+ boyanma izlenirken, üç (%13) olguda siklinD1 ile boyanma izlenmedi. Tümör çapı 1.1-4 cm olan 22 olgunun 5'inde (%22.7) 1+, 5'inde (%22.7) 2+, 5'inde (%22.7) 3+, 5'inde (%22.7) 4+ boyanma

izlenirken, 2 (%9.1) olguda boyanma izlenmedi. Tümör çapı >4 cm olan 6 olgunun birinde (%16.7) 1+, 4'ünde (%66.7) 2+, birinde (%16.7) 3+ boyanma izlendi. Olgulardan 9'unun mikroskopik ve makroskopik olarak tümör çapına ulaşamadı. Tümör çapı ≤1 cm, 1.1-4 cm ve >4cm olan olgular arasında siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Tümör çapı kendi içinde ≤1 cm, >1 cm ve ≤4 cm, >4 cm olmak üzere gruplandırıldığında yine siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Çalışma grubunda papiller mikrokarsinom tanısı almış 23 olgunun 3'ü (%13) 1+, 7'si (%30.4) 2+, 6'sı (%26.1) 3+, 4'ü (%17.4) 4+ boyanma gösterirken, olguların üçünde (%13) boyanma izlenmedi. Papiller karsinom tanısı almış 33 olgunun 4'ünde (%12.1) 1+ (**Resim 4.3**), 13'ünde (%39.4) 2+, 8'inde (%24.2) 3+, 6'sında (%18.2) 4+ (**Resim 4.4**) boyanma izlenirken, 2 (%6.1) olguda boyanma izlenmedi. Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör ve medüller karsinom tanısı alan 1'er olguda 1+ boyanma izlendi. Anaplastik karsinom tanısı alan 2 olgunun birinde 1+ boyanma izlenirken (**Resim 4.5**), diğer olguda boyanma izlenmedi. Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör, medüller karsinom ve anaplastik karsinom olgularının sayıları az olduğu için bu üç tümör grubu birleştirilerek tek bir grup olarak değerlendirildiğinde; papiller mikrokarsinom, papiller karsinom ve birleştirilmiş olan grup arasında, siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Papiller mikrokarsinom ve papiller karsinom kendi içlerinde siklinD1 boyanma skoru açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Servikal lenf nodu metastazı olmayan 52 olgunun 9'unda (%17.3) 1+, 15'inde (%28.8) 2+, 12'sinde (%23.1) 3+, 10'unda (%19.2) 4+ boyanma izlenirken, 6 (%11.5) olguda boyanma izlenmedi. Servikal lenf nodu metastazı olan 6 olgunun 4'ünde (%66.7) 2+, ikisinde (%33.3) 3+ boyanma izlendi. İki olgu konsültasyon olduğu için servikal lenf nodu metastazı yönünden yorum yapılamadı. Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

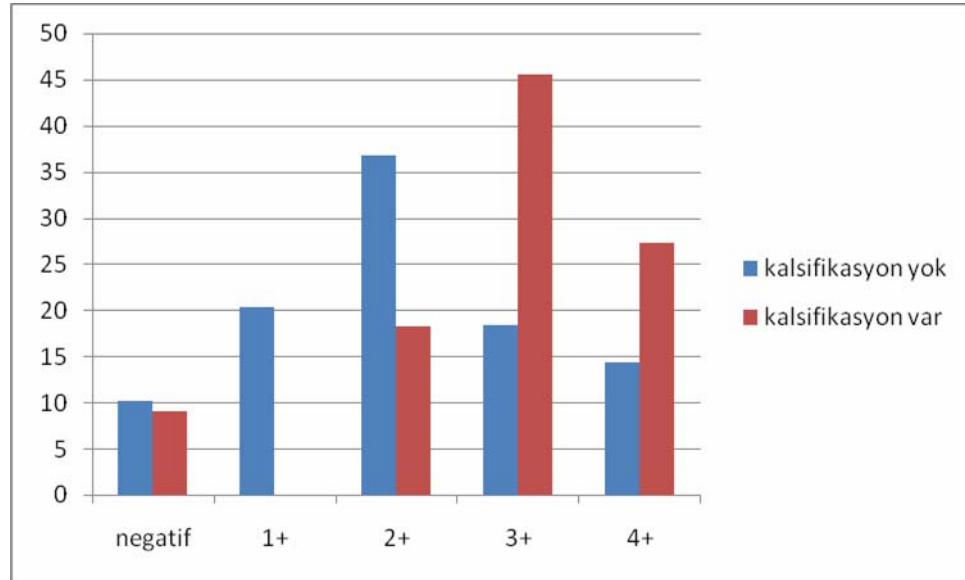
Tiroid kapsül invazyonu olmayan 40 olgunun 6'sında (%15) 1+, 10'unda (%25) 2+, 10'unda (%25) 3+, 10'unda (%25) 4+ boyanma izlenirken, 4 (%10) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid kapsül invazyonu olan 10 olgunun ikisinde (%20)

1+, 6'sında (%60) 2+, birinde (%10) 3+ boyanma izlenirken, bir (%10) olguda boyanma izlenmedi. 10 olguda tiroid kapsül invazyonu konusunda yorum yapılamadı. Tiroid kapsül invazyonu olan ve olmayan olgularda siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Damar invazyonu izlenmeyen 55 olgunun 9'unda (%16.4) 1+, 17'sinde (%30.9) 2+, 14'ünde (%25.5) 3+, 10'unda (%18.2) 4+ boyanma izlenirken, 5 (%9.1) olguda boyanma izlenmedi. Damar invazyonu izlenen 5 olgunun birinde (%20) 1+, üçünde (%60) 2+ boyanma izlenirken, bir (%20) olguda boyanma izlenmedi. Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan olgularda siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çalışma grubunda nekroz izlenmeyen 54 olgunun 8'inde (%14.8) 1+, 18'inde (%33.3) 2+, 13'ünde (%24.1) 3+, 10'unda (%18.5) 4+ boyanma izlenirken, 5 (%9.3) olguda boyanma izlenmedi. Nekroz izlenen 6 olgunun ikisinde (%33.3) 1+, ikisinde (%33.3) 2+, birinde (%16.7) 3+ boyanma izlenirken, bir (%16.7) olguda siklin D1 ile boyanma izlenmedi. Nekroz olan ve olmayan olgularda siklin D1 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Psammom tipi kalsifikasyon içeren 11 olgunun ikisinde (%18.2) 2+, 5'inde (%45.5) 3+, üçünde (%27.3) 4+ boyanma izlenirken olguların birinde (%9.1) boyanma izlenmedi. Psammom tipi kalsifikasyon izlenmeyen 49 olgunun 10'unda (%20.4) 1+, 18'inde (%36.7) 2+, 9'unda (%18.4) 3+, 7'sinde (%14.3) 4+ boyanma izlenirken, 5 (%10.2) olguda boyanma izlenmedi. **Psammom tipi kalsifikasyon izlenen olgularda siklin D1 ekspresyonu daha fazla oranda görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 6,345$; $p< 0.05$). (Şekil 4.7)**



Şekil 4.7: Psammom kalsifikasyon ve siklin D1 ekspresyonu

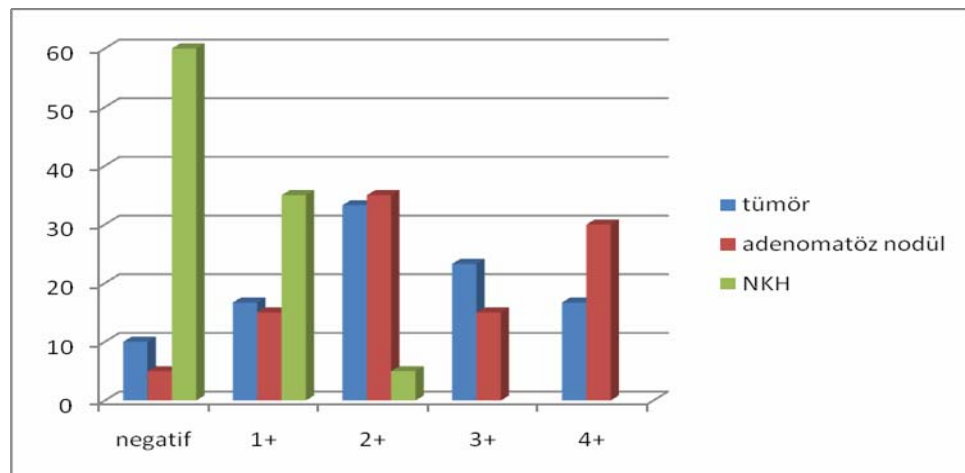
Çalışma grubunda multifokalite/multisentrisite göstermeyen 45 tümör olgusunun 7'sinde (%15.9) 1+, 14'ünde (%31.8) 2+, 11'inde (%25) 3+, 6'sında (%13.6) 4+ boyanma izlenirken olguların 6'sında (%13.6) boyanma izlenmedi. Multifokalite/multisentrisite gösteren 13 olgunun ikisinde (%15.4) 1+, 5'inde (%38.5) 2+, ikisinde (%15.4) 3+, 4'ünde (%30.8) 4+ boyanma izlendi. İki olguda (anaplastik karsinom ve papiller karsinom) multisentrisite/multifokalite açısından yorum yapılamadı. Multifokalite/multisentrisite olan ve olmayan olgular arasında siklin D1 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu göstermeyen 29 olgunun 7'sinde (%24.1) 1+, 11'inde (%37.9) 2+, üçünde (%10.3) 3+, 5'inde (%17.2) 4+ boyanma izlenirken, üç (%10.3) olguda boyanma izlenmedi. Tümör çevresi tiroid dokusu invazyonu gösteren 25 olgunun ikisinde (%8) 1+, 7'sinde (%28) 2+, 8'inde (%32) 3+, 5'inde (%20) 4+ boyanma izlenirken, üç (%12) olguda boyanma izlenmedi. Tümör, komşu tiroid dokusu ile birlikte örneklenmediğinden 6 olguda çevre tiroid invazyonu değerlendirilemedi. Çevre tiroid dokusu invazyonu gösteren ve göstermeyen olgular arasında siklin D1 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu göstermeyen 43 olgunun 8'inde (%18.6) 1+, 13'ünde (%30.2) 2+, 7'sinde (%16.3) 3+, 10'unda (%23.3) 4+ boyanma izlenirken, 5 (%11.6) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren 14 olgunun ikisinde (%14.3) 1+, 6'sında (%42.9) 2+, 5'inde (%35.7) 3+ boyanma izlenirken, bir (%7.1) olguda boyanma izlenmedi. Olguların üçünde tiroid çevresi yumuşak doku izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren ve göstermeyen olgular arasında siklin D1 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Cerrahi sınırı negatif olan 41 olgunun 6'sında (%14.6) 1+, 15'inde (%36.6) 2+, 7'sinde (%17.1) 3+, 8'inde (%19.5) 4+ boyanma izlenirken, 5 (%12.2) olguda boyanma izlenmedi. Cerrahi sınırı pozitif olan üç olgunun birinde (%33.3) 1+, birinde (%33.3) 2+, birinde (%33.3) 3+ boyanma izlendi. Tiroid çevresi çini mürekkep ile boyanmadığından 16 olguda cerrahi sınır hakkında yorum yapılamadı. Cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan olgular arasında siklin D1 skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Siklin D1 ile çalışma grubundaki 60 olgunun 10'unda (%16.7) 1+, 20'sinde (%33.3) 2+, 14'ünde (%23.3) 3+, 10'unda (%16.7) 4+ boyanma izlenirken, 6 (%10) olguda boyanma izlenmedi. Kontrol grubundaki 20 adenomatöz nodül olgusunun üçü (%15) 1+, 7'si (%35) 2+, 3'ü (%15) 3+, 6'sı (%30) 4+ boyanma (**Resim 4.6**) gösterirken, 1 (%5) olguda boyanma izlenmedi (**Resim 4.7**). Kontrol grubundaki 20 NKH olgusunun 7'sinde (%35) 1+, birinde (%5) 2+ boyanma izlenirken, 12 (%60) olguda boyanma izlenmedi. (**Şekil 4.8**)



Şekil 4.8: Çalışma ve kontrol grubunda siklin D1 ekspresyon yüzdesi

Tablo 4.2: Prognostik parametreler ile siklin D1 ekspresyonu arasındaki ilişki

Prognostik Parametreler		Siklin D1 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Yaş grubu	≤45 (n=24)	3 %12.5	4 %16.7	9 %37.5	4 %16.7	4 %16.7	p>0.05
	>45 (n=21)	1 %4.8	3 %14.3	9 %42.9	6 %28.6	2 %9.5	
Tümör çapı (cm)	<1 (n=23)	3 %13	3 %13	7 %30.4	6 %26.1	4 %17.4	p>0.05
	1-4 (n=22)	2 %9.1	5 %22.7	5 %22.7	5 %22.7	5 %22.7	
	>4 (n=6)	0	1 %16.7	4 %66.7	1 %16.7	0	
Cinsiyet	Kadın (n=45)	4 %8.9	7 %15.6	15 %33.3	12 %26.7	7 %16.7	p>0.05
	Erkek (n=13)	2 %15.4	2 %15.4	5 %38.5	2 %15.4	2 %15.4	
Histolojik Tip	Papiller mikrokarsinom (n=23)	3 %13	3 %13	7 %30.4	6 %26.1	4 %17.4	p>0.05
	Papiller karsinom (n=33)	2 %6.1	4 %12.1	13 %39.4	8 %24.2	6 %18.2	
	Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tm (n=1)	0	1	0	0	0	
	Medüller karsinom (n=1)	0	1	0	0	0	
	Anaplastik karsinom (n=2)	1	1	0	0	0	
Servikal lenf nodu metastazı	- (n=52)	6 %11.5	9 %17.3	15 %28.8	12 %23.1	10 %19.2	p>0.05
	+ (n=6)	0	0	4 %66.7	2 %33.3	0	
Tiroid kapsül invazyonu	- (n=40)	4 %10	6 %15	10 %25	10 %25	10 %25	p>0.05
	+ (n=10)	1 %10	2 %20	6 %60	1 %10	0	
Lenfovasküler invazyon	- (n=55)	5 %9.1	9 %16.4	17 %30.9	14 %25.5	10 %18.2	p>0.05
	+ (n=5)	1 %20	1 %20	3 %60	0	0	

Tablo 4.2 devamı

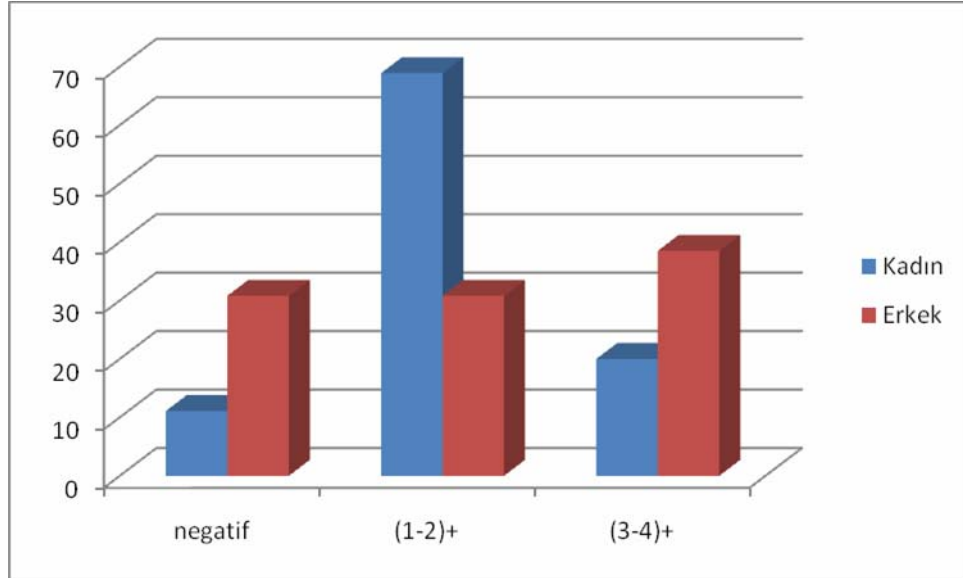
Prognostik Parametreler		Siklin D1 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Nekroz	- (n=54)	5 %9.3	8 %14.8	18 %33.3	13 %24.1	10 %18.5	p>0.05
	+ (n=6)	1 %16.7	2 %33.3	2 %33.3	1 %16.7	0	
Kalsifikasyon	- (n=49)	5 %10.2	10 %20.4	18 %36.7	9 %18.4	7 %14.3	p< 0.05
	+ (n=11)	1 %9.1	0	2 %18.2	5 %45.5	3 %27.3	
Tümör çevresi tiroid dokusu	Normal (n=11)	2 %18.2	1 %9.1	3 %27.3	3 %27.3	2 %18.2	p>0.05
	NKH (n=25)	1 %4	5 %20	8 %32	6 %24	5 %20	
	Adenomatöz kolloidal hiperplazi (n=2)	1	0	0	0	1	
	Diffüz hiperplazi (n=2)	1	0	0	1	0	
	Kronik tiroidit (n=7)	1 %14.3	0	3 %42.9	3 %42.9	0	
	Hashimoto's tiroiditi (n=9)	0	3 %33.3	4 %44.4	0	2 %22.2	
Multisentrisite multifokalite	- (n=44)	6 %13.6	7 %15.9	14 %31.8	11 %25	6 %13.6	p>0.05
	+ (n=13)	0	2 %15.4	5 %38.5	2 %15.4	4 %30.8	
Tümör çevre tiroid dokusu invazyonu	- (n=29)	3 %10.3	7 %24.1	11 %37.9	3 %10.3	5 %17.2	p>0.05
	+ (n=25)	3 %12	2 %8	7 %28	8 %32	5 %20	
Tümör çevre yumuşak doku invazyonu	- (n=43)	5 %11.6	8 %18.6	13 %30.2	7 %16.3	10 %23.3	p>0.05
	+ (n=14)	1 %7.1	2 %14.3	6 %42.9	5 %35.7	0	
Cerrahi sınır	- (n=41)	5 %11.6	6 %14.6	15 %36.6	7 %17.1	8 %19.5	p>0.05
	+ (n=3)	0	1 %33.3	1 %33.3	1 %33.3	0	

Çalışma grubundaki p27 boyanma sonuçları değerlendirildiğinde 60 olgunun 51'inde tümöral alanlarda (%85) pozitif boyanma izlenirken 9'unda (%15) boyanma izlenmedi. Pozitif boyanma izlenen 51 olgunun 21'i (%35) 1+, 15'i (%25) 2+, 9'u (%15) 3+, 6'sı (%10) 4+ boyanma gösterdi.

Prognostik parametreler ile p27 ekspresyonları arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde (**Tablo 4.3**); gözlerin %50'den fazlasında 5'in altında olgu bulunması nedeniyle Ki-kare testi uygulanamadığı için p27 boyanma skorlarının birleştirilmesi yoluna gidildi. p27 boyanma skorlarından 1+ ve 2+ skorlar ile 3+ ve 4+ skorlar kendi aralarında birleştirilerek gruplandırıldı. p27 boyanma skorları negatif, (1-2+ olanlar)+, (3-4+ olanlar)++ olmak üzere 3 skor grubuna dönüştürüldü. Çalışma grubunda p27 ile alınan sonuçların diğer parametrelerle ilişkisi ise şu şekilde idi:

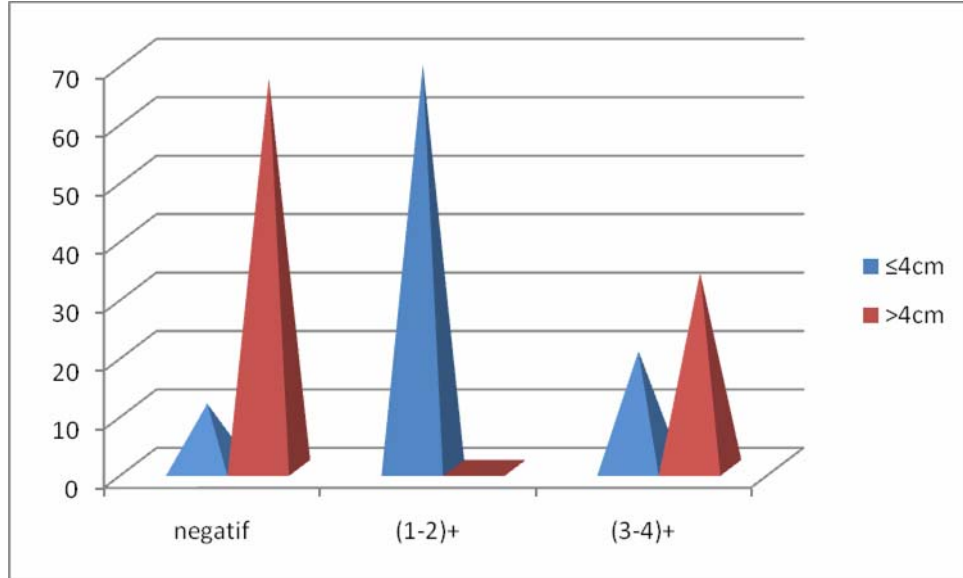
Yaşları ≤ 45 olan 24 olgunun 7'sinde (%29.2) 1+, 9'unda (%37.5) 2+, üçünde (%12.5) 3+, ikisinde (%8.3) 4+ boyanma izlenirken 3(%12.5) olguda boyanma izlenmedi. > 45 yaş olan 21 olgunun 8'inde (%38.1) 1+, üçünde (%14.3) 2+, üçünde (%14.3) 3+, 4'ünde (%19) 4+ boyanma izlenirken olguların üçünde (%14.3) boyanma izlenmedi. Yaşları bilinmeyen 15 olgu mevcuttu. ≤ 45 yaş ve >45 yaş olan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

45 kadın olgunun 19'u (%42.2) 1+, 12'si (%26.7) 2+, 5'i (%11.1) 3+, 4'ü (%8.9) 4+ boyanma gösterirken, 5 (%11.1) olguda p27 ile boyanma izlenmedi. 13 erkek olgunun biri (%7.7) 1+, üçü (%23.1) 2+, üçü (%23.1) 3+, ikisi (%15.4) 4+ boyanma gösterirken 4 (%30.8) olguda boyanma izlenmedi. İki olgunun cinsiyeti patoloji raporlarında tesbit edilemedi. **Kadın olgularda p27 boyanma skoru erkek olgulardan daha yüksek tesbit edildi. Cinsiyet ile p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($\chi^2= 6.365$; $p< 0.05$). (Şekil 4.9)**



Şekil 4.9: Cinsiyete göre p27 ekspresyonu

Tümör çapı ≤ 1 cm olan 23 olgunun 10'unda (%43.5) 1+, 7'sinde (%30.4) 2+, birinde (%4.3) 3+, birinde (%4.3) 4+ boyanma izlenirken 4 (%17.4) olguda boyanma izlenmedi. Tümör çapı 1-4 cm olan 22 olgunun 7'sinde (%31.8) 1+, 7'sinde (%31.8) 2+, 6'sında (%27,3) 3+, birinde (%4.5) 4+ boyanma izlenirken olguların birinde(%4.5) boyanma izlenmedi. Tümör çapı >4 cm olan 6 olgunun birinde (%16.7) 3+, birinde (%16.7) 4+ boyanma izlenirken 4 olguda (%66.7) boyanma izlenmedi. Olgulardan 9'unun mikroskopik ve makroskopik olarak tümör çapına ulaşamadı. Tümör çapı ≤ 1 cm, 1-4 cm ve >4 cm olan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Tümör çapı ≤ 1 cm ve >1 cm olan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). **Tümör çapı >4 cm olan olgularda p27 boyanma skoru daha düşüktü. Tümör çapı ≤ 4 cm ve >4 cm olan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($\chi^2= 13.829$; $p< 0.05$).** (Şekil 4.10)



Şekil 4.10: Tümör çapına göre p27 ekspresyonu

Tümör histolojik tipi ve p27 ekspresyonu değerlendirildiğinde; 23 papiller mikrokarsinom olgusunun 10'unda (%43.5) 1+, 7'sinde (%30.4) 2+, birinde (%4.3) 3+, birinde (4.3) 4+ boyanma izlenirken, 4 olguda (%17.4) boyanma izlenmedi. 33 papiller karsinom olgusunun 11'inde (%33.3) 1+, 8'inde (%24.2) 2+, 5'inde (%15.2) 3+, 4'ünde (%12.1) 4+ boyanma (**Resim 4.8**) izlenirken 5 (%15.2) olguda boyanma izlenmedi (**Resim 4.9**). Biri malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör ve diğeri medüller karsinom tanısı alan iki olguda p27 ile 3+ boyanma izlendi. Anaplastik karsinom olan iki olgunun birinde 3+, diğesinde 4+ boyanma izlendi (**Resim 4.10**). Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör, medüller karsinom ve anaplastik karsinoma ait olgu sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınmamakla birlikte, literatür ile zıt olarak bu olgularda p27 boyanma skorları yüksek bulundu. Tümör histolojik tipi papiller mikrokarsinom ve papiller karsinom olan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Diğer tümör tiplerinin olgu sayıları az olduğundan istatistiğe alınmadı.

Servikal lenf nodu metastazı görülmeyen 52 olgunun 19'unda (%36.5) 1+, 13'ünde (%25) 2+, 8'inde (%15.4) 3+, 4'ünde (%7.7) 4+ boyanma izlenirken 8 (%15.4) olguda boyanma izlenmedi. Servikal lenf nodu metastazı izlenen 6 olgunun ikisinde (%33.3) 2+, birinde (%16.7) 3+, ikisinde (%33.3) 4+ boyanma izlenirken bir

(%16.7) olguda boyanma izlenmedi. Olgulardan ikisi konsültasyon olduğundan servikal lenf nodu metastazı açısından yorum yapılamadı. Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tiroid kapsül invazyonu olmayan 40 olgunun 15'inde (%37.5) 1+, 10'unda (%25) 2+, 6'sında (%15) 3+, üçünde (%7.5) 4+ boyanma izlenirken 6 (%15) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid kapsül invazyonu olan 10 olgunun 4'ünde (%40) 1+, birinde (%10) 2+, birinde (%10) 3+, birinde (%10) 4+ boyanma izlenirken 3 (%30) olguda boyanma izlenmedi. Olguların 10'unda tiroid kapsül invazyonu değerlendirilemedi. Tiroid kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

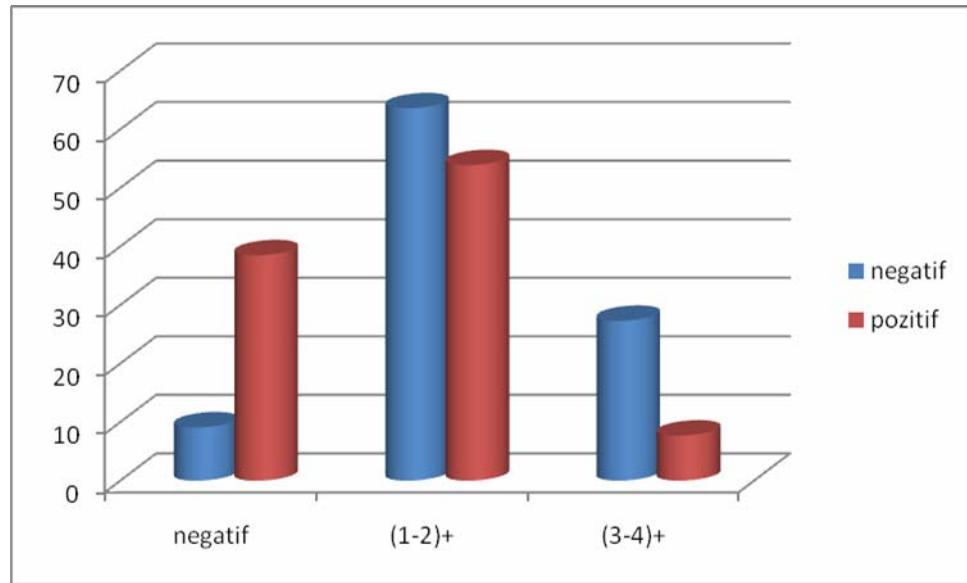
Damar invazyonu izlenmeyen 55 olgunun 20'sinde (%36.4) 1+, 14'ünde (%25.5) 2+, 7'sinde (%12.7) 3+, 5'inde (%9.1) 4+ boyanma izlenirken olguların 9'unda (%16,7) boyanma izlenmedi. Damar invazyonu izlenen 5 olgunun birinde (%20) 1+, birinde (%20) 2+, ikisinde (%40) 3+, birinde (%20) 4+ boyanma izlendi. Damar invazyonu olan ve olmayan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Nekroz izlenmeyen 54 olgunun 20'sinde (%37) 1+, 15'inde (%27.8) 2+, 7'sinde (%13) 3+, 5'inde (%9.3) 4+ boyanma izlenirken 7 (%13) olguda boyanma izlenmedi. Nekroz izlenen 6 olgunun birinde (%16.7) 1+, ikisinde (%33.3) 3+, birinde (%16.7) 4+ boyanma izlenirken 2 (%33.3) olguda boyanma izlenmedi. Nekroz izlenen ve izlenmeyen olgular arasında p27 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Psammom kalsifikasyon izlenmeyen 49 olgunun 18'i (%36.7) 1+, 10'u (%20.4) 2+, 9'u (%18.4) 3+ ve 6'sı (%12.2) 4+ boyanma izlenirken 6 (%12.2) olguda boyanma izlenmedi. Psammom kalsifikasyon izlenen 11 olgunun üçü (%27.3) 1+, 5'i (%45.5) 2+, boyanma gösterirken olguların üçünde (%27.3) boyanma izlenmedi. Kalsifikasyon izlenen ve izlenmeyen olgular arasında p27 boyanma skoru açısından fark bulunamadı ($p>0.05$).

Multifokalite/multisentrisite izlenmeyen 45 olgunun 16'sında (%35.6) 1+, 13'ünde (%28.9) 2+, 8'inde (%17.8) 3+, 4'ünde (%8.9) 4+ boyanma izlenirken 4 (%8.9) olguda boyanma izlenmedi. Multifokalite/multisentrisite izlenen 13 olgunun

5'inde (%38.5) 1+, ikisinde (%15.4) 2+, birinde (%7.7) 3+ boyanma izlenirken 5 (%38.5) olguda boyanma izlenmedi. İki olguda (anaplastik karsinom ve papiller karsinom) multisentrisite/multifokalite açısından yorum yapılamadı. **Multifokalite/multisentrisite izlenen olgularda p27 boyanma kaybı izlendi. Multifokalite/ multisentrisite olan ve olmayan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulundu ($\chi^2= 7.326$; $p< 0.05$). (Şekil 4.11)**



Şekil 4.11: Multifokalite/multisentrisite ve p27 ekspresyonu

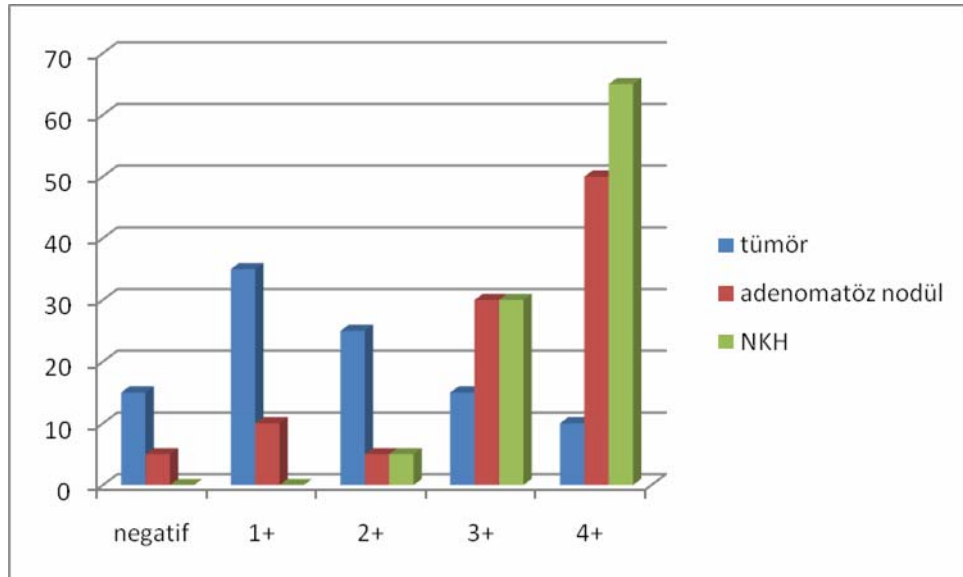
Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu olmayan 29 olgunun 11'inde (%37.9) 1+, üçünde (%10.3) 2+, 7'sinde (%24.1) 3+, ikisinde (6.9) 4+ boyanma izlenirken tümör çevre tiroid invazyonu olan 25 olgunun 7'sinde (%28) 1+, 11'inde (%44) 2+, ikisinde (%8) 3+, ikisinde (%8) 4+ boyanma izlenirken 3 (%12) olguda boyanma izlenmedi. Tümör, komşu tiroid dokusu ile birlikte örneklenmediğinden 6 olguda çevre tiroid invazyonu değerlendirilemedi. Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu olan ve olmayan olgular arasında p27 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olmayan 43 olgunun 16'sında (%37.2) 1+, 11'inde (%25.6) 2+, 7'sinde (%16.3) 3+, ikisinde (%4.7) 4+ boyanma izlenirken 7 (%16.3) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan 14 olgunun üçünde (%21.4) 1+, üçünde (%21.4) 2+, ikisinde (%14.3) 3+, 4'ünde

(%28.6) 4+ boyanma izlenirken 2 (%14.3) olguda boyanma izlenmedi. Olguların üçünde tiroid çevresi yumuşak doku izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan ve olmayan olgular arasına p27 boyanma skoru açısından fark bulunamadı ($p>0.05$).

Cerrahi sınırı negatif olan 41 olgunun 16'sında (%39) 1+, 9'unda (%22) 2+, 6'sında (%14.6) 3+, 4'ünde (%9.8) 4+ boyanma izlenirken 6 (%14.6) olguda boyanma izlenmedi. Cerrahi sınır pozitif olan 3 olgunun ikisinde (%66.7) 1+ boyanma izlenirken bir (%33.3) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid çevresi çini mürekkep ile boyanmadığından 16 olguda cerrahi sınır hakkında yorum yapılamadı. Cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan olgular arasında p 27 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

p27 ile çalışma grubundaki 60 olgunun 21'inde (%35) 1+, 15'inde (%25) 2+, 9'unda (%15) 3+, 6'sında (%10) 4+ boyanma izlenirken 9 (%15) olguda boyanma izlenmedi. Kontrol grubundaki 20 adenomatöz nodül olgusunun ikisi (%10) 1+, biri (%5) 2+, 6'sı (%30) 3+ (**Resim 4.11**), 10'u (%50) 4+ boyanma gösterirken bir (%5) olguda boyanma izlenmedi. Kontrol grubundaki 20 NKH olgusunun biri (%5) 2+, 6'sı (%30) 3+ (**Resim 4.12**), 13'ü (%65) 4+ boyanma gösterdi. (**Şekil 4.12**).



Şekil 4.12: Çalışma ve kontrol grubunda p27 ekspresyonu

Tablo 4.3: Prognostik parametreler ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişki

Prognostik Parametreler		p27 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Yaş grubu	≤45 (n=24)	3 %12.5	7 %29.2	9 %37.5	3 %12.5	2 %8.3	p>0.05
	>45 (n=21)	3 %14.3	8 %38.1	3 %14.3	3 %14.3	4 %19	
Tümör çapı (cm)	<1 (n=23)	4 %17.4	10 %43.5	7 %30.4	1 %4.3	1 %4.3	p<0.05
	1-4 (n=22)	1 %4.5	7 %31.8	7 %31.8	6 %27.3	1 %4.5	
	>4 (n=6)	4 %66.7	0	0	1 %16.7	1 %16.7	
Cinsiyet	Kadın (n=45)	5 %11.1	19 %42.2	12 %26.7	5 %11.1	4 %8.9	p<0.05
	Erkek (n=13)	4 %30.8	1 %7.7	3 %23.1	3 %23.1	2 %15.4	
Histolojik Tip	Papiller mikrokarsinom (n=23)	4 %17.4	10 %43.5	7 %30.4	1 %4.3	1 %4.3	p>0.05
	Papiller karsinom (n=33)	5 %15.2	11 %33.3	8 %24.2	5 %15.2	4 %12.1	
	Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tm (n=1)	0	0	0	1	0	
	Medüller karsinom (n=1)	0	0	0	1	0	
	Anaplastik karsinom (n=2)	0	0	0	1	1	
Servikal lenf nodu metastazı	- (n=52)	8 %15.4	19 %36.5	13 %25	8 %15.4	4 %7.7	p>0.05
	+ (n=6)	1 %16.7	0	2 %33.3	1 %16.7	2 %33.3	
Tiroid kapsül invazyonu	- (n=40)	6 %15	15 %37.5	10 %25	6 %15	3 %7.5	p>0.05
	+ (n=10)	3 %30	4 %40	1 %10	1 %10	1 %10	
Lenfovasküler Invazyon	- (n=55)	9 %16.7	20 %36.4	14 %25.5	7 %12.7	5 %9.1	p>0.05
	+ (n=5)	0	1 %20	1 %20	2 %40	1 %20	

Tablo 4.3 devamı

Prognostik Parametreler		P27 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Nekroz	- (n=54)	7 %13	20 %37	15 %27.8	7 %13	5 %9.3	p>0.05
	+ (n=6)	2 %33.3	1 %16.7	0	2 %33.3	1 %16.7	
Kalsifikasyon	- (n=49)	6 %12.2	18 %36.7	10 %20.4	9 %18.4	6 %12.2	p>0.05
	+ (n=11)	3 %27.3	3 %27.3	5 %45.5	0	0	
Tümör çevresi tiroid dokusu	Normal (n=11)	2 %18.2	2 %18.2	3 %27.3	4 %36.4	0	p>0.05
	NKH (n=25)	5 %20	10 %40	6 %24	2 %8	2 %8	
	Adenomatöz kolloidal hiperplazi (n=2)	0	1	1	0	0	
	Diffüz hiperplazi (n=2)	0	1	1	0	0	
	Kronik tiroidit (n=7)	0	1 %14.3	3 %42.9	1 %14.3	2 %28.6	
	Hashimoto's tiroiditi (n=9)	2 %22.2	4 %44.4	2 %22.2	1 %11.1	0	
Multisentrisite Multifokalite	- (n=44)	4 %9.1	15 %34.1	13 %29.5	8 %18.2	4 %9.1	p<0.05
	+ (n=13)	5 %38.5	5 %38.5	2 %15.4	1 %7.7	0	
Tümör çevre tiroid dokusu invazyonu	- (n=29)	6 %20.7	11 %37.9	3 %10.3	7 %24.1	2 %6.9	p>0.05
	+ (n=25)	3 %12	7 %28	11 %44	2 %8	2 %8	
Tümör çevre yumuşak doku invazyonu	- (n=43)	7 %16.3	16 %37.2	11 %25.6	7 %16.3	2 %4.7	p>0.05
	+ (n=14)	2 %14.3	3 %21.4	3 %21.4	2 %14.3	4 %28.6	
Cerrahi sınır	- (n=41)	6 %14.6	16 %39	9 %22	6 %14.6	4 %9.8	p>0.05
	+ (n=3)	1 %33.3	2 %66.7	0	0	0	

Çalışma grubundaki Ki67 boyanma sonuçları değerlendirildiğinde 60 olgunun 59'unda (%98.3) pozitif boyanma izlenirken birinde (%1.7) negatif boyanma izlendi. Pozitif boyanma izlenen 59 olgunun 39'u (%65) 1+, 10'u (%16.7) 2+, 8'i (%13.3) 3+ ve 2'si (%16.7) 4+ boyanma gösterdi.

Prognostik parametreler ile Ki-67 ekspresyonları arasındaki istatistiksel ilişkinin incelenmesinde (**Tablo 4.4**); gözlerin %50'den fazlasında 5'in altında olgu bulunması nedeniyle Ki-kare testi uygulanamadığı için Ki-67 boyanma skorlarının birleştirilmesi yoluna gidildi. Ki-67 boyanma skorlarından 1+ ve 2+ skorlar ile 3+ ve 4+ skorlar kendi aralarında birleştirilerek gruplandırıldı. Ki-67 boyanma skorları negatif, (1-2+ olanlar) +, (3-4+ olanlar) ++ olmak üzere 3 skor grubuna dönüştürüldü. Çalışma grubunda Ki-67 ile alınan sonuçların diğer parametrelerle ilişkisi ise şu şekilde idi:

≤ 45 yaş grubundaki 24 olgunun 14'ünde (%58.3) 1+, 6'sında (%25) 2+, üçünde (%12.5) 3+ ve birinde (%4.2) 4+ boyanma izlendi. > 45 yaş grubundaki 21 olgunun 13'ünde (%61.9) 1+, üçünde (%14.3) 2+, 4'ünde (%19) 3+, birinde (%4.8) 4+ boyanma izlendi. Yaşları bilinmeyen 15 olgu mevcuttu. Yaşları ≤ 45 ve >45 olan olgularda Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tümör çapı <1 cm olan 23 olgunun 16'sında (69.6) 1+, üçünde (%13) 2+, üçünde (%13) 3+ boyanma izlenirken bir (%4.3) olguda boyanma izlenmedi. Tümör çapı 1-4 cm olan 22 olgunun 15'inde (%68.2) 1+, 4'ünde (%18.2) 2+, ikisinde (%9.1) 3+, birinde (%4.5) 4+ boyanma izlendi. Tümör çapı >4 cm olan 6 olgunun üçünde (%50) 1+, birinde (%16.7) 2+, ikisinde (%33.3) 3+ boyanma izlendi. Olgulardan 9'unun mikroskopik ve makroskopik olarak tümör çapına ulaşılamadı. Tümör çapı ≤ 1 cm, 1-4 cm ve >4 cm olmak üzere üç grupta incelendiğinde; gruplar arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Ki-67 antikorunun proliferasyon belirleyicisi olduğu düşünülerek tümör çapı ile ilişkili olabileceği düşüncesinden yola çıkılıp tümör çapları farklı şekilde gruplandırılarak istatistiksel inceleme yapılmıştır. Tümör çapı ≤ 1 cm ve >1 cm olmak üzere iki gruba ayrıldığında gruplar arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Tümör çapı ≤ 4 cm ve >4 cm olmak üzere iki

gruba ayrıldığında da olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çalışma grubundaki 45 kadın olgunun 30'unda (%66.7) 1+, 8'inde (%17.8) 2+, 5'inde (%11.1) 3+, birinde (%2.2) 4+ boyanma izlenirken olguların birinde (%2.2) boyanma izlenmedi. 13 erkek olgunun 8'inde (%61.5) 1+, birinde (%7.7) 2+, üçünde (%23.1) 3+, birinde (%7.7) 4+ boyanma izlendi. İki olgunun cinsiyeti patoloji raporlarında tesbit edilemedi. Kadın ve erkek olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı ($p>0.05$).

Tümör histolojik tipi ve Ki-67 ekspresyonu değerlendirildiğinde; 23 papiller mikrokarsinom olgusunun 16'sında (%69.6) 1+, üçünde (%13) 2+, üçünde (%13) 3+ boyanma izlenirken, bir olguda (%4.3) negatif boyanma izlendi. 33 papiller karsinom olgusunun 21'inde (%63.6) 1+ (**Resim 4.13**), 7'sinde (%21.2) 2+, 4'ünde (%12.1) 3+, birinde (%3) 4+ boyanma izlendi. Biri malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör ve diğeri medüller karsinom tanısı alan iki olguda Ki-67 ile 1+ boyanma izlendi. Anaplastik karsinom olan iki olgunun birinde 3+, diğesinde 4+ boyanma (**Resim 4.14**) izlendi. Tümör histolojik tipi papiller mikrokarsinom ve papiller karsinom olan olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Diğer tümör tiplerinin olgu sayıları az olduğundan istatistiğe alınamadı. Anaplastik karsinom olgu sayısı az olmakla birlikte Ki-67 skorunun diğer tümör tiplerinden belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çekti.

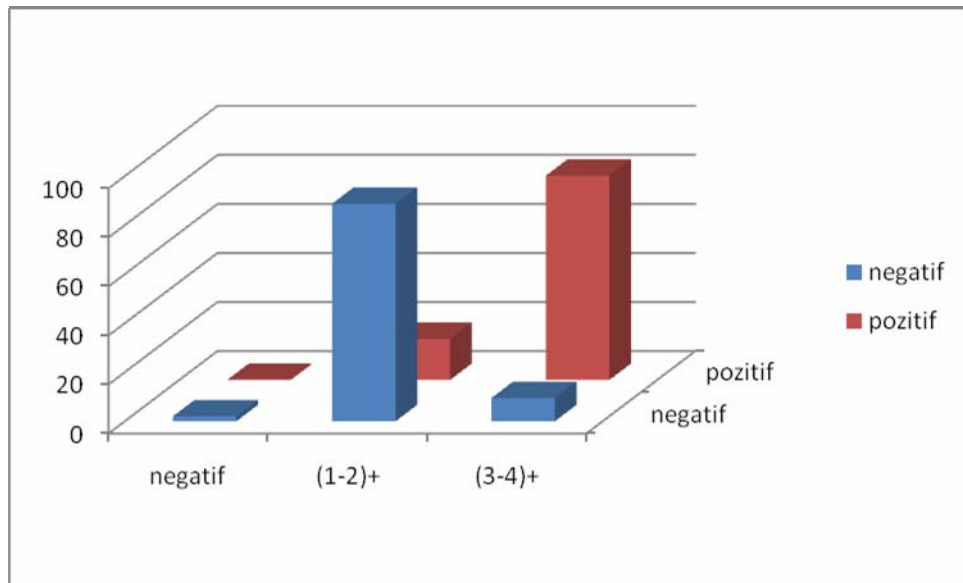
Servikal lenf nodu metastazı olmayan 52 olgunun 33'ünde (%63.5) 1+, 8'inde (%15.4) 2+, 8'inde (%15.4) 3+, ikisinde (%3.8) 4+ boyanma izlenirken bir (%1.9) olguda boyanma izlenmedi. Servikal lenf nodu metastazı olan 6 olgunun 4'ünde (%66.7) 1+, ikisinde (%33.3) 2+ boyanma izlendi. İki olgu konsültasyon olduğu için servikal lenf nodu metastazı yönünden yorum yapılamadı. Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tiroid kapsül invazyonu olmayan 40 olgunun 25'inde (62.5) 1+, 8'inde (%20) 2+, 5'inde (%12.5) 3+, birinde (%2.5) 4+ boyanma izlenirken bir (%2.5) olguda boyanma izlenmedi. Tiroid kapsül invazyonu olan 10 olgunun 8'inde (%80) 1+, birinde (%10) 2+, birinde (%10) 3+ boyanma izlendi. Olguların 10'unda tiroid

kapsül invazyonu değerlendirilemedi. Tiroid kapsül invazyonu olan ve olmayan olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Damar invazyonu izlenmeyen 55 olgunun 36'sında (%65.5) 1+, 10'unda (%18.2) 2+, 8'inde(%14.5) 3+ boyanma izlenirken olguların birinde (%1.8) boyanma izlenmedi. Damar invazyonu izlenen 5 olgunun üçünde (%60) 1+, ikisinde (%40) 4+ boyanma izlendi. Damar invazyonu izlenen ve izlenmeyen olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Nekroz izlenmeyen 54 olgunun 38'inde (%70.4) 1+, 10'unda (%18.5) 2+, 5'inde (%9.3) 3+ boyanma izlenirken 1 (%1.9) olguda boyanma izlenmedi. Nekroz izlenen 6 olgunun birinde (%16.7) 1+, üçünde (%50) 3+, ikisinde (%33.3) 4+ boyanma izlendi. **Nekroz izlenen olgularda Ki67 ekspresyonu daha fazlaydı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2= 20.915$; $p< 0.05$). (Şekil 4.13)**



Şekil 4.13: Nekroz varlığı ve Ki-67 ekspresyonu

Psammom kalsifikasyon izlenmeyen 49 olgunun 31'inde (%63.3) 1+, 9'unda (%18.4) 2+, 6'sında (%12.2) 3+, ikisinde (%4.1) 4+ boyanma izlenirken bir (%2) olguda boyanma izlenmedi. Psammom kalsifikasyon izlenen 11 olgunun 8'inde (%72.7) 1+, birinde (%9.1) 2+, ikisinde (%18.2) 3+ boyanma izlendi. Psammom kalsifikasyon izlenen ve izlenmeyen olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı boyanma bulunamadı ($p>0.05$).

Multifokalite/multisentrisite izlenmeyen 45 olgunun 30'unda (%66.7) 1+, 6'sında (%13.3) 2+, 6'sında (%13.3) 3+, ikisinde (%4.4) 4+ boyanma izlenirken olguların birinde (%2.2) boyanma izlenmedi. Multifokalite/multisentrisite izlenen 13 olgunun 8'inde (%61.5) 1+, 4'ünde (%30.8) 2+, birinde (%7.7) 3+ boyanma izlendi. İki olguda (anaplastik karsinom ve papiller karsinom) multisentrisite/multifokalite açısından yorum yapılamadı. Multifokalite/multisentrisite olan ve olmayan olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

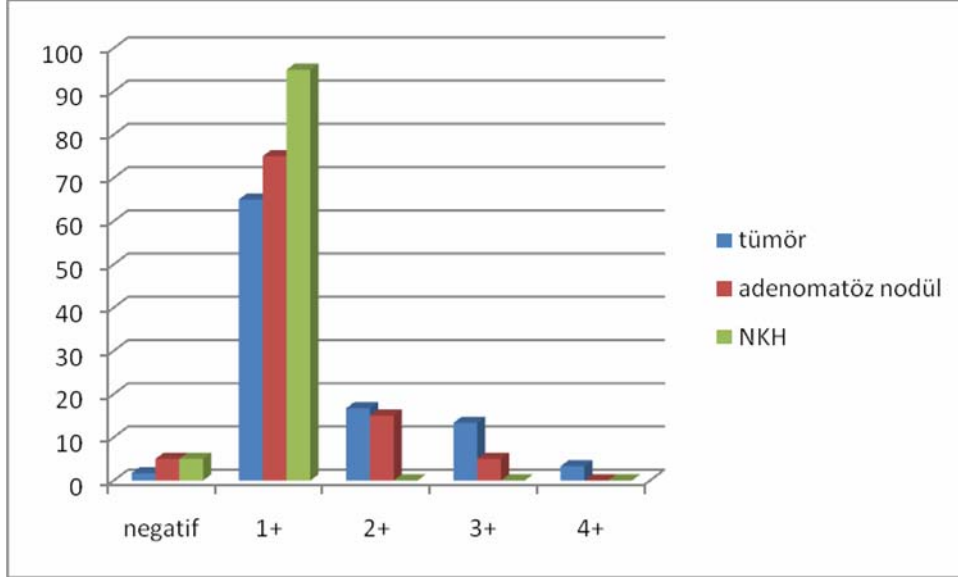
Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu göstermeyen 29 olgunun 18'inde (%62.1) 1+, 4'ünde (%13.8) 2+, 5'inde (%17.2) 3+, birinde (%3.4) 4+ boyanma izlenirken bir (%3.4) olguda boyanma izlenmedi. Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu gösteren 25 olgunun 17'sinde (%68) 1+, 5'inde (%20) 2+, ikisinde (%8) 3+, birinde (%4) 4+ boyanma izlendi. Tümör, komşu tiroid dokusu ile birlikte örneklenmediğinden 6 olguda çevre tiroid invazyonu değerlendirilemedi. Tümör çevresi tiroid parankim invazyonu izlenen ve izlenmeyen olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu göstermeyen 43 olgunun 27'sinde (%62.8) 1+, 8'inde (%18.6) 2+, 6'sında (%14) 3+, birinde (%2.3) 4+ boyanma izlenirken olguların birinde (%2.3) boyanma izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren 14 olgunun 9'unda (%64.3) 1+, ikisinde (%14.3) 2+, ikisinde (%14.3) 3+, birinde (%7,1) 4+ boyanma izlendi. Olguların üçünde tiroid çevresi yumuşak doku izlenmedi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan ve olmayan olgularda Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Cerrahi sınırı negatif olan 41 olgunun 27'sinde (%65.9) 1+, 8'inde (%19.5) 2+, 4'ünde (%9.8) 3+, birinde (%2.4) 4+ boyanma izlenirken 1 (%2.4) olguda boyanma izlenmedi. Cerrahi sınırı pozitif olan 3 olgunun ikisinde (%66.7) 1+, birinde (%33.3) 3+ boyanma izlendi. Tiroid çevresi çini mürekkep ile boyanmadığından 16 olguda cerrahi sınır hakkında yorum yapılamadı. Cerrahi sınırı negatif ve pozitif olan olgular arasında Ki67 boyanma skoru açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Çalışma grubunda Ki67 boyanma paterni; olguların 39'unda (%65) 1+, 10'unda (%16.7) 2+, 8'inde (%13.3) 3+, ikisinde (%3.3) 4+ olup, bir (%1.7) olguda boyanma izlenmedi. Kontrol grubunda Ki-67 boyanma paterni adenomatöz nodül tanısı alan 20 olgunun 15'inde (%75) 1+, üçünde (%15) 2+, birinde (%5) 3+

boyanma izlenirken 1 (%5) olguda boyanma izlenmedi. NKH tanısı alan 20 olgunun 19'unda (%95) 1+ boyanma izlenirken olguların birinde (%5) boyanma izlenmedi. (Şekil 4.14)



Şekil 4.14: Çalışma ve kontrol grubunda Ki67 ekspresyonu

Tablo 4.4: Prognostik parametreler ile Ki-67 ekspresyonu arasındaki ilişki

Prognostik Parametreler		Ki-67 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Yaş grubu	≤45 (n=24)	0	14 %58.3	6 %25	3 %12.5	1 %4.2	p>0.05
	>45 (n=21)	0	13 %61.9	3 %14.3	4 %19	1 %4.8	
Tümör çapı (cm)	<1 (n=23)	1 %4.3	16 %69.6	3 %13	3 %13	0	p>0.05
	1-4 (n=22)	0	15 %68.2	4 %18.2	2 %9.1	1 %4.5	
	>4 (n=6)	0	3 %50	1 %16.7	2 %33.3	0	
Cinsiyet	Kadın (n=45)	1 %2.2	30 %66.7	8 %17.8	5 %11.1	1 %2.2	p>0.05
	Erkek (n=13)	0	8 %61.5	1 %7.7	3 %23.1	1 %7.7	
Histolojik Tip	Papiller mikrokarsinom (n=23)	1 %4.3	16 %69.6	3 %13	3 %13	0	p>0.05
	Papiller karsinom (n=33)	0	21 %63.6	7 %21.2	4 %12.1	1 %3	
	Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tm (n=1)	0	1	0	0	0	
	Medüller karsinom (n=1)	0	1	0	0	0	
	Anaplastik karsinom (n=2)	0	0	0	1	1	
Servikal lenf nodu metastazı	- (n=52)	1 %1.9	33 %63.5	8 %15.4	8 %15.4	2 %3.8	p>0.05
	+ (n=6)	0	4 %66.7	2 %33.3	0	0	
Tiroid kapsül invazyonu	- (n=40)	1 %2.5	25 %62.5	8 %20	5 %12.5	1 %2.5	p>0.05
	+ (n=10)	0	8 %80	1 %10	1 %10	0	
Lenfovasküler invazyon	- (n=55)	1 %1.8	36 %65.5	10 %18.2	8 %14.5	0	p>0.05
	+ (n=5)	0	3 %60	0	0	2 %40	

Tablo 4.4'ün devamı

Prognostik Parametreler		Ki-67 (n=60)					Sonuç
		Negatif	1+	2+	3+	4+	
Nekroz	- (n=54)	1 %1.9	38 %70.4	10 %18.5	5 %9.3	0	p<0.05
	+ (n=6)	0	1 %16.7	0	3 %50	2 %33.3	
Kalsifikasyon	- (n=49)	1 %2	31 %63.3	9 %18.4	6 %12.2	2 %4.1	p>0.05
	+ (n=11)	0	8 %72.7	1 %9.1	2 %18.2	0	
Tümör çevresi tiroid dokusu	Normal (n=11)	0	7 %63.6	2 %18.2	1 %9.1	1 %9.1	
	NKH (n=25)	1 %4	17 %68	1 %4	5 %20	1 %4	
	Adenomatöz koloidal hiperplazi (n=2)	0	2	0	0	0	
	Diffüz hiperplazi (n=2)	0	2	0	0	0	
	Kronik tiroidit (n=7)	0	5 %71.4	1 %14.3	1 %14.3	0	
	Hashimoto's tiroiditi (n=9)	0	5 %55.6	4 %44.4	0	0	
Multisentrisite multifokalite	- (n=44)	1 %2.3	29 %65.9	6 %13.6	6 %13.6	2 %4.5	p>0.05
	+ (n=13)	0	8 %61.5	4 %30.8	1 %7.7	0	
Tümör çevre tiroid dokusu invazyonu	- (n=29)	1 %3.4	18 %62.1	4 %13.8	5 %17.2	1 %3.4	p>0.05
	+ (n=25)	0	17 %68	5 %20	2 %8	1 %4	
Tümör çevre yumuşak doku invazyonu	- (n=43)	1 %2.3	27 %62.8	8 %18.6	6 %14	1 %2.3	p>0.05
	+ (n=14)	0	9 %64.3	2 %14.3	2 %14.3	1 %7.1	
Cerrahi sınır	- (n=41)	1 %2.4	27 %65.9	8 %19.5	4 %9.8	1 %2.4	p>0.05
	+ (n=3)	0	2 %66.7	0	1 %33.3	0	

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların siklinD1, p27 ve Ki67 boyanma ortanca puanları karşılaştırıldı. Tümör ve adenomatöz nodül arasında siklinD1 boyanma ortanca puanı açısından anlamlı fark bulunamadı (2 [0-4] ve 2 [0-4]; $p>0.05$). Tümör ve adenomatöz nodülün siklinD1 boyanma ortanca puanı NKH'den anlamlı olarak yüksek bulundu (0 [0-2]'a karşın 2 [0-4]; $p<0.05$). Tümörün p27 boyanma ortanca puanı adenomatöz nodülden anlamlı olarak düşük bulundu (3.5 [0-4]'a karşın 1.5 [0-4]; $p<0.05$). Tümörün p27 boyanma ortanca puanı NKH den anlamlı olarak düşük bulundu (4 [2-4]'a karşın 1.5 [0-4]; $p<0.05$). Adenomatöz nodül ve NKH arasında p27 boyanma ortanca puanı açısından anlamlı fark bulunamadı (3.5 [0-4] ve 2 [0-4]; $p>0.05$). Tümörün Ki67 boyanma ortanca puanı adenomatöz nodül ve NKH den anlamlı olarak yüksek bulundu (1 [0-3] ve 1 [0-1]'e karşın 1 [0-4]; $p<0.05$). (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Çalışma ve kontrol grubundaki olguların siklinD1, p27 ve Ki-67 boyanma ortanca puanları karşılaştırılması

	Tümör	Adenomatöz nodül	NKH
SiklinD1	2 (0-4) ^a	2 (0-4) ^a	0 (0-2)
p27	1.5 (0-4) ^b	3.5 (0-4)	4 (2-4)
Ki67	1 (0-4) ^c	1 (0-3)	1 (0-1)
^a $p<0.05$ NKH'ye karşın			
^b $p<0.05$ Adenomatöz nodül ve NKH'ye karşın			
^c $p<0.05$ NKH'ye karşın			

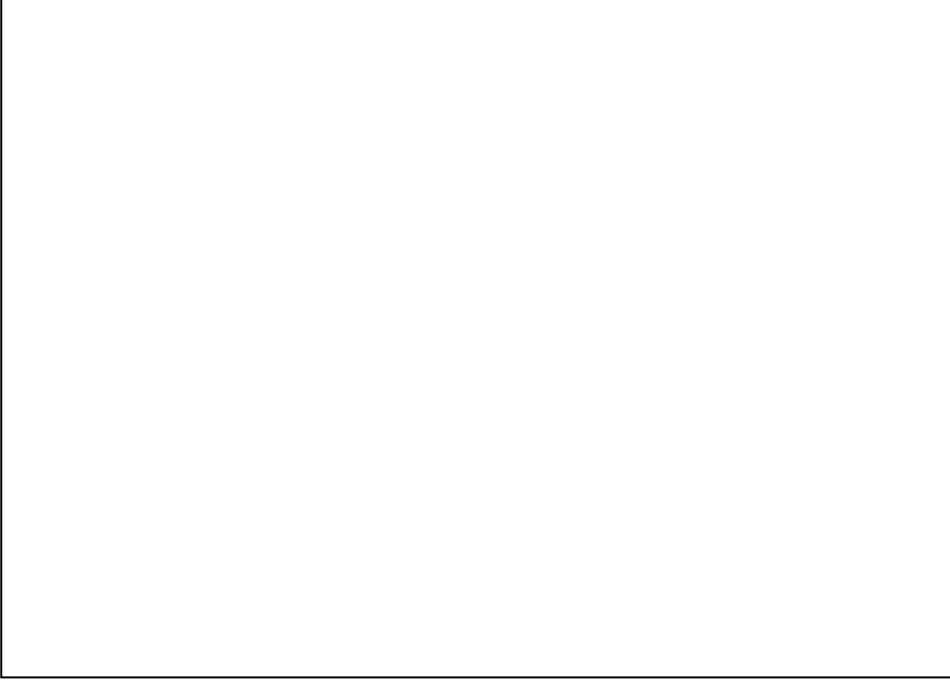
Siklin D1, p27 ve Ki-67 boyanma oranlarının korelasyonu incelendiğinde; Tümör grubu ve NKH grubunun her birinde üç antikorun (siklin D1, p27, Ki-67) boyanma skorları göz önüne alınarak birbirleri ile ilişkisi karşılaştırıldığında anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$). Adenomatöz nodül grubunda ise, sadece p27 ile siklin D1 arasında anlamlı ters orta derecede ilişki ($r = -0.45$; $p<0.05$) saptandı.



Resim 4.1: Papiller karsinomda buzlu cam nükleus (H&E; x 400)



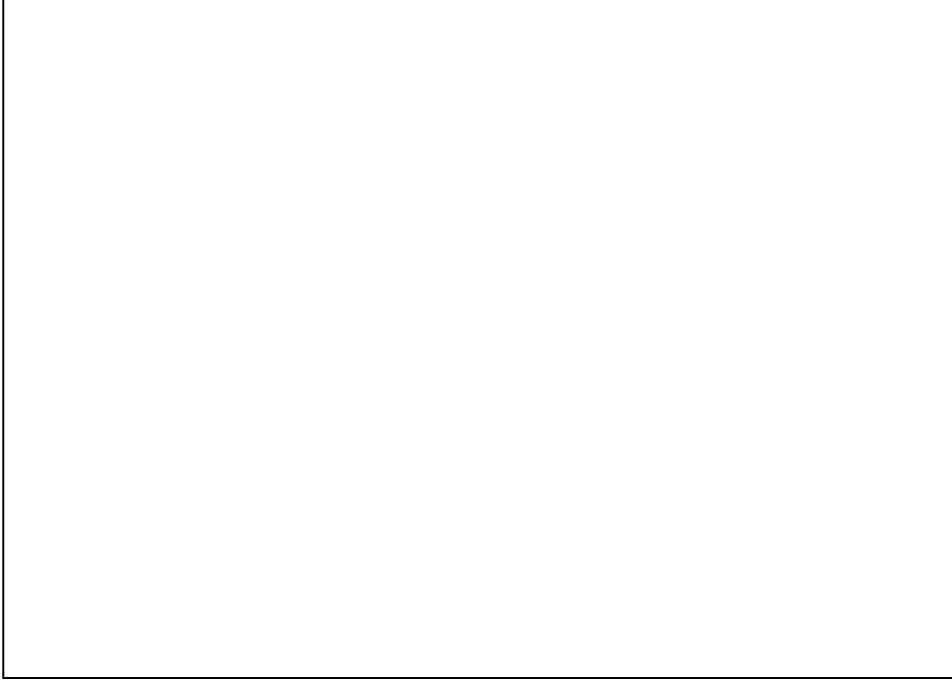
Resim 4.2: Papiller karsinomda cerrahi sınır pozitifliği (H&E; x 200)



Resim 4.3: Papiller karsinomda siklin D1 ile 1+ boyanma (Siklin D1; x 200)



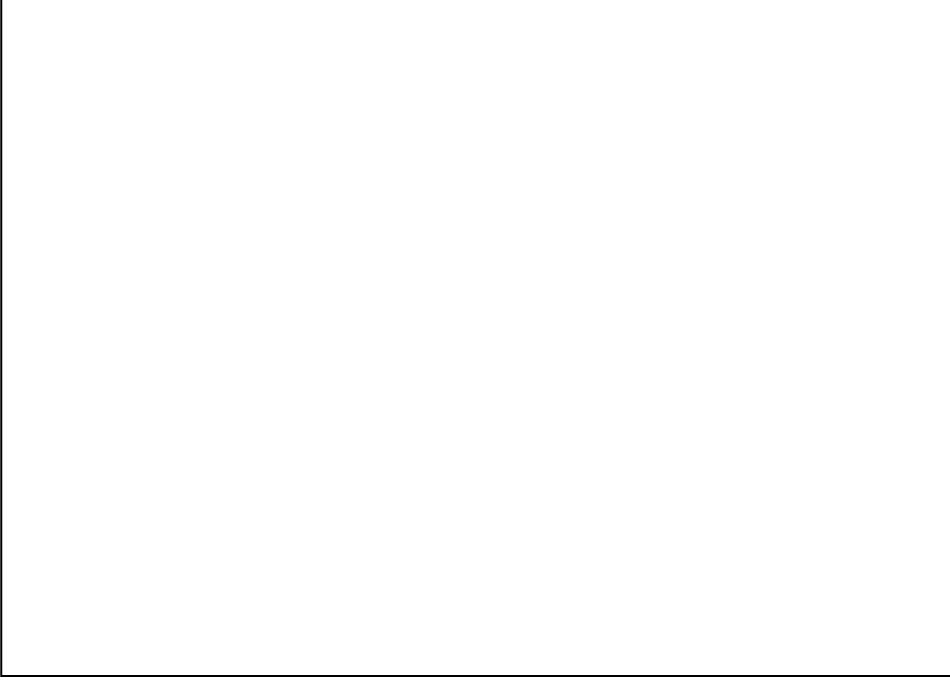
Resim 4.4: Papiller karsinomda siklin D1 ile 4+ boyanma (Siklin D1; x 200)



Resim 4.5: Anaplastik karsinomda siklin D1 ile 1+ boyanma (Siklin D1; x 200)



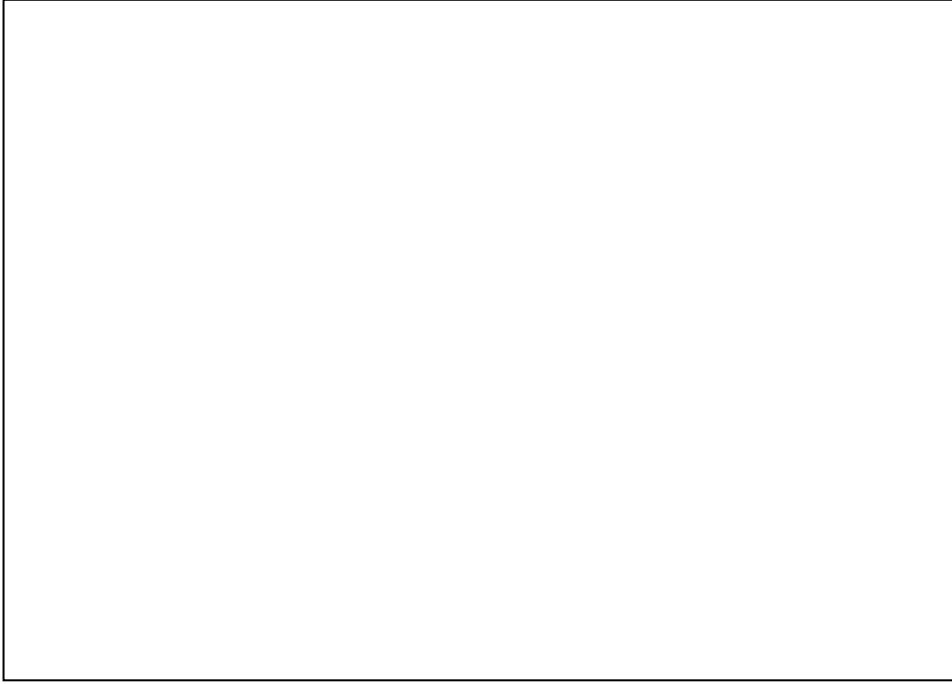
Resim 4.6: Adenomatöz nodülde siklin D1 ile 4+ boyanma (Siklin D1; x 100)



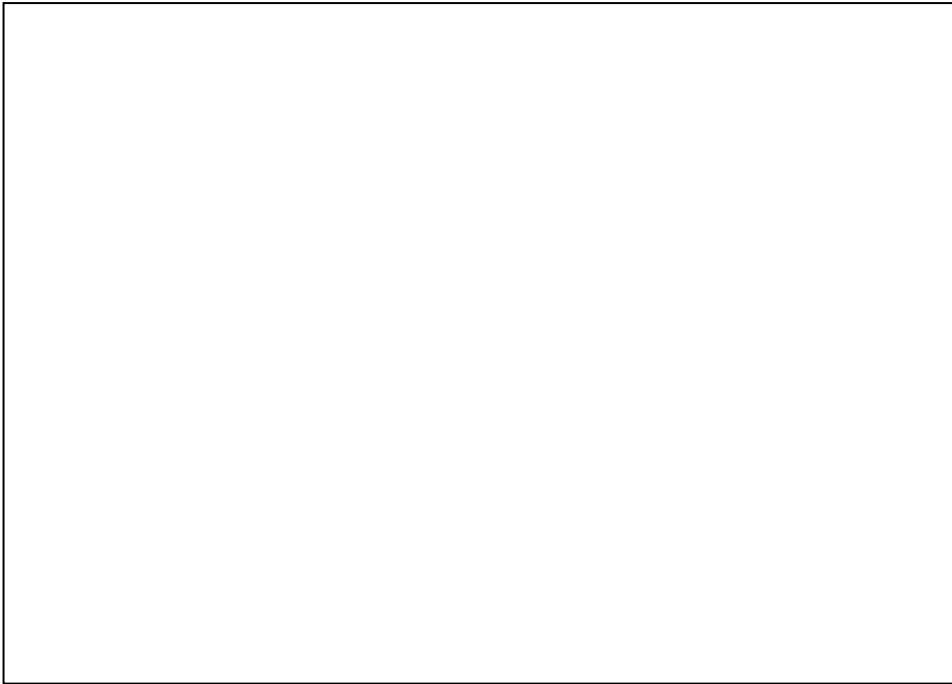
Resim 4.7: Adenomatöz nodülde siklin D1 negatif (Siklin D1; x 40)



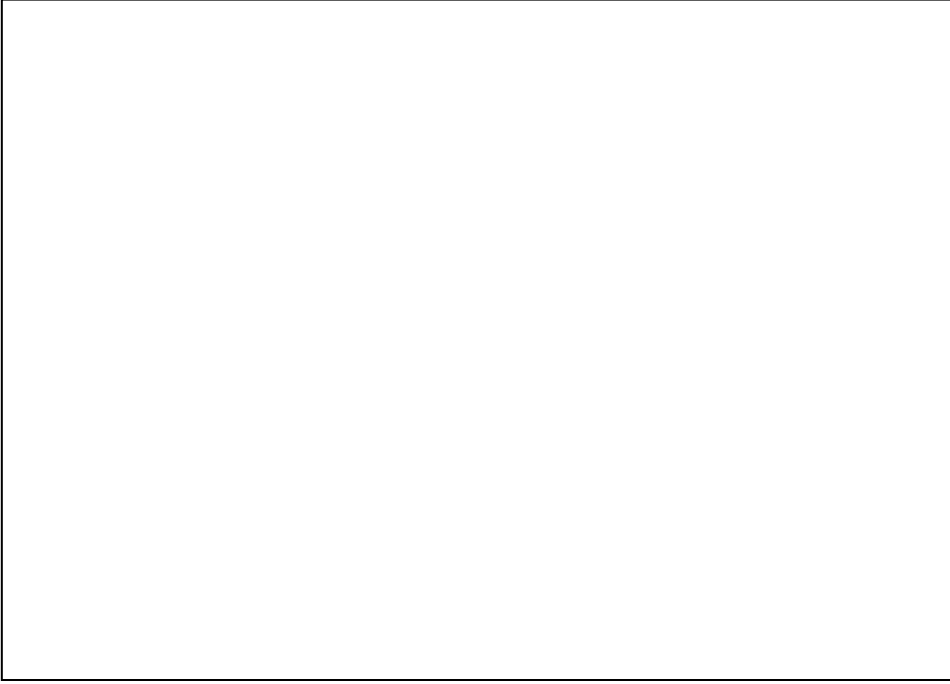
Resim 4.8: Papiller karsinomda p27 ile 4+ boyanma (p27; x 200)



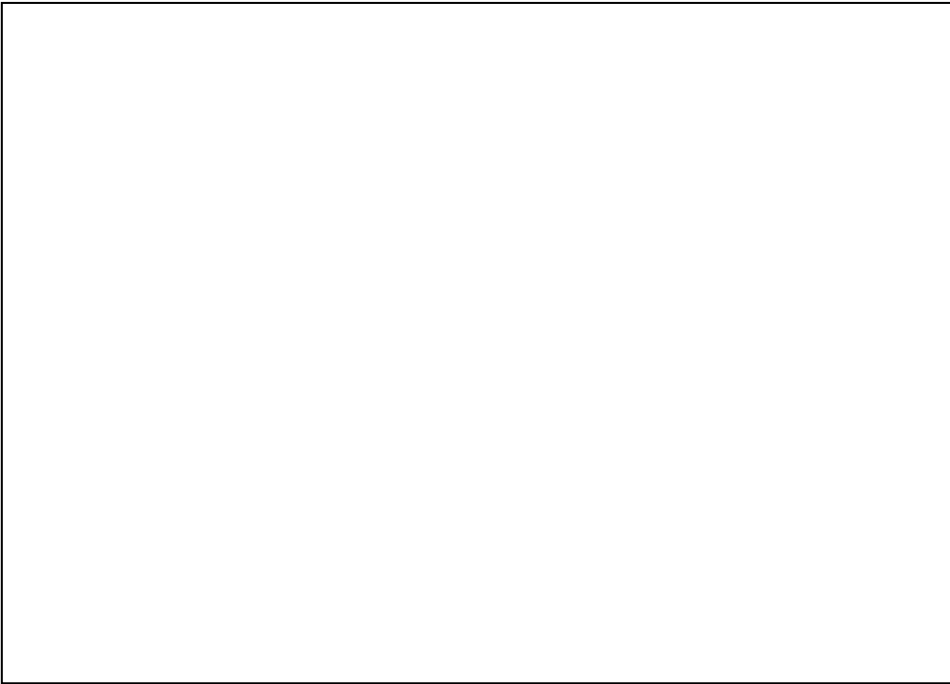
Resim 4.9: Papiller karsinomda p27 negatif (p27; x 200)



Resim 4.10: Anaplastik karsinomda p27 ile 4+ boyanma (p27; x 200)



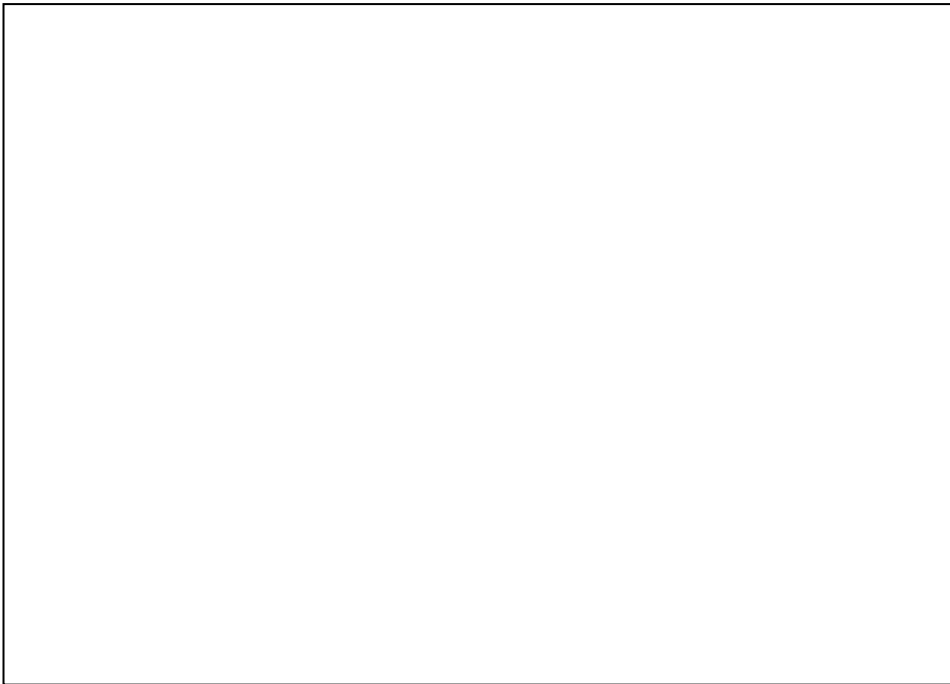
Resim 4.11: Adenomatöz nodülde p27 ile 3+ boyanma (p27; x200)



Resim 4.12: NKH de p27 ile 3+ boyanma (p27; x 200)



Resim 4.13: Papiller karsinomda Ki-67 ile 1+ boyanma (Ki-67; x 200)



Resim 4.14: Anaplastik karsinomda Ki-67 ile 4+ boyanma (Ki-67; x 200)

5.TARTIŞMA

Tiroid kanseri endokrin sistem tümörleri içerisinde ilk sırada yer alır. ABD’de tüm malignitelerin %1.2’sini kapsamakla birlikte, 1973-2002 yılları arasında tiroid kanser insidansı belirgin derecede artış göstermiştir. Ancak bu artışa rağmen tanı yöntemlerinin de artmasına bağlı olarak mortalite oranında bir azalma dikkati çekmiştir. (1,59,137). Tiroid kanserine bağlı sağkalım oranı %90’ın üzerinde olup tiroid kanserinden ölüm oranı ise %0.2-0.3’dür (3,44,56,102). Ülkemizde kanser sıklığına yönelik değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda da tiroid kanserinin, tüm kanserler arasında son sıralarda yer aldığı görülmektedir (60,61,62). Tiroid kanser insidansı, coğrafi farklılıklar göstermekte olup, İzlanda, Avusturya ve Finlandiya gibi bazı Avrupa ülkeleri ile Amerika ve Kanada da yüksektir (59).

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda prognoza yönelik olarak olguya ait yaş, cinsiyet gibi birtakım özellikler ile tümör çapı, histolojik tümör tipi, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz, kalsifikasyon, multifokalite/multisentrisite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, cerrahi sınır tutulumu ve tümör çevresi tiroid parankim değişiklikleri gibi birçok patolojik özellikler üzerinde durulmuştur (1,2,4,6).

Olguya ait risk faktörlerinden olan yaş, prognoz açısından önemlidir. Genellikle genç ve orta yaşlılarda görülen tiroid kanseri 1986 yılındaki Çernobil nükleer kazası sonrasında çocuklarda da görülmeye başlamıştır. Kazadan 15 yıl sonra, Çernobil’e 150 km uzaklıkta Gomel Bölgesinde 1983-1990 yılları arasında doğan 21603 çocuğu kapsayan sağlık taramasında 32 tiroid karsinom olgusu saptanmıştır. İncelenen populasyon doğum tarihlerine göre değerlendirilip karşılaştırıldığında kazanın 0-9 ayı içinde doğanlarda tiroid kanser riskinin, olay sırasında ana rahmine düşmemiş olanlara oranla 11 kez artmış olduğu bulunmuştur. Bu artışın kaza sırasında 0-3 yaşında olanlarda ise 121 kez yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları bölgede gözlenen tiroid kanserinin eksternal veya internal (in utero) olarak kısa ömürlü radyoaktif döküntüye maruz kalan çocuklarda geliştiğini ortaya koymaktadır (138).

Olgu yaşı; papiller, foliküler ve medüller karsinomda mortalite açısından en belirgin risk faktörlerinden biridir (56,139). TNM sınıflaması ve daha önce kullanılan EORTC, AGES, AMES ve MACIS sınıflamalarının tümünde yaş prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir (1,3,48,55).

ABD'de 9 coğrafik bölgede yapılan geniş merkezli bir çalışmada, yaş arttıkça tüm histolojik tiplerde 5 ve 10 yıllık sağkalım oranının azaldığı ve yaşı; foliküler ve medüller karsinomlarda, papiller karsinoma oranla sağkalımı tahmin etmede daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (56). Bu görüşe zıt olarak; Miccoli ve ark'nın 2709 papiller tiroid karsinom olgusu ile yaptığı çalışmada; olgular 18 yaş altı, 19-45 yaş ve 45 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrılmış ve 18 yaş altında tümör çapının daha büyük, tiroid kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazının daha yüksek olduğu bulunmuş ve buna bağlı olarak pediatrik yaş grubunda papiller karsinomun daha agresif davrandığı öne sürülmüştür (106). Çocukluk çağı tiroid kanserleri değerlendirildiğinde, tanı anında çocukların %75-84'ünde lenf nodu metastazı, %18-25'inde akciğer metastazı saptanmıştır. İlginç olarak; çocuklarda metastatik hastalık daha fazla olmasına rağmen, diferansiye tiroid karsinomunun prognozu erişkinlere göre daha iyidir (51).

Tiroid kanseri prognozunda rol alan çeşitli parametrelerin incelendiği farklı çalışmalarda yaşa yönelik değişik gruplandırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardaki ortak görüş 50 yaş üzerindeki olgularda prognozun kötü ve sağkalımın belirgin derecede düşük olduğu yönündedir (105,108-110,113,140-142). Papiller mikrokarsinomlar ile yapılan birkaç çalışmada ise yaşı mortalite üzerinde bağımsız bir belirleyici olmadığı belirtilmiştir (97,143). Anaplastik karsinomlarında ise tanı sırasında olgu ne kadar genç ise sağ kalım şansı o kadar yüksektir (111,140).

Çalışmada; 60 tiroid kanseri olgusu prognostik amaca yönelik 45 yaş ve altı , 45 yaş üzeri olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre olguların %53,3 ü 45 yaş ve altında, %46,7 si 45 yaşın üzerinde idi. Olguların yaşları 19-78 arasında olup yaş ortalaması $46,3 \pm 1,61$ idi. 45 yaş ve altındaki olguların tamamı kadın, 45 yaş üzerindeki olguların ise 13'ü (%61,9) kadın, 8'i (%38,1) erkek idi. 45 yaşın üzerindeki olguların yarısında, 45 yaşın altındaki olguların ise üçünde (%12,5) tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu tespit edildi. Yaş ile tiroid çevresi yumuşak doku

invazyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yaş ile diğer prognostik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Tiroid kanserindeki diğer bir prognostik parametre cinsiyettir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte olup prognoz daha iyidir (54,55,56,57). San Francisco'da 700 tiroid karsinom olgusu ile yapılan çalışmada tümör nüksü erkeklerde kadınlardan 2 kat yüksek bulunmuştur ve cinsiyetin nüksü önceden tahmin etmede bağımsız risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (145). Jukkola ve ark'nın 499 diferansiye tiroid karsinomu ile yaptıkları çalışmada cinsiyetin tümör nüksünü önceden tahmin edebileceği, erkek olguların daha kötü prognoza sahip olduğu ve cinsiyetin bağımsız risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (105). Bunların aksine; Lundgren ve ark 5123 diferansiye tiroid karsinomu ile yaptıkları çalışmada sağkalım oranını kadınlarda erkeklerden 3 kat, mortalite oranını ise 2 kat daha yüksek bulmuşlardır (55). Kötü diferansiye tiroid karsinomu tanısı olan 58 olguyu içeren bir çalışmada 5 yıllık süreçte sağkalım oranı erkek olgularda kadın olgulardan daha düşük bulunmuştur (114). Bazı çalışmalarda ise cinsiyetin papiller, foliküler ve anaplastik karsinomda bağımsız bir prognostik önemi bulunmamakla birlikte; erkek cinsiyetin medüller karsinomda belirgin bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (140,146,147). Ghossein ve ark'nın 50 Hurthle hücreli karsinom ile yaptıkları çalışmada cinsiyet ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (118).

Çalışmada; cinsiyeti bilinen 58 olgunun 45'i (%77,6) kadın, 13'ü (%22,4) erkek idi. Literatür ile uyumlu olarak olguların çoğu kadın olup erkek olguların 8'i (%61,5) papiller karsinom, üçü (%23,1) papiller mikrokarsinom, ikisi (%15,4) anaplastik karsinom idi. Prognostik parametrelerden tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon kadın olguların 8'inde (%17,8), erkek olguların 6'sında (%46,2) görüldü. Lenf nodu metastazı kadınların 6'sında (%13,3) tespit edilir iken erkek olgularda tespit edilmedi. Damar invazyonu kadınların 4'ünde (%8,9), erkek olguların birinde (%7,7) görüldü. Çalışmada erkek ve kadın olgu sayılarının homojen dağılım göstermemesi ve olgu sayısının az olması nedeniyle, cinsiyet ile prognostik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Olguların takipleri yapılamadığından cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi değerlendirilemedi.

Tiroid karsinomunda en önemli histopatolojik prognostik parametrelerden biri tümör çapıdır (98,110). Birçok çalışmada papiller karsinomda nüks ve mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak vurgulanmıştır. Carcangiu ve ark. 1 cm'den daha büyük tiroid papiller karsinomlarda, 1 cm'den küçük tümörlere oranla sağ kalımın azaldığı, lenf nodu metastazlarının ise arttığını göstermiştir (140). Loh ve ark'nın yapmış olduğu 700 tiroid karsinom olgusunu içeren çalışmada, 1cm'nin altında tümörü olan olguların 25 yıllık klinik izlemi sonucunda tumour bağlı mortalite görülmediği bildirilmiştir (145). Bunlara zıt olarak; Japonya'da tiroid papiller mikrokarsinom tanısı almış 300 olgu ile yapılan bir çalışmada; olguların %30'unda lenf nodu metastazı, %26'sında multiple tümör, %16'sında bilateralite ve %28'inde tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon saptanmıştır. Tümör çapı küçük olmasına rağmen kötü prognostik parametreler tesbit edilmiştir (98). Jukkola ve ark'nın 499 diferansiye tiroid karsinomu ile yaptıkları çalışmada; olguların çoğunda tümör çapının 1-4 cm arasında değiştiği ve 4 cm'den büyük çapa sahip tümörlerde nüks riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (105). Yine 178 diferansiye tiroid karsinomu ve 200 papiller karsinom ile yapılan farklı iki çalışmada 4 cm ve üstü çapa sahip tümörlerde prognozun kötü ve sağkalımın düşük olduğu tesbit edilmiştir (108,110). Foliküler karsinomda da tümör çapının artması nüks ve mortalite açısından bağımsız bir risk taşır, riskin başladığı tümör çapı 4 cm, riskin arttığı tümör çapı 6 cm olarak değerlendirilmiştir (140). Machens ve ark yaptığı 366 papiller karsinom ve 134 foliküler karsinomu kapsayan bir çalışmada; eşit tümör çapına sahip ve tümör çapı 20 mm'den büyük PTC ve FTC da uzak metastaz riskinin aynı olduğu ve diferansiye tiroid kanserlerinin uzak metastaz yapması için tümör çapının 20 mm üzerinde olması gerektiği sonucuna varmışlardır (148). Diferansiye tiroid karsinomları ile yapılan bir başka çalışmada, tümör çapı 3,5 cm'den büyük papiller karsinomların düşük sağkalım oranına sahip olduğu, ancak foliküler karsinomlarda tümör çapının sağkalımda önemi olmadığı bildirilmiştir (113). Medüller karsinomda, üç veya dört cm'den büyük tümörlerde belirgin derecede kötü prognoz görülür, ancak bu grup tümörlerde tümör çapı bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemiştir (140). Kötü diferansiye tiroid karsinomu ile yapılan bir çalışmada ise 4 cm'den büyük tümörlerde 5 yıllık sağkalım düşük bulunmuştur (114).

Çalışmada, tümör çapı 1 cm ve altında olan 23 (%38,3) olgu, 1.1-4 cm olan 22 (%36,7) olgu ve 4 cm'nin üzerinde olan 6 (%10) olgu mevcuttu. Tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olan olguların %50'sinde tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, %33'ünde ise lenf nodu metastazı vardı. Çapı 1 cm'nin altında olan tümörlerde lenf nodu metastazı izlenmedi. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi. Ayrıca çalışmada tümör çapı küçük lezyonların fazla olması, hastanemizde nonpalpable nodüllerin USG takibi ve USG eşliğinde İİAB' nin yapıyor olmasına bağlı olabilir.

Tümör histolojik tipi sağkalımı etkileyen önemli prognostik parametrelerdendir. Medüller karsinom dışında, iyi diferansiye tiroid karsinomlarında 10 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerinde olmakla birlikte foliküler karsinomların daha agresif seyir gösterdiği bilinmektedir. Anaplastik karsinomlarda ise 10 yıllık sağkalım oranı ileri derecede düşüktür (55,56). Kaliforniya'da %89'u papiller, %11'i foliküler karsinom tanısı almış 700 tiroid karsinom olgusunu içeren çalışmada, tümör nüksü foliküler karsinomlarda papiller karsinoma göre daha yüksek bulunmuştur, ancak tümör tipi nüksü tahmin etmede bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmemiştir. Yine aynı çalışmada mortalite riski; papiller karsinomlar ile karşılaştırıldığında foliküler karsinomlarda daha yüksek bulunmuştur (145). Bu çalışma ile uyumlu olarak; Jukkola ve ark nın papiller karsinom, foliküler karsinom ve papiller karsinom foliküler varyantını içeren 499 tiroid karsinomu ile yaptıkları çalışmada; foliküler tip tümörlerin yüksek nüks oranına sahip olduğu gösterilmiştir (105). Bunlara zıt olarak; Lang ve ark %77'si papiller karsinom, %23'ü foliküler karsinom olan 760 diferansiye tiroid karsinomunda ise 5, 10, 15 yıllık sağkalım oranı açısından iki histolojik tip arasında belirgin farklılık bulamamışlardır (113).

Çalışmada; 60 tiroid karsinomunun 33'ü (%55) papiller karsinom, 23'ü (%38,3) papiller mikrokarsinom, ikisi (%3,3) anaplastik karsinom, biri (%1,7) malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör, biri (%1,7) medüller karsinom idi. Çalışmadaki tümör histolojik tiplerinin oranları literatür ile uyumlu idi. Çalışmada anaplastik karsinom tanısı olan olguların tamamı erkekti. Lenf nodu metastazı sadece papiller karsinom olgularının 6'sında (%18,8) tespit edildi, diğer tümör tiplerinde bu bulguya rastlanmadı. Damar invazyonu bir anaplastik karsinom ve 4 (%12,1) papiller karsinom olgusunda mevcut iken nekroz anaplastik karsinomların tamamında, papiller karsinomların ise 4'ünde (%12,1) bulundu. Tiroid

çevresi yumuşak doku invazyonu anaplastik karsinomların tamamında görülür iken 11 (%35,5) papiller karsinom ve bir (%4,5) papiller mikrokarsinomda tespit edildi. Çalışmadaki bu bulgular ile kötü prognostik parametrelerin papiller mikrokarsinomlara eşlik etmediği düşünülebilir.

Papiller tiroid karsinomu tanısı alan olguların %40-60'ında servikal lenf nodu metastazı görülebilir (140,149). Lenf nodu metastazının bu yüksek sıklığına rağmen sağ kalım üzerine olumsuz etkisi çok azdır. Elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmış ve klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan olguların %50'sinde, operasyon sırasında metastatik tiroid papiller karsinom saptanmıştır. Servikal lenf nodu metastazının, tiroid papiller karsinom nüksünü bağımsız olarak etkilediği bulunmuşsa da, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olmadığı sürece servikal lenf nodu metastazının mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (140). Jukkola ve ark'nın yapmış olduğu 499 diferansiye tiroid karsinomunu içeren çalışmada, 14 olguda servikal lenf nodu metastazı saptanmış ve bunun nüksü belirgin derecede artırdığı tesbit edilmiştir (105). Tiroid foliküler karsinomu metastazlarını sıklıkla hematojen yol ile başta akciğer ve kemik gibi uzak organlara yapmakla birlikte %3-12 oranında bölgesel servikal lenf nodu metastazı da yapabilir. Bu tümörlerde de servikal lenf nodu metastazının nüks ve mortalitede bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (140,149). Bir çalışmada, bölgesel lenf nodu metastazı olan iyi diferansiye tiroid karsinomlarında nüks riski 4 kat, kansere bağlı mortalite riski ise 2,5 kat yüksek bulunmuştur (145).

Çalışmada klinik olarak metastaz şüphesi olan 6 (%10,3) olguda patolojik olarak da servikal lenf nodu metastazı izlenirken, 52 (%89,7) olguda klinik olarak servikal lenf nodu metastazı yoktu. İki olgu ise konsültasyon olgusu olduğundan servikal lenf nodu metastazı yönünden değerlendirilemedi. Servikal lenf nodu metastazı olan 6 olgunun %20'sinde tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu da izlendi.

Tiroid kapsül invazyonu da prognostik parametrelerden biridir. Hiltzik ve ark'nın kötü diferansiye tiroid karsinomlarında yapmış oldukları bir çalışmada, 5 yıllık sağkalımı belirlemede tiroid kapsül invazyonunun belirgin derecede zıt etkiye sahip olduğu bulunmuştur (114). Çalışmada ise olguların 10'unda (%20) tiroid kapsül invazyonu izlenirken, 40 olguda (%80) tiroid kapsül invazyonu izlenmedi. 10

olguda ise tiroid kapsülü boyanmamış olduğu için invazyon konusunda yorum yapılamadı.

Damar invazyonu, foliküler karsinomlarda daha yaygın bulunan ve prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerdendir. Papiller tiroid karsinomlarının ise %2-14'ünde damar invazyonu bildirilmiştir (140,149). Yapılan multivaryans analizli bir çalışmada, tiroid kanserine bağlı ölümlerdeki belirgin dört bağımsız belirleyiciden birinin damar invazyonu olduğu belirtilmiştir (140). Falvo ve ark damar invazyonu olan ve olmayan 400 papiller karsinom ile yaptıkları çalışmada damar invazyonunun metastaz ve mortalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (149).

Çalışmada; damar invazyonu olan 5 (%8,3) olgu, damar invazyonu olmayan 55 (%91,7) olgu mevcut idi. Damar invazyonu olan 5 olgunun birinde (%20) servikal lenf nodu metastazı görüldü. Bu parametrenin çalışmadaki diğer prognostik parametreler ile istatistiksel olarak ilişkisi tespit edilemedi.

Nekroz; özellikle kötü diferansiye karsinomlarda veya anaplastik karsinomlarda görülür. Hiltzik ve ark'nın 58 kötü diferansiye tiroid karsinomu ile yaptığı çalışmada; mitoz ve nekrozun klinik gidişi etkilemediği bulunmuştur. Düşük mitoz oranına sahip olgularda yaygın nekroz izlenmiştir. Mitoz, nekroz ve pleomorfizm kötü prognoza eşlik eden morfolojik özellikler olarak bilinmesine rağmen prognoz tayininde çok fazla dikkate alınmaz (114). Kötü diferansiye tiroid karsinomu tanısı alan 183 olguda nekroz varlığının; tümörün invazyonuna bakmaksızın agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve tümör grupları içerisinde özellikle onkositik özellikli tümörlerde ve papiller karsinomlarda da kötü prognostik belirleyici olabileceği belirtilmiştir (120).

Çalışmada; olguların 6'sında (%10) nekroz izlenirken, 54 olguda (%90) nekroz görülmedi. Nekroz izlenen olguların ikisi anaplastik karsinom, 4'ü ise onkositik diferansiyasyon gösteren papiller karsinom idi. Bu sonuç literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Psammom kalsifikasyonları, özellikle papiller karsinomların %12-61'inde görülür iken, benign ve papiller olmayan lezyonların ise %0,05-1,6'sında görülür (150,151,152). Normal ve benign glandların %0,05-1,6'sında, papiller karsinomların ise %12-61'inde görülür (151). Oluşum mekanizmaları net olmamakla birlikte bu konuda çeşitli görüşler vardır. Psammom kalsifikasyonları iki farklı biyolojik olayın

son döneminde oluşur. Birinci olay; neoplastik papillaların vasküler sapında meydana gelir, bazal lamina kalınlaşmaya başlar, takiben damar trombüsü, kalsifikasyon ve tümör nekrozu gelişir. İkinci olay; tümöre komşu tiroid dokusunda ve karşı tiroid lobunda intralenfatik tümör trombüsü gelişir, nekroz ve kalsifikasyon oluşur. Bazı örneklerde lenf damarlarının destrüksiyonu fibrin eksudasına ve perilenfatik fibrozise yol açar (150). Bazı patoloğlara göre ise hyalin globüllerin üst üste birikimi psammom cisimlerinin prekürsör bir formudur (152). Das ve ark; 54 papiller karsinom ve 14 foliküler neoplazm ile yaptıkları çalışmada, olgulara eşlik eden psammom kalsifikasyonları, düzensiz kalsifikasyonları, hyalin globülleri, dallanmış hyalin silindirleri, düzensiz hyalin birikimleri değerlendirmişler ve düzensiz kalsifikasyonlar ile birlikte psammom kalsifikasyonları, papiller karsinomların 5'inde tespit etmişlerdir. Psammom kalsifikasyonlar papiller karsinomların birinde, düzensiz kalsifikasyonlar ise 4'ünde görülmüştür. Büyük ve küçük hyalin globülleri, hyaline silindirler, düzensiz hyaline birikimler ise papiller karsinomların 18'inde (%33,3) izlenmiştir ancak foliküler neoplazmlarda tespit edilmemiştir (152). Ellison ve ark 313 İİAB materyalinde ve 69 tiroid materyalinde psammom kalsifikasyonlarını araştırmışlardır. Papiller karsinom tanısında; psammom kalsifikasyonun sensitivitesi %14, spesifitesi %99 bulunmuştur. Sitolojik özelliklerin yokluğunda izole psammom cisimlerinin varlığı papiller karsinom tanısı için güvenilir değildir (151).

Tiroid tümörlerinin 11'inde (%18,3) psammom kalsifikasyon görülürken, 49'unda (%81,7) psammom kalsifikasyon izlenmedi. Psammom kalsifikasyon izlenen 11 olgunun 8'i papiller karsinom, 3'ü ise papiller mikrokarsinom idi. Bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

Hashimoto's tiroiditi, Graves hastalığı, hiperplastik nodüller ve adenomlar gibi çeşitli tiroid patolojileri tümörlere eşlik edebilir. Ancak bunların tümörler ile ilişkisi net olarak tespit edilmemiştir (44). Bir grup araştırmacı, tümör çevresinde görülen tiroidit değişikliğinin tümöre yanıt olarak oluştuğunu iddia ederken karşıt görüşte olanlar ise tümörün bu lenfositik uyarı zemininde ortaya çıkmış olabileceğini iddia etmektedir. Bu iddialar çoğunlukla tümöral hücrelerdeki İHK'sal boyanma paternleri ile iltihaba sekonder değişiklik olarak yorumlanan hücrelerdeki boyanma paterninin benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Tiroid tümörlerinin patogeneğinde en çok

üzerinde durulan konu apoptozisdir. Araştırmacılar, apoptozisin stres durumlarında düzenleyici bir basamak olduğunu ve bu basamaktaki değişikliklerin tiroid karsinogenezinde sorumlu olabileceğini düşünmektedirler (153). Papiller karsinomda diffüz veya fokal lenfositik infiltrasyon varlığının prognozdeki önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda karsinoma eşlik eden tiroiditin varlığı durumunda metastaz ve nüksün düşük olacağı iddia ediliyor iken diğerlerinde bu hipotez kabul edilmemiştir. Çalışmaların çoğunda bu birlikteliğin prognoz üzerine etkili olabileceğine inanılmakla birlikte son zamanlarda agresiflik özelliği olarak kabul edilebilen damar invazyonu, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı ve multifokalite gibi özellikler ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir. Segal ve ark Hashimoto's tiroiditi ile birlikte olan 7 tiroid karsinomu (ikisi mikst papiller foliküler karsinom, 4'ü foliküler karsinom ve biri medüller karsinom) ile yaptıkları çalışmada; olguların 17 yıllık takibinde Hashimoto's tiroiditi ile beraber olan tiroid karsinomlarında tek başına tiroid karsinomu olanlara göre prognozun daha iyi olduğunu bulmuşlardır (154). Del Rio ve ark 72'sinde kronik lenfositik tiroiditin eşlik ettiği 189 PTC olgusunda, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı ve damar invazyonu parametrelerini araştırmışlar ve tiroiditin eşlik etmesinin bu parametreler ile ilişkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Papiller karsinom ve kronik lenfositik tiroidit arasındaki ilişki şimdiye kadar gösterilememesine rağmen Del Rio ve ark kronik lenfositik tiroiditin tümör gelişiminde sadece minimal bir etkiye sahip olduğunu iddia etmişlerdir (83). Bazı çalışmalarda Graves hastalığını takiben tiroidektomi yapılan olgularda insidental papiller karsinom bulunmuş ve tümör çapının küçük olmasına rağmen lenf nodu metastazının ve invaziv büyümenin belirgin derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (155,156). Taiwan da yapılan bir çalışmada bir veya birden fazla nodülü olan olgularda tiroid kanser riski benzer orandadır. Ancak tek nodül ve birden çok nodülde, tiroid kanseri ile ilgili olarak yaş, tümör çapı ve servikal lenf nodu metastazı farklılık gösterir. Birden fazla nodülü olan olgularda tiroid kanseri daha yaşlılarda görülür ve tümör çapı küçüktür (157).

Çalışmada; tümör çevresi tiroid dokusunda; olguların 11'inde (%19,6) normal tiroid dokusu, 25'inde (%44,6) noduler kolloidal hiperplazi, ikisinde (%3,6) adenomatöz kolloidal hiperplazi, ikisinde (%3,6) diffüz hiperplazi, olguların 7'sinde

(%12,5) kronik tiroidit, 9'unda (%16,1) Hashimoto's tiroiditi izlendi. Tümör dışı tiroid dokusu örneklenmediğinden 4 olguda yorum yapılamadı.

Multisentrisitenin özellikle tiroid papiller karsinomun önemli bir kısmında lokal nüks ve mortalite de artışa neden olduğu belirtilmiştir. Ancak foliküler karsinomda anlamlı bir belirleyici olmadığı düşünülmektedir (140,148). Loh ve ark'nın yaptığı %89'u papiller, %11'i foliküler karsinom tanısı almış 700 tiroid karsinom olgusunun 25 yıllık takibinde, tümör nüksünün multifokal tümörlerde unifokal tümörlerden 1,7 kat fazla olduğu ve tümör multifokalitesinin bağımsız risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir. Aynı çalışmada multifokalite ve mortalite arasında ilişki bulunamamıştır (145).

Çalışmada; olguların 44'ünde (%77,2) multifokalite izlenmezken, 13 olguda (%22,8) izlendi. Multifokalite izlenen olguların 7'si papiller mikrokarsinom, 5'i papiller karsinom, biri ise medüller karsinom idi.

Önemli prognostik parametrelerden biri olan tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon, tiroid papiller karsinom ve foliküler karsinomda tümör nüksü ve mortalite de belirgin bağımsız risk faktörü olarak kabul edilir. İspanya'da tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren ve göstermeyen 200 papiller tiroid karsinom olgusu ile yapılan çalışmada; tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren olguların çoğunun 50 yaşın üzerinde, tümör çapı 4 cm'den büyük, kapsülsüz, lenf nodu metastazı olan olgular olduğu ve tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan olguların, olmayanlara göre çok daha yüksek nüks ve mortalite oranına sahip olduğu bulunmuştur (158). Buna benzer başka bir çalışmada, tümör nüksü ve tümöre bağlı mortalite, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan tümörlerde, tiroid içinde sınırlı ve büyük çaplı tümörü olanlara göre 3 kat fazla bulunmuştur (145). Medüller karsinom ile ilgili yapılan iki çalışmada ise tiroid glandı içine sınırlı olan primer tümörde sağ kalım daha yüksek bulunmuştur (140). Hiltzik ve ark'nın 58 kötü diferansiye tiroid karsinomu ile yaptığı çalışmada ise 5 yıllık sağkalım incelenmiş, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu bağımsız prognostik parametre olarak bulunmuştur (114).

Çalışmada; tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gösteren 14 (%24,6) olgu, invazyon göstermeyen 43 (%75,4) olgu izlendi. Üç olguda ise makroskopik örnekleme hatası nedeni ile çevre yumuşak doku izlenemedi. Tiroid çevresi yumuşak

doku invazyonu olan 14 olgunun; %23'ü 45 yaş ve altında, %77'si 45 yaş üzerinde idi. Tümör çapı açısından bakıldığında bu olguların %14'ü 1 cm ve altında, %43'ü 1-4 cm ve %43'ü 4 cm'nin üzerinde idi. Tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan olguların %7'sinde servikal lenf nodu metastazı var iken, %93'ünde lenf nodu metastazı yoktu. Bu bulgular kısmen literatür ile uyumlu idi. Olgu sayısının az olması nedeniyle prognostik parametreler ile yumuşak doku invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Tiroid karsinomunda belirgin prognostik parametrelerden biri de cerrahi sınır tutulumudur. Kötü diferansiye tiroid tümörlerinde, cerrahi sınır tutulumu olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranı belirgin oranda düşük bulunmuştur (114). Çalışmada ise olguların üçünde (%6,8) cerrahi sınır tutulumu izlenirken 41'inde (%93,2) cerrahi sınır tutulumu yoktu. 16 olguda cerrahi sınır boyanmadığı için net olarak değerlendirilemedi.

Uzak metastaz, tiroid karsinomlarında sağkalımı tek başına etkileyen en önemli prognostik parametrelerdendir. Diferansiye tiroid karsinomları ile yapılan bir çalışmada özellikle foliküler karsinomlarda en sık akciğere, ikinci sıklıkla kemiğe metastaz tesbit edilmiştir. Tanı sırasında uzak metastaz olan olgularda mortalite oranı 7 kat yüksek bulunmuştur (55). Uzak metastaz varlığında, ortalama sağkalım süresi 4.1 yıl, 10 yıllık sağkalım oranı ise %26 olarak izlenmiştir. Diferansiye tiroid tümörleri ile ilgili bir çalışmada, aynı çaptaki ve başlangıçtaki tümör çapı 20 mm'den büyük olan foliküler ve papiller karsinomlarda uzak metastaz görülme oranı benzer bulunmuştur (148). Çeşitli çalışmalarda; başlangıçta uzak metastaz saptanan PTC olgularında prognozun kötü olduğu ve hastalığa bağlı mortalitede önemli olabileceği sonucuna varılmıştır (113,140,143). Loh ve ark yaptığı çalışmada, tiroid kanserine bağlı ölümlerin %30'u lokal invaziv tümörlere bağlı, %70'i ise uzak metastaz yapan tümörlere bağlı olarak bulunmuştur (145).

Literatürde, prognostik parametrelerin birbirleri ile ilişkisi pek çok çalışmada incelenmiş olmasına rağmen, bu çalışmanın amacı; tiroid tümörleri ile kontrol grubunu oluşturan NKH ve adenomatöz nodül olgularında siklin D1, p27, Ki-67 ekspresyonlarını tespit etmek olduğu için, kriter olarak alınan önemi kesinleşmiş prognostik parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi yönünden istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Tiroid nodüllerinin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde en önemli metod, rutin HE incelemesidir. Ancak, benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması (foliküler ve papiller yapının hem benign, hem malign lezyonlarda görülmesi, papiller karsinomun iyi tanımlanmış nükleer özelliklerinin bir kısmının benign lezyonlarda da görülmesi ve subjektif olması), patoloğlar arasında ciddi değerlendirme farklılıklarına ve aynı lezyonlar için farklı tanıların verilmesine yol açmaktadır. Bu yüzden, çeşitli araştırmacılar tarafından daha farklı tanısal yöntemlerin etkinliği araştırılmıştır. Bu yöntemlerden rutinde kullanılması kolay ve daha ekonomik olduğu düşünülen immunhistokimyasal belirleyicilerden Galektin-3, CD15, HBME-1, CK19, HMW CK, LMW CK, CEA, Kalsitonin, NSE, Kromogranin, Sinaptofizin...vb kullanılmaktadır (1,4,5,6,7,8). Ancak bu belirleyicilerin değerlendirilmesinde gerek dokuya ait özellikler (fazla kanlanmanın sebep olabileceği zemin boyaması) gerekse morfolojik bulgularda olduğu gibi bunların da hem benign hem de malign patolojilerde pozitif sonuç vermeleri nedeniyle tanıdaki güvenilirlikleri sınırlıdır. Çalışmada, hücre siklusunda etkili olan proteinlerden Rb, p27, Siklin D1 ve Ki-67 kullanıldı.

Tiroid tümörlerinde C-erb, c-fos, c-myc, ras gibi protoonkogenlerin rolü araştırılmıştır. Ancak bunların benign ve malign tümör oluşumundaki tanısal yararı sınırlıdır. Birçok tümörde tümör süpresör gen kaybı bulunmuştur. p53 de tiroid tümörü gelişiminde rol alan en dikkate değer tümör süpresör genidir (128,159-164).

Rb geni birçok tümörde araştırılmıştır. Karaciğer, mide, özefagus, mesane ve meme kanserinde de farklı oranlarda Rb ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Chou ve ark; mide adenokanserleri ile yaptığı çalışmada Rb ekspresyonunun tümör invazyonu ile ilişkili olduğunu, ancak bağımsız bir prognostik belirleyici olmadığını bulmuşlardır (165). Bu görüşe zıt olarak mide adenokanserleri ile ilgili Song ve ark yaptığı çalışmada Rb'un bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu iddia edilmiştir (166). Özefagus kanserleri ile yapılan bir çalışmada, Rb'un fazla ekspresyonunun sağ kalımı olumlu etkilediği bulunmuştur (167). Mesane tümörleri ile yapılan bir çalışmada Rb kaybının tümör büyümesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (168,169). Meme tümörlerinde Rb sentezinin azalması veya yokluğunun tümör hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu tespit edilmiştir (170).

Tiroid tümörlerinde Rb gen mutasyonu az sayıda olguda tespit edilmiştir. Malign tiroid tümörlerinde İHK'sal olarak Rb proteini ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır (128,139). Bazı çalışmalarda Rb proteininin prognostik bir belirleyici olabileceği ve tümör nüksünü belirlemede güvenilir olacağı bildirilmektedir (4). Anwar ve ark'nın yaptığı 60'ı benign 51'i malign toplam 111 tiroid lezyonunda Rb immünreaktivitesi, hiperplastik nodüler guatr ve foliküler adenomlarda dahil olmak üzere benign tiroid lezyonlarının çoğunda tesbit edilmiştir. Tüm benign ve malign onkositik hücreli neoplazmlarda zayıf (<%10) Rb ekspresyonu saptanmıştır ve negatif kabul edilmiştir (128). Anaplastik karsinom olgularının tamamında ve medüller karsinom olgularının yarısında Rb reaktivitesi tesbit edilmekle birlikte diğer malign tiroid tümörlerinde Rb negatif tesbit edilmiştir (128). Brzezinski ve ark 25'i papiller mikrokarsinom, 26'sı pT1a'dan daha yüksek evreye sahip papiller karsinom olmak üzere toplam 51 olgu ile yaptığı çalışmada Rb proteininin süpresyonunun tiroid papiller karsinomunda erken metastaz ve agresif davranıştan sorumlu olduğunu tesbit etmişlerdir (136). Ogawa ve ark 135 olgu ile yaptıkları çalışmada, Rb negatif olanların pozitif olanlara kıyasla daha yüksek nüks oranına sahip olduğunu ve 10 yıllık sağ kalımın daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (171).

Çalışmada, İHK'sal olarak Rb proteini kontrol olarak kullanılan kolon adenokarsinomunda nükleer boyanma göstermiştir. Ancak tiroid tümörlerinde, NKH olgularında ve adenomatöz nodüllerde çeşitli İHK'sal boyanma yöntemleri uygulanmasına rağmen hiçbir boyanma elde edilememiştir. Bu durum tiroidin çok fazla kanlanan bir organ olması, önceki yıllarda laboratuvarımıza gelen tiroid materyallerin uygun koşullarda takip edilememesi ve blokların saklama koşullarındaki uygunsuzluk ile açıklanabilir. Bu antikör ile hiçbir şekilde sonuç alınamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

Hücre siklusunda rolü olan genlerden bir kısmı hücreyi sıklusa girmeye teşvik ederken, bir kısmı inhibitör görevi üstlenir. Siklinler hücrenin sıklusa girmesi yönünden aktivasyon gösteren ve siklin bağımlı kinazlarla birlikte fonksiyon gören bir siklus gen ürünü proteinlerdir. Değişik isimlerle adlandırılan siklinler bulunmaktadır. Bunlardan siklin D1, hücrenin G1 fazını siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile oluşturduğu kombinasyonlarla pozitif olarak regüle eder. Buna ek olarak Siklin D1, tümörlerde kontrol edilemeyen hücre büyümesine katıldığı için bir

protoonkogen olarak da kabul edilir. Siklin D1, hücrenin kontrol noktasından geçerek S fazına girmesine neden olur. Hücre siklusunun G1 fazının süresini kısaltarak hücrenin proliferasyon hızının artmasını sağlar (31,125). Siklin bağımlı kinazlardan sbk4 ve sbk6'yı kodlar. Bunlar Rb'un fosforile olup inaktive olmasını sağlar. Rb inaktive olunca hücre siklusu G1 fazından S fazına doğru ilerler (28).

Birçok tümörde siklin D1 ve tümör oluşumu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Meme, karaciğer, özefagus, tiroid karsinomu, baş ve boyun yassı hücreli karsinomunda siklin D1 aşırı ekspresyonu görülmüştür (33,172,173). Larinks kanserleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, larinksin yassı hücreli karsinomlarında yüksek siklin D1 ekspresyonu izlenmiş, bunun da kötü prognoz ve servikal lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (174). Umekita ve ark yaptığı bir çalışmada invaziv duktal karsinom tanısı almış 173 kadın olgunun ortalama 86 aylık takibinde; östrojen reseptörü negatif meme kanserli olgularda siklin D1'in bağımsız bir prognostik belirteç olduğu tespit edilmiştir (175). Özefagus yassı hücreli karsinomlarında, yüksek siklin D1 ekspresyonu izlenmiş ve siklin D1'in belirgin prognostik parametre olduğu saptanmıştır (176). Yine mide adenokarsinomları ile ilgili bir çalışmada, H.pylori ile enfekte tümörlerde siklin D1 belirgin derecede yüksek bulunmuştur (177).

Tiroid tümörlerinde siklinler ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Siklin D1, p27'ye zıt olarak çalışır ve normal tiroid folikül epitel hücrelerinde ekspresyon göstermez iken, iyi diferansiye tiroid tümörlerinde düşük, kötü diferansiye tiroid tümörlerinde orta ve anaplastik tiroid tümörlerinde yüksek seviyede ekspresyon gösterir (1,8). Siklin D1'in, malign tümörlerde benign tümörlere ve normal tiroid dokusuna göre daha fazla, kötü diferansiye tümörlerde ise diferansiye olanlara göre daha fazla ekspresyon gösterdiği ve prognostik önemi olabileceği tesbit edilmiştir (1,78,178,).

Benign ve malign tiroid lezyonlarının çoğunda normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında siklin D1 ekspresyonunun farklı oranlarda arttığı gösterilmiştir (18,20,22,26,173). Yine bu çalışmalara benzer olarak; foliküler adenom ve foliküler karsinom tanısı olan 21 olguda siklin D1 ekspresyonuna bakılmış ve foliküler karsinomlarda siklin D1'in sensitivitesi %22, spesifitesi %100 bulunmuştur (178). Lazzereschi ve ark benign ve malign tiroid tümörlerinin ve normal tiroid dokusunun

siklin D1 ve siklin E ekspresyonunu incelemişlerdir. Southern blot yöntemi ile tiroid tümörlerinin tüm tiplerinde siklin D1 yüksekliği ve genetik değişiklikler bulunmuştur. Northern blot yöntemi ile normal tiroid ile karşılaştırıldığında tümör örneklerinde siklin D1 seviyesinde artış izlenmemiştir. İHK'sal olarak ise siklin D1 normal tiroid ve adenom sitoplazmasında bulunmuş, fakat tiroid papiller karsinomlarının %31'inde nükleusda lokalize olarak izlenmiştir. Siklin D1'in tümör oluşumunda yardımcı parametre olduğu sonucuna varılmıştır (21). Yine Bosola ve ark'nın 54 tiroid karsinomu ile yaptıkları çalışmada ise İHK'sal ve Northern blot yöntemi kullanılarak normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında tümörlerde siklin D1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (22). Bunlarla uyumlu olarak yapılan başka bir çalışmada hurthle hücreli adenom, karsinom ve malign potansiyeli belli olmayan tümör tanısı almış toplam 128 olguda siklin D1 ekspresyonu araştırılmış ve hurthle hücreli karsinomda, adenom ve malign potansiyeli belli olmayan tümöre göre daha yüksek oran tesbit edilmiştir (26). Wang ve ark 34 klasik papiller karsinom, 10 minimal invaziv foliküler karsinom ve 32 daha agresif tiroid karsinomu (papiller karsinom uzun hücreli varyant, papiller karsinom kolumnar hücreli varyant, insular karsinom ve anaplastik karsinom) tanısı almış olgularda siklin D1 ekspresyonunu incelediğinde agresif tiroid karsinomlarında foliküler karsinom ve papiller karsinoma göre siklin D1 aşırı ekspresyonu bulunmuştur (173). Siklin D1'in tümör ilerleyişinde özellikle karsinogenezin erken döneminde önemli role sahip olduğu ve prognostik bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (22,173).

Tiroid tümörlerinin histolojik tipleri ve siklin D1 ekspresyonları değerlendirildiğinde; folikül epitelinden köken alan 179 tiroid tümöründe siklin D1 ekspresyonu incelenmiş ve malign olanlarda ekspresyonun belirgin derecede yüksek olduğu görülmüş ancak siklin D1 ekspresyonu ile tiroid kanseri histolojik tipleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum tiroid karsinomunda siklin D1 ekspresyonunun biyolojik olarak agresif subtiplerin gelişiminden ziyade tiroid folikül epitelinin malign transformasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (179). Wang ve ark 59 papiller karsinom foliküler varyant ve 57 foliküler adenom tanısı almış 116 olguda siklin D1 ekspresyonunu incelemiş ve boyanma paternine göre dört dereceye ayırmıştır. FA ve FVPTC arasında siklin D1 boyanma paterninde belirgin farklılık bulunamamıştır. Aynı çalışmada p27 düzeyine de bakılmış olup tiroid

karsinogenezinde p27 nin düşük ekspresyonu, siklin D1 in yüksek ekspresyonuna göre daha önemli role sahip bulunmuştur (87). Buna benzer başka bir çalışmada siklin D1 ekspresyonu FA ve foliküler karsinomda belirgin farklılık göstermemesine rağmen, her iki gruptaki ortalamaların NKH'den oldukça yüksek olduğu dikkat çekmiştir (180). Yine papiller karsinom ve PMC ile yapılan başka bir çalışmada, bu iki grup arasında siklin D1 boyanma farklılığı izlenmemiştir. Bu nedenle Siklin D1 ekspresyonunun tümör oluşumunun erken dönemi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (17).

Çalışmada; siklin D1 boyanma paterni adenomatöz nodül ve tiroid kanserlerinde benzer oranda bulunmakla birlikte bu oran NKH'den belirgin derecede yüksektir. Bu durum literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Çalışmada; iyi diferansiye tiroid tümörleri ile anaplastik tiroid karsinomları arasında siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bununla birlikte anaplastik karsinomlarda, iyi diferansiye tiroid tümörlerine göre Siklin D1 ekspresyonunun daha düşük olduğu dikkat çekicidir. Bu grupta sadece iki olgu bulunması nedeniyle istatistiksel test uygulanamamakla birlikte, bu sonuç literatür ile uyumsuzdur. Ayrıca yine literatür ile uyumlu olarak çalışmada; tiroid tümörlerinin histolojik tipleri ve siklin D1 ekspresyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu ise papiller karsinomlar dışındaki tümör histolojik tiplerinin sayılarının yetersizliğine bağlı olabilir. Bütün bu bulgular ışığında siklin D1'in birçok tümörde olduğu gibi tiroid folikül epitelinin karsinogenezinde de rol oynadığını gösterebilir.

Az sayıda çalışmada siklin D1 ekspresyonu; tümör çapı, yaş, multifokalite, cinsiyet, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gibi çeşitli prognostik parametreler ile karşılaştırılmıştır. Varkondi ve ark'nın 24 tiroid papiller karsinomu ile yaptıkları çalışmada; siklin D1'in kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (181). Basolo ve ark yaptığı 54 malign tiroid tümöründe nouthern blot yöntemi ve İHK'sal yöntem ile siklin D1 ekspresyonuna bakılmış ve prognostik parametreler ile karşılaştırılmıştır. Nouthern blot yönteminde; siklin D1 RNA ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve tümör çapı ve invazyon özellikleri arasında belirgin ilişki bulunamamıştır. Siklin D1 ekspresyonu ve lenf nodu metastazı arasında ise ters ilişki bulunmuştur. Ancak İHK'sal olarak; yüksek siklin D1 ekspresyonu ile cinsiyet, tümör çapı, invazyon derecesi ve lenf nodu durumu arasında ilişki tespit edilmemesine rağmen 40 yaşından

daha genç olgularda yüksek siklin D1 ekspresyonu saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (22).

Mark ve ark'nın 125 papiller tiroid karsinomu ile yaptığı çalışmada, lenf nodu metastaz olasılığını gösteren çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. Univaryant analizde; cinsiyetin ve tümör çapının lenf nodu metastazını tahmin etmede kullanışlı bir belirleyici olmadığı bulunmuş ancak tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, tümör multifokalitesi, siklin D1 ve p27 ekspresyonlarının ise lenf nodu metastaz olasılığını tahmin etmede faydalı olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yapılan multivaryant analizde yaş, lenf nodu metastazını önceden tahmin etmede yararlı bulunmamış, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu olan, düşük p27 ve yüksek siklin D1 ekspresyonu olan olgularda ise multifokal tümörü olanlara göre lenf nodu metastaz olasılığı daha yüksek bulunmuştur (9). Yine bu çalışma ile korele olarak; papiller mikrokarsinom tanısı almış ve bölgesel lenf nodu metastazı olan 22 olgu ile metastaz içermeyen 34 olguda İHK ve PCR yöntemi ile siklin D1 ekspresyonu değerlendirilmiş ve İHK'sal olarak insidental mikrokarsinomların çoğunda siklin D1 eksprese edilmediği halde, metastatik mikrokarsinomların çoğunda ekspresyon izlenmiştir. Siklin D1'in aşırı ekspresyonunun papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazını tahmin etmede kullanılabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak; İHK'sal olarak siklin D1'in daha agresif davranışlara sahip küçük tiroid karsinomlarını saptamada kullanışlı bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (25). Prognostik parametrelerden biri olan tümör çapı ve siklin D1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren papiller mikrokarsinom ve papiller karsinom tanısı almış 35 tiroid karsinom olgusu ile yapılan çalışmada; PMC'ları >5mm ve <5mm olarak sınıflandırmışlardır. Siklin D1 ekspresyonu; <5mm olan PMK'larda >5mm olan PMC'lardan daha düşük bulunmuştur. >5mm olan PMC ve papiller karsinomlar arasında siklin D1 ekspresyonu açısından belirgin farklılık bulunamamıştır. PMC larda siklin D1 ekspresyonu ile tümör çapı ve lenf nodu metastazı arasında belirgin derecede ilişkili bulunmuştur (23). Tiroid papiller karsinomlar ile yapılan başka bir çalışmada; siklin D1 ekspresyonu erkek olgularda kadın olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Yine 45 yaşın altında ve 45 yaşın üstündeki olgularda siklin D1 ekspresyonu açısından belirgin farklılık bulunmuştur. Siklin D1 aşırı ekspresyonunun mekanizması tam

olarak bilinmemesine rağmen genetik anormalliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (27).

Çalışmada; siklin D1 ekspresyonu yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik tip, damar invazyonu, cerrahi sınır, servikal lenf nodu metastazı, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, nekroz, multifokalite, tiroid kapsül invazyonu gibi prognostik parametreler ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. Ancak psammom kalsifikasyon izlenen olgularda kalsifikasyon izlenmeyenlere oranla siklin D1 ekspresyonu daha yüksek bulunmuş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Ancak literatürde kalsifikasyon ve siklin D1 ilişkisini gösteren çalışmalara rastlanmamıştır.

Her ne kadar siklin D1 ile p27 birbirleri ile etkileşim halinde olan gen ürünü proteinler olsalar da, neoplastik lezyonlardaki ekspresyonlarına ait literatürde yer alan bilgiler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinden p27, akciğer, larinks, kolon, mide, özefagus, over, serviks ve meme gibi çeşitli tümörlerde prognostik bir belirleyici olarak kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarda p27 ekspresyonunun insan tümörlerinin yaklaşık %50'sinde azaldığı veya kaybolduğu bulunmuş ve bunun kötü prognoz ve tümörün agresif davranışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (10,11,133,135,174,176,183-190).

Son yıllarda tiroid tümörlerinde de p27 ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. p27 normal tiroid folikül epitel hücrelerinde pozitif boyanır. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde yüksek, kötü diferansiye tiroid kanserlerinde orta seviyede, anaplastik tiroid kanserlerinde ise düşük seviyede eksprese edilir (12). Birçok çalışmada tiroid tümörlerinde p27 ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (8,11). Tallini ve ark yaptığı bir çalışmada folikül epitel hücrelerinden köken alan 90 tiroid kanserli olgu diferansiyasyonlarına göre; Grup 1 (papiller karsinom, minimal invaziv foliküler karsinom), Grup2 (kötü diferansiye karsinom, papiller karsinom uzun hücreli varyant) ve Grup 3 (anaplastik karsinom) olmak üzere 3 gruba ayrılmış, p27 ve Ki-67 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Düşük p27 ve yüksek Ki-67 ekspresyonu düşük sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur (182). Baldassarre ve ark'nın Western Blot tekniği ile yaptıkları çalışmada, 4 normal tiroid dokusu ve 45 primer tiroid tümörü incelenmiş ve normal tiroid dokusunda p27 yüksek seviyelerde olmasına rağmen tiroid tümörlerinde düşük ekspresyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Yine bu çalışmada

normal tiroisitlerin %70'inden fazlasında p27 pozitifliği nükleer iken tümör hücrelerinde p27 sitoplazmik boyanma göstermiştir. Bu çalışmada tümöral hücrelerdeki sitoplazmik boyanmanın siklin D3 reaktivitesi ile ilişkili olabileceği ve bunun büyüme inhibitörü olarak etkisinin olmayacağı iddia edilmiştir (11). Resnick ve ark 87 benign ve malign tiroid tümörleri ile yaptığı çalışmada, p27 ve Ki-67 poliklonal antikorlarını kullanmışlardır. Tüm tiroid tümörlerinde normal tiroid dokusuna göre düşük p27 ekspresyonunu tespit etmişlerdir. Kötü diferansiye karsinomlarda p27 ekspresyonu en düşük seviyede bulunmuş, p27 ekspresyonu papiller karsinomlarda foliküler karsinoma göre daha düşük tesbit edilmiştir. Papiller karsinom foliküler varyantta p27 ekspresyonu klasik papiller karsinoma göre daha yüksek bulunmuştur. Minimal invaziv ve yaygın invaziv foliküler karsinomlarda p27 boyanma farklılığı görülmemiş ve p27 ekspresyonunun tiroid tümörlerinde sınırlı tanısız ve prognostik belirleyici olduğu düşünülmüştür (191). Wang ve ark papiller karsinom foliküler varyant ve foliküler adenom tanısı almış 116 tiroid lezyonunu incelemiş ve p27 ekspresyonunu değerlendirmiştir. Buna göre foliküler adenom ile karşılaştırıldığında papiller karsinom foliküler varyantta p27 ekspresyonu belirgin ölçüde düşük bulunmuştur (87). Erickson ve ark 95 tiroid lezyonunda p27 ve Ki-67 ekspresyonunu değerlendirmişler ve foliküler adenom ve karsinom arasında p27 ekspresyonunda belirgin farklılık bulmuşlardır. Papiller karsinom, anaplastik karsinom ve foliküler karsinom arasında ise p27 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak belirgin farklılık bulamamışlardır (14). Mark ve ark papiller karsinom tanısı alan 125 olguda, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, siklin D1 aşırı ekspresyonu ve p27 düşük ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile birlikte olabileceğini iddia etmişlerdir (9).

Histopatolojik ve sitolojik olarak Graves hastalığı ve papiller karsinomların ayrımı rölatif olarak kolay olsada bazen papiller yapılar ve fibrovasküler kor varlığı nedeniyle ayırtedilemeyebilir. Yine Erickson ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada papiller hiperplazi içeren Graves hastalığı ve papiller karsinomda p27'nin ekspresyonu değerlendirilmiş ve Graves hastalığında p27 seviyesi papiller karsinomdan daha yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda p27'nin benign ve malign proliferasyonların ayırımında yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (192). Troncone ve ark Hashimoto's tiroiditi (HT) olan olgularda folikül epitelyum

hücrelerinde p27 ekspresyonunun düşük olduğunu tespit etmişler ve p27'nin tümör oluşumunda ve immün cevabı düzenlemede rolü olduğunu iddia etmişlerdir (193).

Çalışmada; literatür ile uyumlu olarak kontrol grubundaki NKH'de p27 ekspresyonunun çok yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Adenomatöz nodüldeki p27 ekspresyonu ise NKH'den daha düşük ancak çalışma grubundaki tiroid tümörlerinden daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubundaki p27 ekspresyonu ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça düşük olarak izlenmiştir. Bu durum literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur.

Tiroid tümörlerindeki prognostik parametreler ile p27 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma yapılmıştır. Tiroid folikül epitelinde köken alan 90 tiroid karsinomunda p27 ekspresyonu değerlendirilmiş ve düşük p27 ekspresyonunun; büyük tümör çapı ile tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu gibi kötü prognostik parametreler ile ilişkili olduğu dikkati çekmiştir (182). Khoo ve ark, 22'sinde bölgesel lenf nodu metastazı olan 30 papiller mikrokarsinomda p27 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Tümörlerin normal tiroid dokusuna göre düşük p27 ekspresyonu gösterdiğini ve bölgesel lenf nodu metastazı olan papiller mikrokarsinomların ise metastaz yapmayanlara göre belirgin derecede düşük p27 ekspresyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir (134).

Çalışmada, prognostik parametreler ile p27 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. p27 ekspresyonu; erkek olgularda, tümör çapı 4 cm'nin üzerinde olan olgularda ve tümör multifokalitesi olanlarda daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Bu parametrelerin prognozu kötü yönde etkilediği göz önüne alındığında p27'nin tümöre bağlı kötü prognostik parametreler ile sınırlı oranda ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak p27 ekspresyonunun; yaş, histolojik tümör tipi, servikal lenf nodu metastazı, damar invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, nekroz, kalsifikasyon, tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu ve cerrahi sınır ile ilişkisi tespit edilememiştir.

Siklinlerin tek başına fonksiyon görmediği, siklin bağımlı kinazlar ile birlikte işlevi olduğu düşünüldüğünde, siklin D1 ve bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27'nin birlikte ekspresyonlarının araştırılması anlamlıdır. Literatürde bu konuda değişik araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar vardır. Park ve ark papiller

karsinom, foliküler karsinom ve foliküler adenomu içeren 241 tiroid lezyonunda yaptıkları çalışmada; siklin D1 aşırı ekspresyonu ve p27 kaybının diferansiye tiroid tümörleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu ekspresyon şekli papiller karsinomlarda foliküler karsinomlardan daha yüksektir. Ancak foliküler adenom ve foliküler karsinomlar arasında siklin D1 ve p27 ekspresyonu açısından bir farklılık bulunmamıştır. Özellikle siklin D1 erken tümör oluşumunda rol oynayan bir parametre olmasına rağmen; siklin D1 ve p27'nin sensitivite ve spesifitesi Galektin 3, sitokeratin 19, HBME-1, HMW CK gibi benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında kullanılan belirleyicilerden daha düşüktür (194). Saltman ve ark ise doku mikroarray yöntemi ile siklin D1 ve p27 seviyesini değerlendirmişlerdir. PTC'un kötü prognoz gösteren histolojik subtiplerinde siklin D1 ve p27 ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (195). Picket ve ark'nın yaptığı başka bir çalışmada ise evre 4 papiller karsinom ve andiferansiye karsinomda, p27 ve siklin D1 seviyelerinin düşük olduğu, evre 1 papiller karsinomda ise yüksek siklin D1 seviyesi ve düşük p27 seviyesi olduğu tesbit edilmiş olup her iki İHK'sal belirleyicinin klinik gidiş ile korele olduğu görülmüştür (19). Yine papiller mikrokarsinomlar ile yapılan bir çalışmada; siklin D1 ve p27 ekspresyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde her birinin lenf nodu metastazı olan papiller mikrokarsinomlar ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Klinikte metastazı olan olgular ile metastazı olmayan veya occult karsinom olguları karşılaştırıldığında; metastazı olan olgularda siklin D1'in aşırı ekspresyonu ve p27 kaybının daha belirgin olduğu dikkat çekmiştir (29).

Proliferasyon göstergeleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisi, Ki-67'nin İHK'sal yöntemler ile değerlendirilmesidir. Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Çeşitli tümörlerde Ki-67 indeksi incelenmiş birçok prognostik parametre ile ilişkisi araştırılmıştır. Meme ile ilgili yapılan çalışmalarda Ki-67 ekspresyonunun; tümör çapı, histolojik grade, damar invazyonu ve aksiler lenf nodu tutulumu ile doğrudan, steroid reseptörleri ile ters ilişkide olduğu ileri sürülmektedir (36). Benign ve malign endometrial patolojileri içeren 55 olguda, mitotik indeks ve Ki-67 indeksinin histolojik grade ile doğru orantılı artış göstermiş olduğu tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir. Ki-67 nin siklik endometrium ve endometrial hiperplazi olgularına oranla, endometrial karsinom olgularında belirgin

artış gösterdiği dikkat çekicidir (37). Kefeli ve ark kolon karsinomu tanısı almış 102 olguda Ki-67 indeksini değerlendirmişler ve az diferansiye adenokarsinomlarda, iyi diferansiye adenokarsinom ve orta derecede diferansiye adenokarsinoma göre daha yüksek bulmuşlardır. Tümörlerin histolojik alt tipi, evresi ve metastaz yapma özelliği yönünden bakıldığında ise gruplar arasında Ki-67 indeksi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (196).

Tiroid kanserlerinde de Ki-67 nin etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ito ve ark'nın yaptığı çalışmada; klinik olarak lenf nodu metastazı olan ve olmayan 55 papiller mikrokarsinomda; normal folikül hücrelerinde Ki-67 ve siklin D1 ekspresyonunun düşük, p27 ekspresyonunun ise yüksek olduğu; buna karşın klinikte lenf nodu metastazı saptanan olgularda ise Ki-67 ve siklin D1 ekspresyonlarının daha yüksek p27 ekspresyonunun ise daha düşük olduğu görülmüştür (30). Erickson ve ark; Hurthle hücreli adenom, karsinom ve malign potansiyeli belli olmayan tümör tanısı almış toplam 128 olguda Ki-67 antikorunu kullanmışlar ve Ki-67 indeksinin Hurthle hücreli karsinomda adenoma göre 3 kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (26). Mehrotra ve ark foliküler karsinom, papiller karsinom, foliküler adenom ve NKH'nın ayırıcı tanısında Ki-67 indeksinin belirleyici olup olamayacağını veya lezyonlara ait bir cut-off değerini tespit etme yoluna gitmişler ve Ki-67 indeksinin foliküler karsinom ve papiller karsinomda diğerlerine oranla yüksek olduğunu fakat benign ve malign lezyonlarda çakışan değerlerin olması nedeniyle Ki-67'nin bu amaçla bir belirleyici olarak kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (197). Lantsov ve ark'nın 75 papiller mikrokarsinom ile yaptıkları çalışmada; 1-7 mm çapa sahip PMC'ların proliferatif aktivitesinin 8-10 mm çapa sahip PMC'lardan daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak PMC'ların proliferatif aktivitesi tümör metastazı ile ilişkili bulunmamıştır (16). Yine Tallini ve ark 90 tiroid karsinomunda yüksek Ki-67 indeksinin morbidite, mortalite ve tümör diferansiyasyonunu etkilediğini ve sağkalımı azalttığını tespit etmişlerdir (182). Tiroid adenomları ve karsinomlarını içeren başka bir çalışmada ise Ki-67 indeksi açısından foliküler adenom ve karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (198). Minimal invaziv foliküler karsinomu (MIFC), yalnız damar invazyonu, yalnız kapsül invazyonu ve hem damar hem kapsül invazyonu olanlar olmak üzere üç gruba ayıran 22 MIFC ve 20 foliküler adenomu içeren bir çalışmada; Ki-67 indeksine bakılmış ancak gerek

MIFC'nin subgruplarında gerekse MIFC ve foliküler adenom arasında belirgin farklılık tespit edilememiştir (199). Rickert ve ark normal doku, foliküler adenom ve foliküler karsinomda MIB-1 profiline bakmışlar ve foliküler karsinom ve foliküler adenomda, normal dokuya göre daha yüksek olduğunu göstermekle birlikte üst üste binen değerlerin olması nedeniyle, MIB-1'in foliküler lezyonlarda sınırlı role sahip olduğunu tespit etmişlerdir (200). Tisell ve ark tiroid medüller karsinomu tanısı almış 36 olguda, Ki-67'nin yüksek ve operasyon sırasında olgunun yaşının büyük olmasının sağkalımı azaltan parametreler olduğunu iddia etmişlerdir (201).

Çalışmada; Ki-67 ekspresyonu, tiroid tümörlerinde, adenomatöz nodül ve NKH'den yüksek bulunmuştur. Adenomatöz nodül ve NKH arasında Ki-67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum literatür ile uyumludur. Tiroid tümöründeki prognostik parametreler ile Ki-67 ekspresyonu karşılaştırıldığında; nekroz izlenen olgularda Ki-67 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bunu açıklayacak bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Çalışmada; tümör, adenomatöz nodül, NKH gruplarının herbirinde siklin D1, p27 ve Ki-67 ekspresyonunun birbirleri ile korelasyonu da değerlendirilmiştir. Tümör ve NKH grubunda siklin D1, p27 ve Ki-67 boyanma skorları arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Ancak tümör grubunda siklin D1 ve p27 arasındaki korelasyon oranına bakıldığında her ne kadar ilişki olmadığı sonucuna varılmış olsada çalışmaya alınan olgu sayısı artırıldığı takdirde anlamlı veriler alınabileceği sonucuna varılmıştır. Adenomatöz nodül grubunda ise sadece p27 ile siklin D1 arasında ters ilişki izlenmiştir.

Sonuç olarak; tiroid tümörlerinin tanısında yararlı olduğu düşünülen İHK'sal belirleyicilerden Siklin D1, p27 ve Ki-67'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha anlamlı sonuçlar vermesi bu belirleyicilerin rutin kullanımda faydalı olabileceğini düşündürdü. Özellikle çalışma grubunda p27 boyanmasının düşük ekspresyonu siklin D1'in aşırı ekspresyonuna göre daha anlamlı bulundu. Kontrol grubunda da az da olsa tümörlerdeki boyanma paterninin izlenmesi siklin D1, p27 ve Ki-67'nin tek başına kullanılmaması gerektiğini, çeşitli İHK'sal boyaları içeren geniş bir panel ile tanı doğruluğunun artırılabilirliği sonucuna varıldı. Siklin D1'in psammom kalsifikasyon içeren olgularda daha yüksek boyanmasının prognoz ile ilgisi tespit edilemedi. p27'nin ise erkek olgularda, 4 cm'den büyük tümör çapında

ve multifokalite varlığında daha düşük ekspresyon göstermesi, p27 düşük ekspresyonunun kötü prognoz ile birlikte olabileceğini düşündürdü. Yine Ki-67 pozitifliğinin nekroz izlenen olgularda daha yüksek olması Ki-67 pozitifliğinde prognoz ile ilişkili olabileceğini gösterdi. Ancak tanısal ve prognostik parametre olabileceği düşünülen ve çalışmada kullanılan bu üç belirleyiciye ait sonuçların, teknik şartların standardize edildiği koşullarda ve uzun süreli klinik takipleri bulunan geniş serilerde çalışılarak doğrulanmasının, prognoz açısından daha sağlıklı sonuçlar ortaya koyabileceği sonucuna varıldı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada tiroid karsinom tanısı alan ve lobektomi, tiroidektomi ve klinik olarak lenf nodu metastazı düşünülen ve beraberinde servikal lenf nodu diseksiyonu uygulanmış 60 olguya ait çalışma grubu ile kontrol grubu olarak düşünülen 20 NKH ve 20 adenomatöz nodül olgularına ait parafin bloklardan hazırlanan kesitler immünohistokimyasal olarak Avidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi kullanılmak suretiyle siklinD1, p27, Ki-67 antikorları ile boyandı. Işık mikroskopunda incelenen siklinD1, p27, Ki-67 ekspresyon düzeyleri, çalışma grubunda yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör histolojik tipi, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz, psammom kalsifikasyon, multisentrisite/multifokalite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, tiroid cerrahi sınır tutulumu ve damar invazyonu ile karşılaştırıldı. Ayrıca çalışma grubu ile her bir kontrol grubu değerlendirildi. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Çalışma grubundaki 60 tiroid kanseri olgusunun, yaşları 19-78 arasında olup, ortalama yaş 46.3 ± 1.61 idi.
2. Çalışma grubunu oluşturan olguların 45'i (%77,6) kadın, 13'ü (%22,4) erkekti.
3. Çalışma grubundaki olgular yaş grubu yönünden gruplara ayrıldığında; 45 yaş ve altında 24 (%53,3), 45 yaş üzerinde ise 21 (%46,7) olgu tespit edildi. Olgulardan 15'inin yaşına ulaşamadı.
4. Olgular histolojik tipe göre sınıflandırıldığında; 33 (%55) olgu papiller karsinom, 23 (%38,3) olgu papiller mikrokarsinom, bir (%1,7) olgu malign potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör, bir (%1,7) olgu medüller karsinom ve iki (%3,3) olgu anaplastik karsinom idi.
5. Olgular tümör çapına göre sınıflandırıldığında; tümör çapı 1 cm ve altında olan 23 olgu (%45,1), 1.1 – 4 cm arasında olan 22 olgu (%43,1) ve 4 cm üzerinde olan 6 olgu (%11,8) tespit edildi.
6. Olgular servikal lenf nodu metastazı yönünden sınıflandırıldıklarında; lenf nodu metastazı olmayan 52 (%89,7) olgu, lenf nodu metastazı olan 6 (%10,3) olgu

saptandı. İki olgu ise konsültasyon olduğu için lenf nodu metastazı yönünden yorum yapılamadı.

7. Olguların 40'ında (%80) tiroid kapsül invazyonu yok iken, 10 (%20) olguda tiroid kapsül invazyonu mevcut idi. On olguda ise tiroid kapsül invazyonu konusunda yorum yapılamadı.

8. Dördü papiller karsinom, biri anaplastik karsinom olan 5 (%8,3) olguda damar invazyonu izlenirken, 55 (%91,7) olguda damar invazyonu izlenmedi.

9. Dördü onkositik diferansiyasyon gösteren papiller karsinom ve ikisi anaplastik karsinom olan 6 olguda nekroz izlenirken, 54 olguda nekroz izlenmedi.

10. Olguların 11'inde (%18,3) psammom kalsifikasyon görülürken, 49'unda (%81,7) psammom kalsifikasyon görülmedi. Psammom kalsifikasyon izlenen 11 olgunun 8'i papiller karsinom, 3'ü ise papiller mikrokarsinom idi.

11. Olguların 13'ünde (%22,4) multifokalite/multisentrisite izlenirken, 45 (%77,6) olguda izlenmedi. İki olguda multifokalite açısından yorum yapılamadı. Multifokalite izlenen 13 olgunun 7'si papiller mikrokarsinom, 5'i papiller karsinom, biri medüller karsinom idi.

12. Olguların 25'inde (%46,3) tümör çevresi tiroid parankim invazyonu görülürken, 29 (%53,7) olguda görülmedi. Tümör, komşu tiroid dokusu ile birlikte örneklenmediğinden 6 olguda invazyon değerlendirilemedi.

13. Olguların 14'ünde (%24,6) tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu izlenirken, 43 (%75,4) olguda izlenmedi. Üç olguda çevre yumuşak doku tespit edilemedi.

14. Olguların üçünde (%6,8) cerrahi sınır tutulumu mevcut iken, 41'inde (%93,2) cerrahi sınır tutulumu yoktu. Olguların 16'sında tiroid dokusu çini mürekkep ile boyanmadığından cerrahi sınır hakkında yorum yapılamadı.

15. Tümör çevresi tiroid parankiminde; olguların 11'inde (%19,6) normal tiroid dokusu, 25'inde (%44,6) noduler kolloidal hiperplazi, ikisinde (%3,6) adenomatöz kolloidal hiperplazi, ikisinde (%3,6) diffüz hiperplazi tespit edilir iken, olguların 7'sinde (%12,5) kronik tiroidit, 9'unda (%16,1) Hashimoto's tiroiditi izlendi. Olguların 4'ünde tümör dışı tiroid dokusu örneklenmediğinden yorum yapılamadı.

16. Olgularda siklin D1 pozitifliği ile psammom kalsifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$) Kalsifikasyon olan olgularda siklin D1 pozitifliği daha yüksek idi.

17. Siklin D1 pozitifliği ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik tip, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, nekroz, multisentrisite/multifokalite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu ve cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

18. Çalışma grubundaki olgularda siklin D1 ekspresyonu kontrol grubundaki adenomatöz nodül olguları ile benzer olmakla birlikte; NKH'den belirgin derecede yüksek bulundu.

19. Olgularda p27 pozitifliği ile cinsiyet, tümör çapı ve multifokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Erkeklerde, tümör çapı >4 cm ve multifokalite gösteren olgularda p27 boyanması daha düşüktü.

20. p27 ekspresyonu ile yaş, histolojik tip, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, kalsifikasyon, nekroz, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

21. Çalışma grubundaki olgularda p27 ekspresyonu kontrol grubundaki olgulardan belirgin derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

22. Olgularda Ki-67 pozitifliği ile nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Nekroz izlenen olgularda Ki-67 pozitifliği daha yüksekti.

23. Ki-67 boyanması ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik tip, servikal lenf nodu metastazı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, kalsifikasyon, multisentrisite/multifokalite, tümör çevresi tiroid parankim invazyonu, tiroid çevresi yumuşak doku invazyonu, cerrahi sınır arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$).

24. Çalışma grubundaki olgular ile kontrol grubundaki olgular arasında Ki-67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

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, 2004; 2: 49-134
- 2- Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. Atlas of Endocrin Pathology, W.B.Saunders Company,1997; 8: 83-160.
- 3- Robert F. Gagel, Helmuth Goepfert, David L. Callender. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. Ca Cancer J Clin 1996; 46: 261-283.
- 4- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: The CV Mosby Company 2004, volume two: 515-594.
- 5- Yoon-La Choi, Mi Kyung Kim, Jin-Won Suh, Joungho Han, Jung Han Kim, Jung Hyun Yang, Seok Jin Nam. Immunoexpression of HBME-1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1, and E-cadherin in Thyroid Carcinomas. J Korean Med Sci 2005; 20: 853-9.
- 6- Steven G. Silverberg, Ronald A. DeLellis, William J. Frable, Virginia A. Livolsi, Mark R. Wick. Surgical Pathology and Cytopathology, 2006; volume two: 2119-2149.
- 7- Carol C. Cheung, Shereen Ezzat, Jeremy L. Freeman, Irving B. Rosen, Sylvia L. Asa. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol 2001; 14(4): 338-342.
- 8- Sandra Fischer; Sylvia L. Asa. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 359-372.
- 9- 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, 2002; 87(4): 1814-1818.
- 10- Maria Letizia Motti, Daniela Califano, Giancarlo Troncone, Carmela De Marco, Ilenia Migliaccio, Emiliano Palmieri, Luciano Pezzullo, Lucio Palombini, Alfredo Fusco, Giuseppe Viglietto. Complex regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{kip1} in thyroid cancer cells by the PI3K/AKT pathway. American Journal of Pathology, 2005; 166: 737-749.
- 11- Gustavo Baldassarre, Barbara Belletti, Paola Bruni, Angelo Boccia, Francesco Trapasso, Francesca Pentimalli, Maria Vittoria Barone, Gennaro Chiappetta, Maria Teresa Vento, Stefania Spiezia, Alfredo Fusco, Giuseppe Viglietto. Overexpressed cyclin D3 contributes to retaining the growth inhibitor p27 in the cytoplasm of thyroid tumor cells. J. Clin. Invest, 1999; 104: 865-874.
- 12- Donata Vitagliano, Francesca Carlomagno, Maria Letizia Motti, Giuseppe Viglietto, Yuri E. Nikiforov, Marina N. Nikiforova, Jerome M. Hershman, Anderson J. Ryan, Alfredo Fusco, Rosa Marina Melillo,

- Massimo Santoro. Regulation of p27Kip1 protein levels contributes to mitogenic effects of the RET/PTC kinase in thyroid carcinoma cells. *Cancer Research*, June 1 2004: 3823–3829.
- 13- Carlos A. Muro-Cacho, Teresita Muñoz-Antonia, Sandra Livingston; Douglas Klotch. Transforming growth factor β receptors and p27^{kip} in thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125: 76-81.
 - 14- Erickson LA, Jin L, Wollan PC, Thompson GB, Van Heerden J, Lloyd RV. Expression of p27kip1 and Ki-67 in benign and malignant thyroid tumors. *Mod Pathol*. 1998 Feb;11(2) : 169-74.
 - 15- Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, Namba H, Ito M, Abrosimov A, Lushnikov E, Sekine I, Yamashita Sh. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005 Sep; 47(3): 248-56.
 - 16- Lantsov DS. Proliferative activity of thyroid papillary microcarcinoma. *Arkh Patol*. 2006 Sep-Oct; 68(5): 16-9.
 - 17- Timler D, Tazbir J, Matejkowska M, Gosek A, Czyz W, Brzezinski J. Expression of proteins: D1 cyclin and Ki-67 in papillary thyroid carcinomas. *Folia Histochem Cytobiol*. 2001; 39: 201-2.
 - 18- Saiz AD, Olvera M, Rezk S, Florentine BA, McCourty A, Brynes RK. Immunohistochemical expression of cyclin D1, E2F-1, and Ki-67 in benign and malignant thyroid lesions. *J Pathol*. 2002 Oct; 198(2): 157-62.
 - 19- Pickett CA, Agoff SN, Widman TJ, Bronner MP. Altered expression of cyclins and cell cycle inhibitors in papillary thyroid cancer: prognostic implications. *Thyroid*. 2005 May; 15(5): 461-73.
 - 20- Goto A, Sakamoto A, Machinami R. An immunohistochemical analysis of cyclin D1, p53, and p21waf1/cip1 proteins in tumors originating from the follicular epithelium of the thyroid gland. *Pathol Res Pract*. 2001; 197(4): 217-22.
 - 21- Lazzereschi D, Sambuco L, Carnovale Scalzo C, Ranieri A, Mincione G, Nardi F, Colletta G. Cyclin D1 and Cyclin E expression in malignant thyroid cells and in human thyroid carcinomas. *Int J Cancer*. 1998 Jun 10; 76(6): 806-11.
 - 22- Basolo F, Caligo MA, Pinchera A, Fedeli F, Baldanzi A, Miccoli P, Iaconi P, Fontanini G, Pacini F. Cyclin D1 overexpression in thyroid carcinomas: relation with clinico- pathological parameters, retinoblastoma gene product, and Ki67 labeling index. *Thyroid*. 2000 Sep; 10(9): 741-6.
 - 23- Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, Namba H, Ito M, Abrosimov A, Lushnikov E, Sekine I, Yamashita Sh. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005 Sep; 47(3): 248-56.

- 24-** Temmim L, Ebraheem AK, Baker H, Sinowatz F. Cyclin D1 protein expression in human thyroid gland and thyroid cancer. *Anat Histol Embryol.* 2006 Apr; 35(2): 125-9.
- 25-** Mark L. C. Khoo, Shereen Ezzat, Jeremy L. Freeman and Sylvia L. Asa. Cyclin D1 protein expression predicts metastatic behavior in thyroid papillary microcarcinomas but is not associated with gene amplification. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, Vol. 87, No. 4: 1810-1813.
- 26-** Lori A. Erickson, Long Jin, John R. Goellner, Christine Lohse, B.S.,V. Shane Pankratz, Lawrence R. Zukerberg, Geoffrey B. Thompson, Jon A. van Heerden, Clive S. Grant, Ricardo V. Lloyd. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol* 2000; 13(2): 186–192.
- 27-** Carlos A. Muro-Cacho, Thomas Holt, Douglas Klotch, Linda Mora, Sandra Livingston, Neil Futran. Cyclin D1 expression as a prognostic parameter in papillary carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 200-7.
- 28-** 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 1814–1818.
- 29-** Yasuhiro Ito Takashi Uruno Yuuki Takamura Akihiro Miya Kaoru Kobayashi Fumio Matsuzuka Kanji Kuma Akira Miyauchi. Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology* 2005; 68: 87–96
- 30-** 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* 2005; 26: 50-56.
- 31-** Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Fausto. *Pathologic Basis of Disease.* 7 th edition, 2005
- 32-** Maofu Fu, Chenguang Wang, Zhiping Li, Toshiyuki Sakamaki and Richard G. Pestell. Minireview: Cyclin D1: Normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004, Vol. 145, No. 12: 5439-5447.
- 33-** R. Donnellan, R. Chetty. Cyclin D1 and human neoplasia. *J Clin Pathol:Mol Pathol* 1998; 51: 1–7.
- 34-** Richard G. Pestell, Chris Albanese, Anne T. Reutens, Jeffrey E. Segall, Richard J. Lee, Andrew Arnold. The cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in hormonal regulation of proliferation and differentiation. *Endocrine Reviews* 20(4): 501–534.
- 35-** Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar; 182(3): 311-22.
- 36-** V. C. Sezgin, B. Karabulut, U.A. Şanlı, R. Uslu, E. Göker, S. Sanal, N. Özdemir. Meme kanserinde Ki-67 ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi*, 2003; 42 (3): 173-177.

- 37- Ufuk Usta, Mehmet Naci Edalı, Nasuhi Engin Aydın. İnaktif, proliferatif, hiperplazik endometriyumlarda ve endometrioid karsinomda proliferatif apoptotik aktivitenin değerlendirilmesi. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24(1): 28-35.
- 38- Prof. Dr.Mehmet Yıldırım, Prof Dr İmer Okar, Prof Dr Hakkı Dalçık. Moore, Persand. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, 2002: 230-231.
- 39- EDE T, Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi).Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, İstanbul.
- 40- Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası, 1997:189.
- 41- Prof Dr Fahri Dere, Anatomi,1996: 498-501.
- 42- Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi,1999, 1. Baskı: 346-348
- 43- Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1. Cilt: 349-351.
- 44- Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. Cancer Control May/June 2000, Vol. 7, No.3.
- 45- Guyton A, Hall J, Medical Physiology 9. edisyon: 945-955.
- 46- L.Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley . Basic Histology p:395-402
- 47- Ganong Tıbbi Fizyoloji 19. baskı: 336-351.
- 48- ERBİL O. Tiroid Kanserinin Tiroid Fonksiyonu İle İlişkisi (uzmanlık tezi), Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul.
- 49- Orlo H. Clark. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness. West J Med 1996; 165:131-138.
- 50- Jacques How, Roger Tabah. Explaining the increasing incidence of differentiated thyroid cancer. CMAJ, November 20, 2007; 177(11).
- 51- Elif Güler. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.
- 52- Melvin A. Block. Management of Carcinoma of the Thyroid. Annals of Surgery 1977;Vol. 185, February No. 2.
- 53- Electron Kebebew, Julie Weng, Juergen Bauer, Gustavo Ranvier, Orlo H. Clark, Quan-Yang Duh, Daniel Shibu, Boris Bastian, Ann Griffin. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. Ann Surg 2007; 246: 466-471.
- 54- 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, 2005, vol. 39: 73-83

- 55-** Catharina Ihre Lundgren, Per Hall, Paul W. Dickman, Jan Zedenius. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* February 1, 2006, Volume 106, Number 3.
- 56-** Frank D. Gilliland, William C. Hunt, Don M. Morris, Charles R. Key. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer* February 1, 1997: Volume 79; Number 3.
- 57-** Carsten E. Palme, Zeeshan Waseem, S. Naweed Raza, Spiro Eski, Paul Walfish, Jeremy L. Freeman. Management and outcome of recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130; 819-824.
- 58-** Roberto Faith, Lucy Faith. Recent Advances in Thyroid Cancer. *Curr Probl Surg*, March 2008.
- 59-** Giedre Smailyt, Edita Miseikyte-Kaubriene, Juozas Kurtinaitis. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978–2003. *BMC Cancer* 2006; 6; 284.
- 60-** Gaziantep Üni Tıp Fakültesi Patoloji AD'da Gaziantep Devlet ve SSK hastaneleri laboratuvarlarında tanı konulan kanserlerin epidemiyolojik değerlendirilmesi, *Patoloji bülteni*, cilt 18, sayı 1, Nisan 2001:10-15.
- 61-** Sivas ili kanser kayıt merkezi verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Neoplazi Dergisi*, cilt 7, sayı 1, ocak 1999.
- 62-** Özlem Aydın, Ayşe Polat, Duygu Düşmez, Reyhan Eğilmez. Mersin ilinde kanser sıklığı ve dağılımı üzerine bir çalışma. *Türk Patoloji Dergisi*, 2000; 16 (1-2): 48-52.
- 63-** Gamze Mocan Kuzey, Şükrü Oğuz Özdamar, Sema Zergenoğlu. *Temel Patoloji*, 2007: 757-767.
- 64-** Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss. *Modern Surgical Pathology*, 2003: 1659-1781.
- 65-** Halis Aksoy, Süleyman Alıcı. Tiroid Nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. *Van Tıp Dergisi*, Temmuz 1997, Cilt:4, Sayı:3.
- 66-** Çernobil Nükleer Kazası Sonrası Türkiye'de Kanser Birinci Baskı, *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*, Nisan 2006.
- 67-** Nakashima M, Takamura N, Namba H, Saenko V, Meirmanov S, Matsumoto N, Hayashi T, Maeda S, Sekine I. RET oncogene amplification in thyroid cancer: correlations with radiation-associated and high-grade malignancy. *Hum Pathol.* 2007; 38(4); 621-8.
- 68-** Rabes HM, Klugbauer S. Molecular genetics of childhood papillary thyroid carcinomas after irradiation: high prevalence of RET rearrangement. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 154: 248-64.
- 69-** Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*, 2003; Jul 17; 22(29): 4578-80.
- 70-** Edna T. Kimura, Marina N. Nikiforova, Zhaowen Zhu, Jeffrey A. Knauf, Yuri E. Nikiforov, James A. Fagin. High Prevalence of BRAF Mutations in Thyroid Cancer: Genetic Evidence for Constitutive

- Activation of the RET/PTC-RAS-BRAF Signaling Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancer Research* 2003; 63: 1454–1457.
- 71-** DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2006,Dec 15; 94(8): 662-9.
- 72-** Vecchio G, Santoro M. Oncogenes and thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2000, Feb; 38(2): 113-6.
- 73-** Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogenes and thyroid tumors. *Bull Cancer.* 2005, Jan; 92(1): 37-43.
- 74-** A. Lewinski, T. Ferenc, S. Sporny, B. Jarzab. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review). *Endocrine Regulations*, 2000; vol. 34: 99-113.
- 75-** Xiulong Xu, Roderick M. Quiros, Paolo Gattuso, Kenneth B. Ain, Richard A. Prinz. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Research*,2003; 63: 4561–4567.
- 76-** Maciel RM, Kimura ET, Cerutti JM. Pathogenesis of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Oct; 49(5): 691-700.
- 77-** M.Xing. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2005; 12: 245–262
- 78-** Türk Patoloji Derneği, Endokrin Patoloji Günleri, 2006
- 79-** Kepal N. Patel, Ashok R. Shaha. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*, April 2006, Vol. 13, No. 2.
- 80-** 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*, 2006; 154:787–803.
- 81-** Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul.
- 82-** Ott RA, McCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg.* 1987 Aug;53(8): 442-5.
- 83-** P.Del. Rio, S. Cataldo, L. Sommaruga, L. Concione, M.F.Arcuri, M.Sianesi. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 1-5.
- 84-** Pier Paolo Gandolfi, Antonio Frisina, Maurizio Raffa, Flavia Renda, Orietta Rocchetti, Corrado Ruggeri, Alberto Tombolini. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 114-117.
- 85-** M Niedziela. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer*,2006; 13: 427–453.
- 86-** Toru Takano. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: A hypothesis for better understanding of gene expression profile and genomic alternation in thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2004; 51: 509-515.

- 87-** Darryl Carter, Joel K. Greenson, Harold A. Oberman, Victor Reuter, Mark H. Stoler. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology, 2004 vol 1; 4: 551-657.
- 88-** Kalaycı G. Genel Cerrahi cilt 1, Nobel Tıp Kitabevi 2002.
- 89-** Taşkara B. Hipoaktif Tiroid Nodüllerinde İnce İğne Aspirasyon Biopsisinin Tanısal Değeri (uzmanlık tezi), Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, İstanbul.
- 90-** Syed Z. Ali, Edmund S. Cibas. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Springer.
- 91-** Jorge Albores-Saavedra, Ihsan Housini, Frank Vuitch, William H. Snyder. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. Cancer, September 15, 1997 ;Volume 80: Number 6.
- 92-** Alessandro Lugli, Luigi Maria Terracciano, Martin Oberholzer, Lukas Bubendorf, Luigi Tornillo. Macrofollicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. Arch Pathol Lab Med. 2004; 128: 54–58.
- 93-** Fadda G, Fiorino MC, Mulè A, LiVolsi VA. Macrofollicular encapsulated variant of papillary thyroid carcinoma as a potential pitfall in histologic and cytologic diagnosis. Acta Cytol. 2002 May-Jun; 46(3): 555-9.
- 94-** Clara E. Mesonero, Julie E. Jugle, David C. Wilbur, Ritu Nayar. Fine-Needle aspiration of the macrofollicular and microfollicular subtypes of the follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. Cancer (Cancer Cytopathology) August 25, 1998; Volume 84: Number 4.
- 95-** S Rossi, L Fugazzola, L De Pasquale, P Braidotti, V Cirello, P Beck-Peccoz, S Bosari, A Bastagli. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. Endocrine-Related Cancer, 2005; 12: 281–289.
- 96-** Ünal Sabancı, Orlo H Clark. Medüller ve Papiller Tiroid Kanseri Birlikteliği. The Anatolian Journal of Clinical Investigation.
- 97-** Sin-Ming Chow, Stephen C. K. Law, John K. C. Chan, Siu-Kie Au, Stephen Yau, Wai-Hon Lau. Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis and Multifocality. Cancer July 1, 2003; Volume 98: Number 1.
- 98-** Junho Lee, Yumie Rhee, Sihoon Lee, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Seung Il Kim, Cheong Soo Park, Sung-Kil Lim. Frequent, aggressive behaviors of thyroid microcarcinomas in Korean patients. Endocrine Journal 2006; 53: 627-632.
- 99-** Öcal K, Canbaz H, Dirlik M, Aydın Ö, Türkmenoğlu Ö, Çağlıkülekcı M, Süha A. Tiroid mikropapiller karsinom sıklığı. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2002; 3: 298-302.
- 100-** Jen-Der Lin, Szu-Tah Chen, Tzu-Chieh Chao, Chuen Hsueh, Hsiao-Fen Weng. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. Arch Surg. 2005; 140: 940-945.

- 101-** Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of thyroid. *Nat.Clin.Pract.Endocrinol.Metab.*2007 Mar;3:240-8
- 102-** Editorial: Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2004; 89(8): 3710–3712.
- 103-** F.Pacini, M. Schlumberger, H. Dralle, R.Elisei, J.Smit, W. Wiersinga. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*,2006;154:787-803.
- 104-** Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg.*2005 Oct;140:940-5.
- 105-** Arja Jukkola, Risto Bloigu, Tapani Ebeling, Pasi Salmela, Guillermo Blanco. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer*, 2004; 11: 571–579.
- 106-** Miccoli P, Minuto MN, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P, Basolo F. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Feb; 138(2): 200-203.
- 107-** Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. *Hell J Nucl Med.* 2006 Sep-Dec; 9(3): 156-62.
- 108-** Voralu K, Norsa'adah B, Naing N N, Biswal B M. Prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients in Hospital Universiti Sains Malaysia. *Singapore Med J* 2006; 47(8): 688-692.
- 109-** Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, De Stefano M, De Antoni E. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol.* 2004 Dec 15; 88(4): 217-22.
- 110-** S. Ortiz Sebastian, J. M. Rodri'guez Gonzalez, P. Parilla Paricio, J. Sola Perez, D. Pe'rez Flores, A. Pin'ero Madrona, P. Ramirez Romero, F. J. Tebar. Papillary Thyroid Carcinoma. *Arch Surg.* 2000; 135: 272-277
- 111-** Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, Marzullo A, Ruggieri M, Calvanese A, Piccirilli F, Cavaliere R, Fumarola A, D'Armiento M. Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid.* 2006 Nov; 16(11): 1151-5.
- 112-** Miccoli P, Minuto M, Ugolini C, Panicucci E, Massi M, Berti P, Basolo F. Papillary thyroid cancer: Pathological parameters as prognostic factors in different classes of age. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2008; 138: 200-203.
- 113-** Brian Hung-Hin Lang, Chung-Yau Lo, Wai-Fan Chan, King-Yin Lam, Koon-Yat Wan. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Annals of Surgical Oncology*, 2006; 14(2): 730–738.
- 114-** David Hiltzik, Diane L. Carlson, R. Michael Tuttle, Shaokun Chuai, Nicole Ishill, Ashok Shaha, Jatin P. Shah, Buvanesh Singh, Ronald A. Ghossein. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. *Cancer*, March 15, 2006; Volume 106, Number 6: 1286-1295.

- 115-** N. Weidner, R.Cote, S. Suster, L. Weiss. Modern Sugical Pathology. Volume 2, Part IX, Chapter 44. Saunders.
- 116-** Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol.* 2002 May; 3(5): 269-79.
- 117-** E L Mazzaferri, N Massoll. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine-Related Cancer*, 2002; 9: 227–247
- 118-** Ronald A. Ghossein, David H. Hiltzik, Diane L. Carlson, Snehal Patel, Ashok Shaha, Jatin P. Shah, Robert M. Tuttle, Bhuvanesh Singh. Prognostic factors of recurrence in encapsulated hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* April 15, 2006; Volume 106, Number 8: 1669-1676.
- 119-** King-yin Lam, Chung-yau Lo, Kwok-wah Chan, Koon-yat Wan. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid. *Annals of Surgery*, 2000; Vol. 231, No. 3: 329–338.
- 120-** Marco Volante, Stefania Landolfi, Luigi Chiusa, Nicola Palestini, Manuela Motta, Alessandra Codegone, Bruno Torchio, Mauro G. Papotti. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns. *Cancer*, March 1, 2004; Volume 100, Number 5: 950-957.
- 121-** F.Kacar, İ. Meteoglu, E. Selek, E. Dikicioğlu. Anaplastik tiroid karsinomu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5(2) : 31 – 34.
- 122-** Carlos A. Muro-Cacho, Ni Ni K.Ku. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features , part 2. *Cancer Control*, July/August 2000; Vol. 7, No.4: 377-385.
- 123-** Ashok R. Shaha. TNM Classification of Thyroid Carcinoma. *World J Surg*, 2007; 31: 879–887.
- 124-** Brian Hung-Hin Lang, Chung-Yau Lo, Wai-Fan Chan, King-Yin Lam, Koon-Yat Wan. Staging Systems for Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgery* , March 2007; Volume 245, Number 3: 366-378.
- 125-** Tuncer E. Midenin Neoplastik ve Nonneoplastik Lezyonlarında p53, p21WAF1/CIP1 ve cyclin D1 Ekspresyonunun araştırılması ve H.pylori ile ilişkilerinin incelenmesi(Tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2003
- 126-** Ulukuş Ç, Canda Ş. Tiroid papiller karsinomlarında Ki67, Bcl-2, p53 immünreaktivitelerinin klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2001;7:98-104.
- 127-** Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000 Jun 15; 257(2): 231-237.
- 128-** Faten Anwar, Mary J. Emond, Rodney A. Schmidt, Harry C. Hwang, Mary P. Bronner. Retinoblastoma Expression in Thyroid Neoplasms. *Mod Pathol* 2000;13(5):562–569.
- 129-** S. Aydın, E. Çaylak, S. Yıldırım, N. Kılıç, F. Erman, N. Kabakuş. Retinoblastom yatkınlık geni ve retinoblastom. *T Klin Tıp Bilimleri*, 2004; 24:173-177.
- 130-** Sui L, Tokuda M, Ohno M, Hatase O, Hando T. The concurrent expression of p27(kip1) and cyclin D1 in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 1999 May; 73(2): 202-9.

- 131-**M.E. Ay. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri p21, p27 ve p57 ekspresyon düzeyi değişimlerinin kanser gelişimindeki önemi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2005; 2: 160-170.
- 132-**Charles J. Sherr, James M. Roberts. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G₁-phase progression. *Genes & Development*, 1999; 13: 1501–1512.
- 133-**Ricardo V. Lloyd, Lori A. Erickson, Long Jin, Elzbieta Kulig, Xiang Qian, John C. Cheville and Bernd W. Scheithauer. p27^{kip1}: A multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *American Journal of Pathology*. 1999; 154: 313-323.
- 134-**Güneş H. Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri. *Tr. J. of Biology* 1999; 23: 283–292.
- 135-**Y.T.Kim, M.Zhao. Aberrant cell cycle regulation in cervical carcinoma. *Yonsei Medical Journal*, 2005; Vol 46, No.5: 597-613.
- 136-**J. Mielko, W.P. Polkowski, D. G. Skomra, A.J. Stanisł Awek, A.M. Kurylcio, E. Bieta, M. Korobowicz. Prognostic value of p27kip1 expression in adenocarcinoma of the pancreatic head region. *HPB*, 2006; 8: 216-222.
- 137-**Louise Davies, H. Gilbert Welch. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006; 295: 2164-2167.
- 138-**Y. Shibata, S. Yamashita, V. B. Masyakin, G. D. Panasyuk, S. Nagataki. Özetleyen: Prof.Dr. Filiz Hıncal. Kazadan 15 yıl sonra Çernobil-tiroid kanserine ilişkin yeni kanıtlar. *Lancet*, December 8, 2001; 358: 1965-66.
- 139-**Jan Brzeziniński, Adam Migodzinowski, Aleksandra Toczek, Józef Tazbir, Marek Dedecjus. Patterns of cyclin E, Retinoblastoma protein, and p21Cip1/WAF1 immunostaining in the oncogenesis of papillary thyroid carcinoma. *Clinical Cancer Research*, February 1, 2005; Vol. 11: 1037–1043.
- 140-**Erhan Y, Aydede H, Sakarya A. Tiroid kanserinde prognostik faktörler. *Türkiye ekopatoloji dergisi* 1999; 5:69-77
- 141-**Van Tol KM, de Vries EG, Dullaart RP, Links TP. Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001 Apr;38(1):79-91.
- 142-**F. Pacini, T. Vorontsova, E.P. Demidchik, E.Molinaro, L.Agate, C.Romei, E. Shavrova, E.D. Cherstvoy, Y. Ivashkevitch, E.Kuchinskaya, M. Schlumberger, G. Ronga, M. Filesi, A.Pinchera. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *JCE & M*. 1997; Vol 82, No 11: 3563-69.
- 143-**N. Wada, S. Hasegawa, Y. Masudo, S. Hirakawa, K.Matsuzu, N. Sukanuma, H. Nakayama, Y.Rino, Toshio Imada. Clinical outcome by AMES risk definition in Japanese differentiated thyroid carcinoma patients. *Asian Journal of Surgery* April 2007;Vol 30, No 2: 102-107.
- 144-**Nasir A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: A clinicopathologic and prognostic review. *In Vivo*. 2000 Mar-Apr;14(2):367-76.

- 145-** Keh-Chuan Loh, Francis S. Greenspan, Lauren Gee, Theodore R. Miller, Peter P.B. Yeo. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. *JCE & M* 1997; Vol 82, No 11: 3553-3562.
- 146-** Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1.578 patients. *Am J Med.* 1987 Sep; 83(3): 479-88.
- 147-** Schröder S, Böcker W, Baisch H, Bürk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Klöppel G. Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer.* 1988 Feb 15;61(4):806-16.
- 148-** Andreas Machens, Hans-Jürgen Holzhausen, Henning Dralle. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* June 1, 2005; Volume 103, Number 11: 2269-2273.
- 149-** Laura Falvo, Antonio Catania, Vito D'Andrea, Antonella Marzullo, Maria Cristina Giustinian, Enrico De Antoni. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2005;241: 640–646.
- 150-** Johannessen JV, Sobrinho-Simões M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest.* 1980 Sep;43(3):287-96.
- 151-** Erin Ellison, Pablo Lapuerta, Sue E. Martin. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 1998;84:169–75.
- 152-** Das DK, Mallik MK, Haji BE, Ahmed MS, Al-Shama'a M, Al-Ayadhy B, George SS, Sathar SA, Junaid TA. Psammoma body and its precursors in papillary thyroid carcinoma: a study by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2004 Dec; 31(6): 380-6
- 153-** Matsumoto F, Fujii H, Abe M, Kajino J, Kobayashi T, Matsumoto T. A novel tumor marker, Niban, is expressed in subsets of thyroid tumors and Hashimoto's thyroiditis. *Human Pathol* 2006; 37:1592-600.
- 154-** Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg.* 1985 Jul-Sep;70(3):205-9.
- 155-** Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg.* 2008 Mar;195(3):292-7.
- 156-** - Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg.* 1990 May-Jun;14(3):437-40.
- 157-** Cheng SP, Liu CL, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu TP, Lee JJ. Characteristics of well-differentiated thyroid cancer associated with multinodular goiter. *Langenbecks Arch Surg;* Apr 11 2008.
- 158-** Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, Pérez-Flores D, Piñero A, Moreno J, Parrilla P. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Mar;124(3):261-5.

- 159-** Frauman AG, Moses AC. Oncogenes and growth factors in thyroid carcinogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Sep;19(3):479-93.
- 160-** Aasland R, Lillehaug JR, Male R, Jøsendal O, Varhaug JE, Kleppe K. Expression of oncogenes in thyroid tumours: coexpression of c-erbB2/neu and c-erbB. *Br J Cancer.* 1988 Apr;57(4):358-63.
- 161-** Wright PA, Lemoine NR, Goretzki PE, Wyllie FS, Bond J, Hughes C, Röher HD, Williams ED, Wynford-Thomas D. Mutation of the p53 gene in a differentiated human thyroid carcinoma cell line, but not in primary thyroid tumours. *Oncogene.* 1991 Sep;6(9):1693-7.
- 162-** Namba H, Rubin SA, Fagin JA. Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 1990 Oct;4(10):1474-9.
- 163-** Holm R, Nesland JM. Retinoblastoma and p53 tumour suppressor gene protein expression in carcinomas of the thyroid gland. *J Pathol.* 1994 Mar;172(3):267-72.
- 164-** Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. *Histopathology.* 1994 Mar;24(3):205-10.
- 165-** Chou NH, Chen HC, Chou NS, Hsu PI, Tseng HH. Expression of altered retinoblastoma protein inversely correlates with tumor invasion in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 28;12(44):7188-91.
- 166-** Song HS, Kim IH, Sohn SS, Kwon KY, Lee WS. Prognostic significance of immunohistochemical expression of p53 and retinoblastoma gene protein (pRB) in curatively resected gastric cancer. *Korean J Intern Med.* 2005 Mar;20(1):1-7.
- 167-** Naoki Hashimoto, Mitsuo Tachibana, Dipok K. Dhar, Hiroshi Yoshimura, Naofumi Nagasue. Expression of p53 and RB proteins in squamous cell carcinoma of the esophagus: their relationship with clinicopathologic characteristics. *Annals of Surgical Oncology*, 1999; 6(5):489-494.
- 168-** S. J. Chatterjee, R. Datar, D. Youssefzadeh, B. George, P. J. Goebell, J. P. Stein, L. Young, Shan-Rong Shi, C. Gee, S. Groshen, D. G. Skinner, R. J. Cote. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1007-1013.
- 169-** Carlos Cordon-Cardo, Zuo Feng Zhang, Guido Dalbagni, Maria Drobnjak, Elizabeth Charytonowicz, Shi.Xue Hu, Hong-Ji Xu, Victor E. Reuter, and William F. Benedict. Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors. *Cancer Research* April 1, 1997; 57: 1217-1221.
- 170-** P L Fernández, P Jares, M J Rey, E Campo, A Cardesa. Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1998;51:305-309.
- 171-** Ogawa T, Hasegawa Y, Nakayama B, Fujimoto Y, Kohmura T, Matsuura H, Koshikawa T, Miyata H. An immunohistochemical study of RB tumor suppressor gene protein and bcl-2 gene protein in carcinomas of the thyroid gland. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1998 May;101(5):595-601.

- 172-** Wenche Reed, Vivi A. Flørenes, Ruth Holm, Einar Hannisdal, Jahn M. Nesland. Elevated levels of p27, p21 and cyclin D1 correlate with positive oestrogen and progesterone receptor status in node-negative breast carcinoma patients. *Virchows Arch* 1999; 435:116–124.
- 173-** Songtao Wang, Ricardo V. Lloyd, Michael J. Hutzler, Marjorie S. Safran, Nilima A. Patwardhan, Ashraf Khan. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. *Mod Pathol* 2000;13(8):882–887.
- 174-** Zhang L, Xu Y, Ge Y, Yu Y, Yu L. Expression of p27 protein and cyclinD1 in laryngeal carcinoma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2002 Dec;16(12):646-7.
- 175-** Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Overexpression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2002 Mar 20;98(3):415-8.
- 176-** - Itami A, Shimada Y, Watanabe G, Imamura M. Prognostic value of p27(Kip1) and CyclinD1 expression in esophageal cancer. *Oncology*. 1999 Nov;57(4):311-7.
- 177-** Udhayakumar G, Jayanthi V, Devaraj N, Devaraj H. Interaction of MUC1 with beta-catenin modulates the Wnt target gene cyclinD1 in H. pylori-induced gastric cancer. *Mol Carcinog*. 2007 Sep;46(9):807-17.
- 178-** Moyano L, Franco C, Carreno L, Robinson P, Sanchez G. HBME-1 and cyclin D1 as diagnostic markers for follicular thyroid carcinoma. *Rev Med Chil*. 2004 Mar;132(3):279-84.
- 179-** Goto A, Sakamoto A, Machinami R. An immunohistochemical analysis of cyclin D1, p53, and p21waf1/cip1 proteins in tumors originating from the follicular epithelium of the thyroid gland. *Pathol Res Pract*. 2001;197(4):217-22.
- 180-** Ferenc T, Lewinski A, Lange D, Niewiadomska H, Sygut J, Sporny S, Jarzab B, Satacinska-Los E, Kulig A, Wloch J. Analysis of cyclin D1 and retinoblastoma protein immunoreactivity in follicular thyroid tumors. *Pol J Pathol*. 2005;56(1):27-35.
- 181-** Varkondi E, Gyory F, Nagy A, Kiss I, Ember I, Kozma L. Oncogene amplification and overexpression of oncoproteins in thyroid papillary cancer. *In Vivo*. 2005 Mar-Apr;19(2):465-70.
- 182-** Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A, Zeltermann D, Viale G, Bosari S, Carcangiu ML. Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jun; 23(6):678-85.
- 183-** Roberto Chiarle, Michele Pagano, Giorgio Inghirami. The cyclin dependent kinase inhibitor p27 and its prognostic role in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001, 3:91–94.
- 184-** P L Fernández, P Jares, M J Rey, E Campo, A Cardesa. Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1998;51:305–309.
- 185-** Bruce E. Clurman and Peggy Porter. New insights into the tumor suppression function of P27Kip1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; Vol. 95: 15158–15160.

- 186-**Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med.* 1997 Feb;3(2):231-4.
- 187-**Marco Ciaparrone, Hirofumi Yamamoto, Yao Yao, Alessandro Sgambato, Giorgio Cattoretti, Naohiro Tomita, Takushi Monden, Heidrun Rotterdam, and I. Bernard Weinstein. Localization and Expression of p27KIP1 in Multistage Colorectal Carcinogenesis. *Cancer Research*, January 1, 1998;58: 114-122.
- 188-**Surendra P. Singh, Jennifer Lipman, Harvey Goldman, F. Henry Ellis, Jr., Laura Aizenman, M. Giulia Cangi, Sabina Signoretti, Dah S. Chiaur, Michele Pagano, and Massimo Loda. Loss or altered subcellular localization of p27 in Barrett's associated adenocarcinoma. *Cancer Research* April 15, 1998; 58:1730-1735.
- 189-**Nitti D, Belluco C, Mammano E, Marchet A, Ambrosi A, Mencarelli R, Segato P, Lise M. Low level of p27(Kip1) protein expression in gastric adenocarcinoma is associated with disease progression and poor outcome. *J Surg Oncol.* 2002 Dec;81(4):167-75.
- 190-**Dan D. Hershko, Ma'anit Shapira. Prognostic role of p27Kip1 deregulation in colorectal cancer. *Cancer*, 2006;107:668-75.
- 191-**Resnick MB, Schacter P, Finkelstein Y, Kellner Y, Cohen O. Immunohistochemical analysis of p27/kip1 expression in thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 1998 Aug;11(8): 735-9.
- 192-**Erickson LA, Yousef OM, Jin L, Lohse CM, Pankratz VS, Lloyd RV. p27kip1 expression distinguishes papillary hyperplasia in Graves' disease from papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2000 Sep;13(9):1014-9.
- 193-**G Troncone, A Iaccarino, A Caleo, D Bifano, G Pettinato and L Palombini. p27^{Kip1} protein expression in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Pathology* 2003;56:587-591.
- 194-**Young Joo Park, Soo Heon Kwak, Dong Chul Kim, Haeryoung Kim, Gheeyoung ChoeDo Joon Park, Hak-Chul Jang, Seong Hoe Park, Bo Youn Cho, So Yeon Park. Diagnostic value of Galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27kip1 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 621-8.
- 195-**Saltman B, Singh B, Hedvat CV, Wreesmann VB, Ghossein R. Patterns of expression of cell cycle/apoptosis genes along the spectrum of thyroid carcinoma progression. *Surgery.* 2006 Dec;140(6):899-905.
- 196-**Ludvíková M, Ryska A, Hovorková E, Pikner R. Role of the MIB-1 proliferative markers in the diagnosis and prognosis of tumors of the thyroid gland. *Cesk Patol.* 2002 Jan;38(1):4-10.
- 197-**Mehrotra P, Gonzalez MA, Johnson SJ, Coleman N, Wilson JA, Davies BR, Lennard TW. Mcm-2 and Ki-67 have limited potential in preoperative diagnosis of thyroid malignancy. *Laryngoscope.* 2006 Aug;116(8):1434-8.

- 198-** Almudevar E, Puras A, De Miguel C, Urbiola E, Lopez-Cousillas A, Menendez E, Garcia de Jalon J, Romeo I. Value of the expression of p21RAS, P53, Bcl-2 oncoproteins and Ki-67(MIB-1) antigen of cellular proliferation in the diagnosis and prognosis of thyroid. *An Sist Sanit Navar*. 2000 May-Aug;23(2):247-55.
- 199-** Mar KC, Eimoto T, Nagaya S, Tateyama H. Cell proliferation marker MCM2, but not Ki67, is helpful for distinguishing between minimally invasive follicular carcinoma and follicular adenoma of the thyroid. *Histopathology*. 2006 Jun;48(7):801-7.
- 200-** Rickert D, Mittermayer C, Lindenfelser R, Biesterfeld S. MIB-1 immunohistochemistry of follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid gland. *Anal Quant Cytol Histol*. 2000 Jun;22(3):229-34.
- 201-** LE Tisell, A Oden, A Muth, G Altiparmak, J Mo~ lne, H Ahlman, O Nilsson. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *British Journal of Cancer*, 2003; 89, 2093 – 2097