

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

**KLASİK PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA NÜKLEER  
ÖZELLİKLERİN ÇEŞİTLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**DR. DENİZ DEMİRKİRAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA -2019**



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

**KLASİK PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA NÜKLEER**  
**ÖZELLİKLERİN ÇEŞİTLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ**

**DR. DENİZ DEMİRKIRAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞR. ÜY. FAHRİYE KILINÇ**

**KONYA-2019**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama süresince desteğini esirgemeyen, araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üy. Fahriye Kılınç'a, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Salim Güngör'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Doç. Dr. Hasan Esen, Doç. Dr. Pembe Oltulu'ya ve Dr. Öğ. Üy. Sıddıka Fındık'a,

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

İstatistik deđerlendirmelerim için Doç. Dr. Lütfi Saltuk Demir Hocama,

İlgi, sevgi ve desteği ile her zaman yanımda olan aileme

Sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

### **Klasik Papiller Tiroid Karsinomunda Nükleer Özelliklerin Çeşitli Prognostik Faktörlerle İlişkisi, Dr. Deniz Demirkıran, Uzmanlık Tezi, Konya-2019**

**Amaç:** Klasik papiller tiroid karsinomlarının tanısında en önemli kriter olan nükleer özelliklerin çeşitli prognostik faktörlerle ilişkisinin araştırılması

**Yöntem:** Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2018- Ocak 2019 yılları arasında tiroid papiller karsinomu tanısı almış ve total tiroidektomi ile klinik ve radyolojik olarak metastaz düşünülerek beraberinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen uygun, klasik tip papiller tiroid karsinomu tanılı 30 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümör çapı, odak sayısı ve fokalite bilgileri arşivde bulunan patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Hastaların yaşı, tümör çapı ve tümör odak sayısı ile mitoz ve intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon sayımı, hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma, kalabalıklaşma oranları, mitoz sayımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ekstratiroidal yayılım olan olgularda 50 BBA' da intranükleer psödoinklüzyon ortalama ve ortanca değeri daha yüksekti. Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma, kalabalıklaşma oranları, mitoz ve intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon sayımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

**Sonuç:** Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda intranükleer psödoinklüzyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Ekstratiroidal yayılım olan olgularda intranükleer psödoinklüzyon ortalama ve ortanca değeri daha yüksek bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Klasik Papiller Tiroid Karsinomu, Nükleer Özellikler, Prognostik Faktörler

## SUMMARY

### **The Relationship Between Nuclear Properties and Various Prognostic Factors in Classical Papillary Thyroid Carcinoma, Deniz Demirkıran, MD, Dissertation, Konya-2019**

**Objective:** To investigate the relationship between nuclear characteristics which the most important criteria in the diagnosis of classical type papillary thyroid carcinoma, and various prognostic factors.

**Method:** In this thesis, thyroid papillary carcinoma diagnosed in the archives of Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty Department of Medical Pathology between January 2018 and January 2019 was investigated. Thirty patients with conventional papillary thyroid carcinoma who could reach paraffin blocks were included in the study. Gender, age, tumor diameter, number of foci and focal information of the patients were obtained from the pathology reports in the archive. Data obtained from the study were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 program.

**Results:** No statistically significant correlation was found between the patients' age, tumor diameter and tumor focus number, and the numerical data of mitosis and intranuclear cytoplasmic pseudoinclusion count, cell nuclei clarity and crowding rates. No statistically significant difference was found between the clarification of the nuclei, crowding rates and mitosis count in cases with and without extrathyroid spread. The mean and median value of intranuclear pseudoinclusion in 50 HPF was higher in patients with extrathyroid spread. No statistically significant difference was found between nuclei clearance, crowding rates, mitosis and intranuclear cytoplasmic pseudoinclusion count in patients with and without cervical lymph node metastasis.

**Conclusion:** When the number of intranuclear pseudoinclusion was compared in patients with and without extrathyroid spread, a statistically significant difference was found. The mean and median value of intranuclear pseudoinclusion was higher in patients with extrathyroid spread.

**Keywords:** Classical Papillary Thyroid Carcinoma, Nuclear Features, Prognostic Factors

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
RESİMLER DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid .....	3
2.1.1. Tiroid Anatomisi .....	3
2.1.2. Tiroid Embriyolojisi.....	4
2.1.3. Tiroid Histolojisi .....	6
2.1.4. Fizyoloji .....	8
2.2. Tiroid Tümörleri .....	9
2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	11
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	11
2.2.3. Genetik .....	12
2.2.3.1. BRAF.....	13
2.2.3.2. TERT Promoter Mutasyonları .....	14
2.2.3.3. PAX8/PPAR $\gamma$ Yeniden Düzenlenmesi .....	15
2.2.3.4.RET/PTC yeniden düzenlemesi: .....	16
2.2.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi .....	17
2.3. Papiller Tiroid Karsinomu .....	20
2.3.1. Sitopatoloji .....	20

2.3.2. Makroskopi .....	20
2.3.3. Histopatoloji .....	20
2.3.3.1. Papiller Karsinomun Nükleer Özellikleri .....	21
2.3.3.2. Nükleer Genişleme ve Uzama: .....	22
2.3.3.3. Nükleer Membran Düzensizliği, Nükleer Yarıklar ve İntranükleer İnklüzyonlar: .....	22
2.3.3.4. Berrak Nükleus: .....	26
2.3.3.5. Nükleoller: .....	27
2.3.3.6. Papiller Karsinomda Görülen Diğer Özellikler .....	27
2.3.4. Histopatolojik Varyantlar .....	29
2.3.4.1. Klasik Varyant .....	29
2.3.4.2. Foliküler Varyant .....	29
2.3.4.3. Onkositik Varyant .....	30
2.3.4.4. Papiller Mikrokarsinom .....	31
2.3.4.5. Makrofoliküler Varyant .....	31
2.3.4.6. Berrak Hücreli (Clear Cell) Varyant .....	31
2.3.4.7. Diffüz Sklerozan Varyant .....	32
2.3.4.8. Tall Cell Varyant .....	32
2.3.4.9. Kolumnar Hücreli Varyant .....	32
2.3.4.10. Solid Varyant .....	32
2.3.4.11. Kribriform Karsinom .....	32
2.3.4.12. Fasiitis Benzeri Stroma İçeren Papiller Karsinom .....	33
2.3.5. Evreleme ve Prognostik Faktörler .....	33
2.3.5.1. Patolojik Evreleme (pTNM) .....	33
2.3.5.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognoz .....	36
2.3.5.3. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Faktörler .....	37
2.3.5.4. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler .....	40

2.3.6. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler.....	40
3. GEREÇ YÖNTEM.....	43
3.1. Olgu Seçimi .....	43
3.2. Histopatolojik İnceleme .....	43
3.3. İstatistiksel Analiz .....	50
4. BULGULAR .....	51
4.1. Genel Bulgular .....	51
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	52
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKLAR.....	70

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: DSÖ'ye göre Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (2017) .....	10
Tablo 2: Tiroid Kanserin Patogenezinde Onkogenlerin Rolü (Gagel ve ark 1996).....	17
Tablo 3: Differansiye Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması (AJCC-2017).....	36
Tablo 4: Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı .....	51
Tablo 5: Tümör Odak Sayı ve Yüzdesi .....	51
Tablo 6: Servikal Lenf Nodu Metastazı .....	51
Tablo 7: Ekstratiroidal Yayılım.....	52
Tablo 8: Mitoz Sayısı .....	52
Tablo 9: İntranükleer Psödoinklüzyon Sayısı.....	52
Tablo 10: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranı.....	53
Tablo 11: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranı .....	53
Tablo 12: Olguların Yaş, Çap, Odak Sayısı ile Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Ve Kalabalıklaşma Oranları, 50 BBA' da Mitoz Ve İnklüzyon Sayısı Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları.....	54
Tablo 13: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranları.....	54
Tablo 14: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranları .....	55
Tablo 15: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA' da Mitoz Sayısı	55
Tablo 16: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA' da İntranükleer Psödoinklüzyon Sayısı.....	56
Tablo 17: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranları.....	56
Tablo 18: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranları .....	56
Tablo 19: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA' da Mitoz Sayısı .....	57

Tablo 20: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA' da İntranükleer Psödoinklüzyon Sayısı .....	57
Tablo 21: Olguların Nüvesel Özelliklerinin Kendi Aralarında Korelasyon Analizi Sonuçları.....	58



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tiroid Bezinin Anatomisi (Sadler GP, Clark OH. Thyroid and Parathyroid).....	4
Şekil 2: Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi (Dr.S.Zahir Hussain, M.S, M.Ch. www.aarathyroidclinic.com) .....	6
Şekil 3: Tiroid Bezi Histolojisi (Histology slide courtesy of William L. Todt, PhD. at Concordia College, Moorhead, Minnesota.) .....	8
Şekil 4: MAPK Sinyal Yolağı .....	14
Şekil 5: Papiller Karsinomda Folikül Epitelyum Hücre Nukleusundaki 3 Boyutlu Rekonstruksiyon, İntranükleer İnklüzyonlar (Papotti M, Confocal Microscope Analysis And Tridimensional Reconstruction Of Papillary Thyroid Carcinoma Nuclei. Virchows Arch (2004) 444:353) .....	25

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Orphan Annie Gözü Nükleus .....	27
Resim 2: PTK, Klasik Varyant, Hematoksilen-Eozin .....	29
Resim 3: PTK, Foliküler Varyant, Hematoksilen-Eozin.....	30
Resim 4: PTK, Onkositik Varyant, Hematoksilen-Eozin.....	30
Resim 5: PTK, Mikrokarsinom, Hematoksilen-Eozin.....	31
Resim 6: Mitoz .....	44
Resim 7: Mitoz .....	45
Resim 8: İntranükleer Psödoinklüzyon .....	45
Resim 9: İntranükleer Psödoinklüzyon .....	45
Resim 10: İntranükleer Psödoinklüzyon .....	46
Resim 11: İntranükleer Psödoinklüzyon .....	46
Resim 12: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma-Grade 1 (<%11).....	47
Resim 13: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma-Grade 2 (%11-30).....	47
Resim 14: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma-Grade 3 (%11-50).....	47
Resim 15: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma-Grade 4 (>%50).....	47
Resim 16: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma-Grade 1 (<%11) .....	48
Resim 17: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma-Grade 2 (%11-30).....	48
Resim 18: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma-Grade 3 (%11-50).....	49
Resim 19: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma-Grade 4 (>%50) .....	49

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>PTK</b>	: Papiller Tiroid Karsinomu
<b>NIFTP</b>	: Papiller Karsinom Nüve Özelliklerine Sahip Noninvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı
<b>FVPTK</b>	: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu
<b>EFVPTK</b>	: Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu
<b>TSH</b>	: Tiroid Sitümulan Hormon
<b>İHK</b>	: İmmunohistokimya
<b>Gal-3</b>	: Galektin-3
<b>HBME-1</b>	: Hector Battifora Mesothelial-1
<b>CK-19</b>	: Sitokeratin-19
<b>FA</b>	: Foliküler Adenom
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>FK</b>	: Foliküler Karsinom
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>İNSİ</b>	: İntranükleer Sitoplazmik Psödoinklüzyon
<b>TT</b>	: Total Tiroidektomi
<b>TYT</b>	: Totale Yakın Tiroidektomi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endokrin sistemin en sık malignitesi olan tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur (Rosai 2017). Papiller tiroid karsinomu ise tiroid kanserlerinin en sık görülen formudur ve epitelyal tiroid malignitelerinin yaklaşık %80'ini teşkil eder (Pacini F ve ark 2006, Mc Nicol ve ark 2007). Tiroid kanserlerinin insidansı son zamanlarda artma eğilimindedir. Bu durum tümörlerin erken tespitindeki gelişmelerle ve risk faktörlerine maruz kalma oranının artmasıyla açıklanmaktadır. Tiroid kanseri gelişiminde çevresel risk faktörleri (örn: yaş, cinsiyet, radyasyon) ve genetik faktörler gibi çok sayıda faktör bildirilmiştir (Yazdani N ve ark 2012).

Tiroid nodüllerinin ve papiller tiroid kanserinin tanısındaki “vazgeçilmez standart” rutin hematoxilen-eozin (H-E) boyaması kullanılarak yapılan patolojik değerlendirmedir (Rasha M ve ark 2012). Papiller tiroid karsinomları sitoplazmik özellikler, büyüme paterni veya immunohistokimyasal bulgular gözetilmeksizin, nükleer özellikleri temel alınarak tanısı konan tek tiroid tümörüdür (Baloch ZW ve ark 2008).

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) tiroid karsinomlarını skorlarken hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tiroid dışı yayılım ve uzak metastazı dikkate almışlardır. Bazı otörler ek olarak tümör büyüklüğünü de göz önüne almışlardır (Rosai 2017, Siironen P ve ark 2005). Tiroid kanserinde tedavide ilk basamak cerrahi ve eğer endike ise buna ek olarak radyoaktif iyot tedavisidir. Fakat ne yazık ki metastatik tiroid karsinomlarının %30'u başlangıçta dahi radyoaktif iyoda dirençlidir (Buitrago D ve ark 2012).

Papiller tiroid karsinomu (PTK)' nun tanısı major nükleer özelliklerin varlığına bağlıdır. Mikroskopik olarak papiller yapılar ve karakteristik nükleer değişiklikler klasik varyant için başlıca bulgulardır. Nükleer özellikler 3 grupta incelenir;

Boyut ve şekil değişiklikleri (nükleer irileşme, üst üste binme, uzama)

Nükleer membran düzensizlikleri (konturlarda bozulma, psödoinklüzyon, longitudinal groove-oluk)

Kromatin özellikleri (kromatinin nükleer membrana doğru yer değiştirmesi sonucu oluşan buzlu cam ya da berraklaşma)

Biz bu çalışmamızda PTK' ların tanısında en önemli kriter olan nükleer özelliklerin prognostik faktörlerle ilişkisini irdelemek istedik. Çıkacak sonuçlar ile literatüre katkı sağlamak ve nükleer özellikler ile prognostik faktörlere farklı bir bakış açısı getirmek istedik.



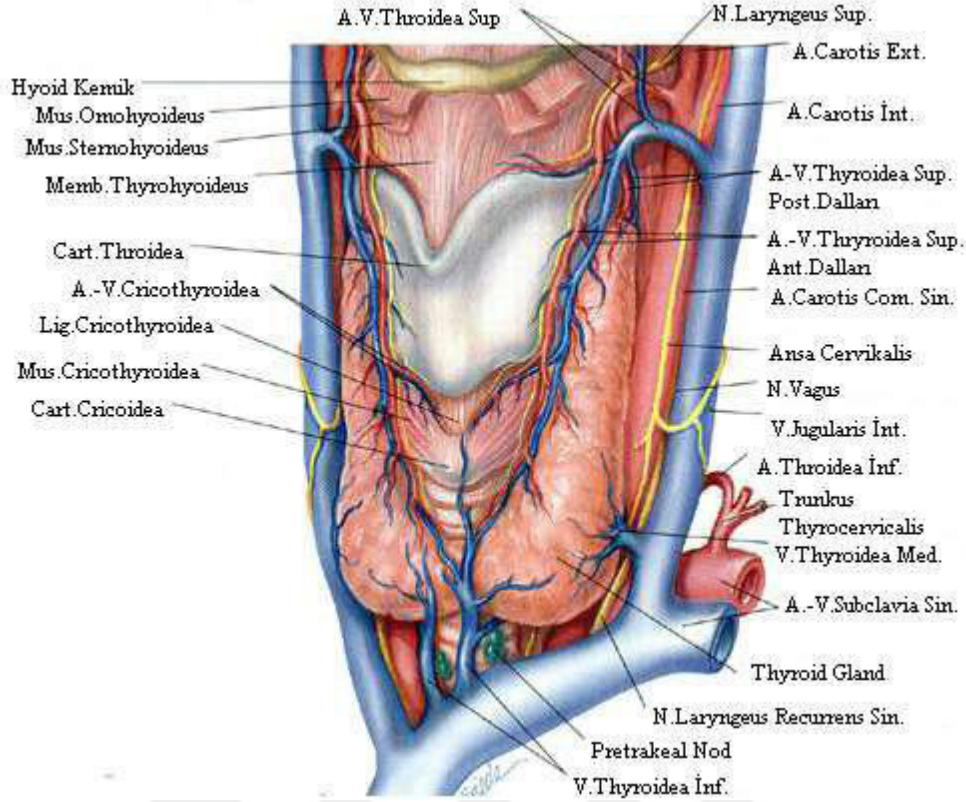
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid

#### 2.1.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid en büyük endokrin organdır. Tiroid bezi iki lob ve istmustan oluşur ve her iki lob yaklaşık 5x2,5x2 cm boyutlarında ve her iki tiroid lobu, istmusla beraber 15-20 gram ağırlığındadır (Öz, 2005). İnsanların %40'ında istmustan hyoid kemiğe lobus pyramidalis denilen bir tiroid bez dokusu uzanır (Dere, 1999). Yenidoğanda yaklaşık 1,5 gram olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaşça büyüyerek yetişkindeki ağırlığına ulaşır. Vücut kitlesi arttıkça tiroidin büyüklüğü de artmaktadır. Boyutlar fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyot alınımına bağlı olarak değişkenlik gösterir (İşgör, 2000). 5. servikal ve 1. torakal vertebralar düzeyinde boynun ön alt kısmında, larenks ve trakeanın önünde krikoid kıkırdağın altında yerleşmiştir.

Tiroid bezinin içte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül 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. Lateral lobların arka yüzünde, tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında bilateral iki çift paratiroid bezleri ve tiroidin arteri olan A. thyroidea inferior ve siniri olan N. laryngeus recurrens bulunur (Dere, 1999).



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

Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Superior ve medial ven, eksternal juguler vene dökülürken; inferior tiroid ven, brakiosefalik sisteme katılır. Zengin bir lenfatik ağı sahiptir. Tiroidin superior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür. Dakikada 80/120 ml kan beze ulaşmaktadır (Arıncı 1995). Tiroid bezi superior ve medial servikal gangliondan gelen postganglionik sempatik lifler ile nervus vagustan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir (Dere, 1999).

### 2.1.2. Tiroid Embriyolojisi

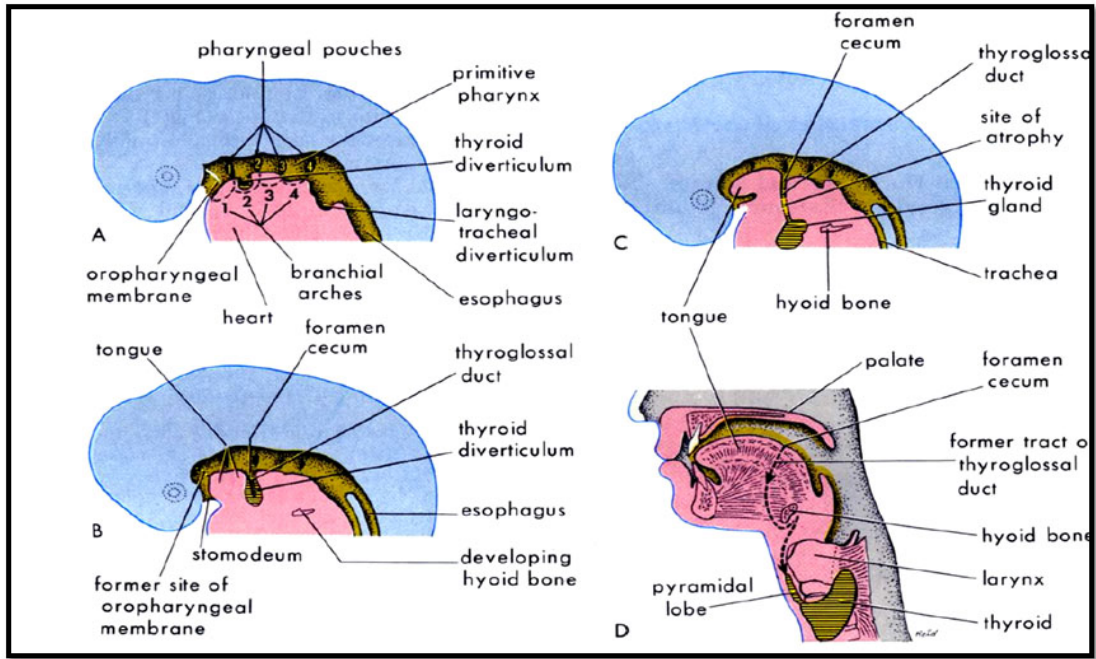
Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar (Moore 1998). Fertilizasyondan sonra 24. günde, ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşması oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan, kısa sürede endoderm yaprağının kaudal yönde uzayarak oluşturduğu bir divertikülüm (tiroid divertikülümü) oluşur. Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve 'foramen caecum'

adını alır. Embriyolojik olarak mide-barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması ile kapanırken hem öne hem de her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (Ede, 2006).

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 meydana getirir. 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 (Ede 2006).

Alt paratiroidler timusla beraber larinks 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 (Yıldırım ve ark 2012, Gürsoy 1997).

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. Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (Ede 2006).



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

Tiroid taslağı, solid endoderm hücre kitlesinden oluşmuştur. Bu hücre topluluğu, daha sonra çevre vasküler embriyonik bağ dokusunun ilerlemesiyle epitel hücre kordonları ağına parçalanır. Onuncu haftada, kordonlar küçük hücresel gruplara bölünürler. Her bir hücre kümesinde kısa sürede bir lümen oluşur ve hücreler bu lümen etrafında tek sıra halinde düzenlenirler. Mikroskopik olarak; 9. haftada foliküller hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10. haftada küçük foliküler lümenler görülür, 11-12. haftada kolloid sekresyonu görülmeye başlar, 14. haftada tiroid bezi, foliküler hücrelerle döşeli, tam gelişmiş foliküllerden oluşur ve foliküllerin lümenlerinde kolloid bulunur (Moore 1998, Sadler 1999).

### 2.1.3. Tiroid Histolojisi

Tiroid histolojik olarak folikül hücreleri, C hücreleri ve stromadan oluşmaktadır. Tiroid etrafında bulunan ince fibröz bir kapsül bez içerisine septalar göndererek tiroid parankimini düzensiz lobüllere ayırır. Bu lobüller lümeni kolloid adı verilen visköz bir madde ile dolu tek katlı epitel ile döşeli foliküllerden oluşmaktadır. Foliküller tiroidin en küçük temel yapı birimidir. Foliküllerin çapı çok değişen olup ortalama boyutu 200 nm'dir. Folikülleri döşeyen epitel ise yassıdan prizmatığe kadar değişebilir (Schlumberger 2004).

Tiroid fonksiyonlarını düzenleyen temel hormon TSH'dır. Hipoaktif durumdaki tiroidin folikül epitel hücreleri yassı görünümde iken TSH uyarısı olduğu zaman foliküllerin çapı küçülür, kolloid miktarı azalır, epitel prizmatığe değişir. Foliküllerin şekli

genelde oval ya da yuvarlaktır. Ancak hiperplastik ve neoplastik durumlarda elonge, tübüler, dallanan tarzda foliküller izlenebilir (Carcangiu 2007).

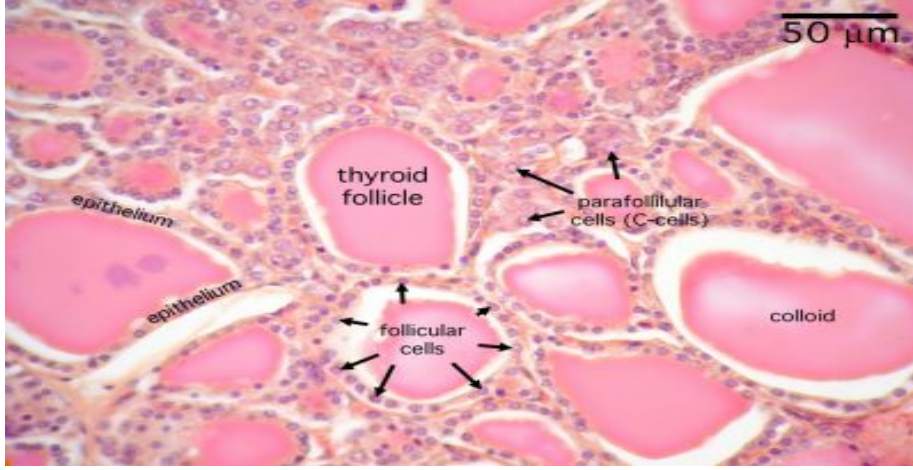
Tirositler, ince bir bazal membran üzerine yerleşmiştir. Tirositlerin çekirdekleri bazal membrana yakın yerleşimli, büyük ve veziküledir. Bir ya da daha fazla sayıda nükleol olabilir. Sitoplazmaları bazofilik boyanır. Bezin aktivite durumuna göre yassı, kolumnar ya da prizmatik görünümde olabilirler (Carcangiu 2007).

Folikül lümeninde bulunan kolloid, foliküler hücrelerce sentezlenen tiroglobulinin depo yeridir. Bezin aktivite durumuna göre boyanma şekli değişiklik göstermektedir. Aktif foliküllerde bazofilik, inaktif foliküllerde asidofilik boyanma gösterir.

Tiroidde folikül epitel hücrelerinden başka parafoliküler ya da C hücre denilen ayrı bir hücre grubu bulunur. Bu hücreler tirositlerden daha büyük ve soluk boyanmakta olup sitoplazmalarında çok sayıda hormon içeren küçük granüller içerirler. Yuvarlak veya oval, merkezi yerleşimli, nükleol içeren nükleusa sahiptir. Genellikle folikül lümeninden bağımsız ancak bazal membran ile birlikte folikül duvarının çevresinde tek tek ya da gruplar halinde görülürler. C hücrelerinin esas görevi kalsitonin salgılayarak kan kalsiyum düzeyini düşürmektir (Luiz ve ark, 2003).

Parafoliküler hücrelerin rutin Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde tanınmaları kolay değildir. Şeffaf veya soluk granüler sitoplazma ile çevredeki foliküler hücrelerden daha büyük ve ince granüler görümlü nükleusa sahip hücreler, C hücre şüphesi uyandırır. C hücrelerinin şekilleri değişiklik göstermekle birlikte poligonal, yuvarlak veya iğsi görünümde olabilirler. C hücrelerinin ultrastrüktürel olarak en önemli özelliği, sitoplazmadaki membrana bağlı kalsitonin depolanan elektron yoğun sekretuar granüllerin varlığıdır. Arjirofilik granülleri gösteren boyalar C hücrelerinin sitoplazmalarını belirginleştirir ancak bu hücrelerin saptanmasında en sık kullanılan ve en spesifik yöntem kalsitonin immunohistokimyasal (İHK) boyasıdır. Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri izlenebilir (Biddinger ve ark 2009).

Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid glandı, timik artıklar, tükrük bezi ve kıkırdak dokusu da görülebilir (Carcangiu ve ark 1997, Biddinger ve ark 2009).



**Şekil 3:Tiroid bezi histolojisi (Histology slide courtesy of William L. Todt, PhD. at Concordia College, Moorhead, Minnesota.)**

#### **2.1.4. Fizyoloji**

Tiroid bezi vücut metabolizması üzerine etkili iki önemli hormon salgılar; tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Ayrıca kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin hormonu da burada üretilir. Tiroid bezinin fonksiyonunun tam olarak durması sonucunda bazal metabolizma hızı normalin %40 altına iner. Aşırı artan tiroid bezi salgısı ise metabolizma hızını %60 - %100 oranında artırır (Rosai 1992).

Tiroid tarafından salgılanan hormonların %93'ünü T4, %7'sini T3 oluşturur. Bu hormonların yapımı ön hipofizdeki tirotropik hücrelerden salınan TSH kontrolü ile olur.

Tiroksin oluşumu için yaklaşık 1 mg/hafta iyot alınmalıdır. Gıdalar yoluyla alınan ve dolaşıma geçen iyodun yaklaşık 1/5' i tiroid bezi tarafından alınır. İyodun tutulmasında çeşitli faktörler etki gösterir. Bu faktörlerden başlıcası TSH'dır (Rosai ve ark, 1992). Tiroid hücreleri içerisindeki endoplazmik retikulum ve golgide tiroglobulin üretilir ve üretilen tiroglobulin folikül içerisine salgılanır. Tiroglobulin molekülü, 70 adet tirozin aminoasidi içerir. Tirozin aminoasidi tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşir. Ancak iyodun tirozin ile birleşebilmesi için okside olması gerekmektedir. İyodun oksidasyonunu sağlayan enzim peroksidaz olup bu enzimin yokluğunda tiroid hormonu oluşamaz. Okside olan iyot, iyodinaz enzimi yardımı ile tiroglobulin içerisindeki tirozin aminoasid ile birleşir. Tirozin önce monoiyodotirozine, sonra diiyodotirozine iyotlanır. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin birbirine kenetlenerek triiyodotirozini oluşturur. Ancak ana kenetlenme ürünü tiroksindir. Sentez işleminden sonra her bir tiroglobulin molekülü içerisinde 30 tiroksin molekülü ve az miktarda tiroiyodotironin molekülü depolanır ve tiroglobulin epitelden folikül lümenindeki kolloide boşalır. Kolloid damlacıkları epiteldeki primer lizozomla birleşir. Tiroglobulin lizozomdaki proteolitik

enzimler tarafından sindirilir. Serbest kalan T3 ve T4 hücreden perifoliküler kapillerler ve lenfatiklere geçer. Esas aktif hormonlar serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4)'dür (Mills ve ark, 2004).

Tiroidden salınan hormonların büyük kısmını T4, az bir kısmını T3 oluşturmasına rağmen periferde ve kanda T4'ün büyük kısmı daha aktif olan T3 formuna çevrilir (Rosai ve ark, 1992). Serbest T3 ve T4 hücre membranından difüzyonla geçerek hücre içerisindeki spesifik reseptörüne bağlanır. Bu etkileşim sonucu bazal metabolizma hızında artışa sebep olan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizma değişiklikleri izlenir.

Tiroidden salgılanan diğer bir hormon ise kalsitonindir. Bu hormon parafoliküler C hücrelerinin sitoplazmalarında granüller halinde depolanır. Ekzositozla en yakın kan kapillerlerine boşaltılan kalsitonin kan kalsiyum düzeyine etkilidir. Etkisini, iskelet sistemi tarafından kalsiyum emilimini artırarak sağlar. Sonuç olarak kan kalsiyum seviyesini düşürür ve kemik rezorpsiyonunu önler (Kumar ve ark, 2005, Sternberg ve ark, 1992)

## **2.2. Tiroid Tümörleri**

Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerden, özellikle de tiroid folikül epitelinden kaynaklanır (Nikiforov ve ark, 2004). Olguların %95'inden fazlası foliküler hücre kökenlidir.

Tiroid tümörlerinin dört temel tipi Papiller Karsinom, Foliküler Karsinom, Meduller Karsinom ve Anaplastik (İndiferansiye) Karsinom'dur (LiVolsi ve ark, 2004). Günümüzde tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında daha çok Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait olan sınıflandırma tercih edilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1: DSÖ'ye göre Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (2017)**

- \* Tiroid Gland Tümörleri
- \* Hyalinize trabeküler tümör
- \* Diğer enkapsüle foliküler paternde tiroid tümörleri
  - Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
  - Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör
  - Papiller karsinom nüve özelliklerine sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmi
- \* Papiller tiroid karsinomu
  - Papiller karsinom
  - Foliküler varyant
  - Enkapsüle varyant
  - Papiller mikrokarsinom
    - Kolumnar cell varyant
  - Onkositik varyant
- \* Foliküler tiroid karsinomu
  - Minimal invaziv
  - Enkapsüle anjiyoinvaziv
  - Yaygın invaziv
- \* Hurthle (onkositik) hücreli tümörler
  - Hurthle hücreli adenom
  - Hurthle hücreli karsinom
- \* Az diferansiye tiroid karsinomu
- \* Anaplastik tiroid karsinomu
- \* Skuamöz hücreli karsinom
- \* Medüller karsinom
- \* Mikst medüller ve foliküler tiroid karsinomu
- \* Mukoepidermoid karsinom
- \* Sklerozan mukoepidermoid karsinom, eozinofili ile birlikte
- \* Müsinöz karsinom
- \* Ektopik timoma
- \* Spindle epitelyal tümör, timus benzeri diferansiyasyon gösteren
- \* İntratiroidal timik karsinom
- Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler
  - Paraganglioma
  - Periferik sinir kılıfı tümörü
    - Schwannom
    - Malign periferik sinir kılıf tümörü
      - Benign vasküler tümör
  - Hemanjiyom
  - Kavernöz hemanjiyom
  - Lenfanjiyom
  - Anjiyosarkom
  - Düz kas tümörleri
    - Leiomyom
      - Leiomyosarkom
  - Soliter fibröz tümör
- \* Hematolenfoid tümörler
  - Langerhans hücreli histiositoz
  - Rosai-Dorfman hastalığı
  - Foliküler dendritik hücreli karsinom
  - Primer tiroid lenfoması
- \* Germ hücreli tümörler
  - Benign teratom
  - İmmatür teratom
  - Malign teratom
- \* Sekonder tümörler

### **2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans**

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık görülen kanseri olup tüm kanserlerin %1'ini oluşturur (De Ellis 2004). Klinik olarak görülen tiroid kanserlerinin %95'i folikül epitel hücrelerinden, %5'lik kısmı ise parafoliküler C hücrelerinden ya da birlikte her iki komponentten kaynaklanmaktadır. Tiroidin primer lenfomaları ve diğer non-epitelyal maligniteleri ise çok nadir görülmektedir.

Dünya genelinde her yıl 122.000 yeni olgu görülmektedir. Tiroid kanserlerinin insidansı coğrafi bölgeler ile etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde daha fazla gözlenir (De Ellis ve ark 2004).

Primer tiroid kanseri, genç ve orta yaş erişkinlerde, çocuk yaş grubuna göre çok daha sık gözlenmektedir. Kanserin ortalama görülme yaşı papiller karsinomda 20 -50, foliküler ve medüller karsinomda ise 50 olup daha az sıklıkla izlenen andiferansiye karsinom için ise yaklaşık 60'tır. Yapılan araştırmalar tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık izlendiğini göstermiştir. Bu durum seks hormon reseptörleri ile ilgili spesifik bir genin tiroid karsinomlarının patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Ronald ve ark 2004).

### **2.2.2. Etyoloji ve Patogenez**

Tiroid tümörlerinin gelişiminde genetik yatkınlık, endojen hormonal faktörler ve çevresel risk faktörleri rol alır. Çevresel etkenler genotoksik ve nongenotoksik etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyoda bağlı, nongenotoksik etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimülasyonu sonucu görülmektedir (Kumar ve ark 2005).

İyonize radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Eksternal radyasyon ve I-131'e internal maruziyet, tiroid kanseri gelişim riskini arttırır (Nikiforov ve ark 2009). Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür ve genomda ön patern olmadan uçlarda tekli ya da çoklu kırılmalara yol açabilir (Saraçoğlu 2000).

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 (Loretta ve ark 2003). Ayrıca 1986 yılındaki Ukrayna'da Çernobil nükleer kazasından

sonra radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid kanser insidansının belirgin olarak artması bunun başka bir göstergesidir (Kuzey ve ark 2007).

Önceden var olan benign tiroid nodülü/adenomu veya multinodüler guatr, tiroid kanseri gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. Kanser gelişim riski benign tiroid hastalığı tanısı alınmasından sonraki ilk 10 yılda en yüksektir. Kanser gelişim riski bu süreyi izleyen 10 yıldan daha fazla süre boyunca da yüksek kalır. İyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %15, anaplastik karsinom tanısı alan hastaların da yaklaşık %25'inde nodüler guatr mevcuttur (Nikiforov ve ark 2009).

Tiroid fonksiyonu yetersizlikleri yani sürekli ve şiddetli TSH uyarımı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme görülür. İyot eksikliği, tiroidin hormon üretme yeteneğindeki yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH oranındaki artışa neden olarak tiroid kanseri riskini yükseltir. Çalışmalarda uzun süreli iyottan fakir beslenen hayvanlarda başlangıçta foliküler hiperplazi, daha sonra sırayla nodül ve adenom gelişme riskinin arttığı tespit edilmiştir (Harach ve ark 1985). Ancak PTK iyot alımının fazla olduğu coğrafi alanlarda daha fazladır (LiVolsi ve ark 2004). Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyete iyot eklemekle, foliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, ancak PTK insidansının arttığı görülmüştür (Lacroix ve ark 2005).

PTK kronik lenfositik tiroidit olan kişilerde daha fazla gözlenmektedir (LiVolsi ve ark 2004). Son dönemlerde Parvovirüs B19'un PTK etyolojisinde rol aldığı öne sürülmüştür. Nonneoplastik tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, PTK'da yüksek oranda Parvovirüs B19 proteini saptanmıştır (Wang ve ark 2008).

### **2.2.3. Genetik**

Tiroid karsinomlarının bazı ailelerde sık olarak görülmesi bu tümörlerin patogenezinde genetik geçişin olabileceğini akla getirmiştir (Kumar ve ark 2005). Genetik yatkınlığın tiroid tümörlerindeki rolü en iyi meduller karsinomda gösterilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık olarak % 25'i multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip2A, MEN tip 2B ve familyal meduller karsinomdur (Nikiforov ve ark 2009).

Foliküler hücre kaynaklı tiroid tümörlerinin yaklaşık %5'i aileseldir. Bunlar iyi tanımlanmış herediter kanser sendromları veya henüz tespit edilememiş genetik mekanizmalar ile ilişkilidir. Foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu olan hastaların birinci derece akrabalarında tiroid kanseri gelişim riski genel popülasyondan 4-10 kez daha

yüksektir. İlişkili olduğu bilinen genetik sendromlardan familial adenomatöz polipozisde gözlenen tiroid kanseri sıklıkla PTK'dır. Cowden hastalığı olanlarda saptanan tiroid neoplazileri ise foliküler adenom ve foliküler karsinomdur. Tiroid tümörleri nadiren Carney kompleksi, Werner Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu ve MEN1 Sendromu ile birlikte görülebilir.

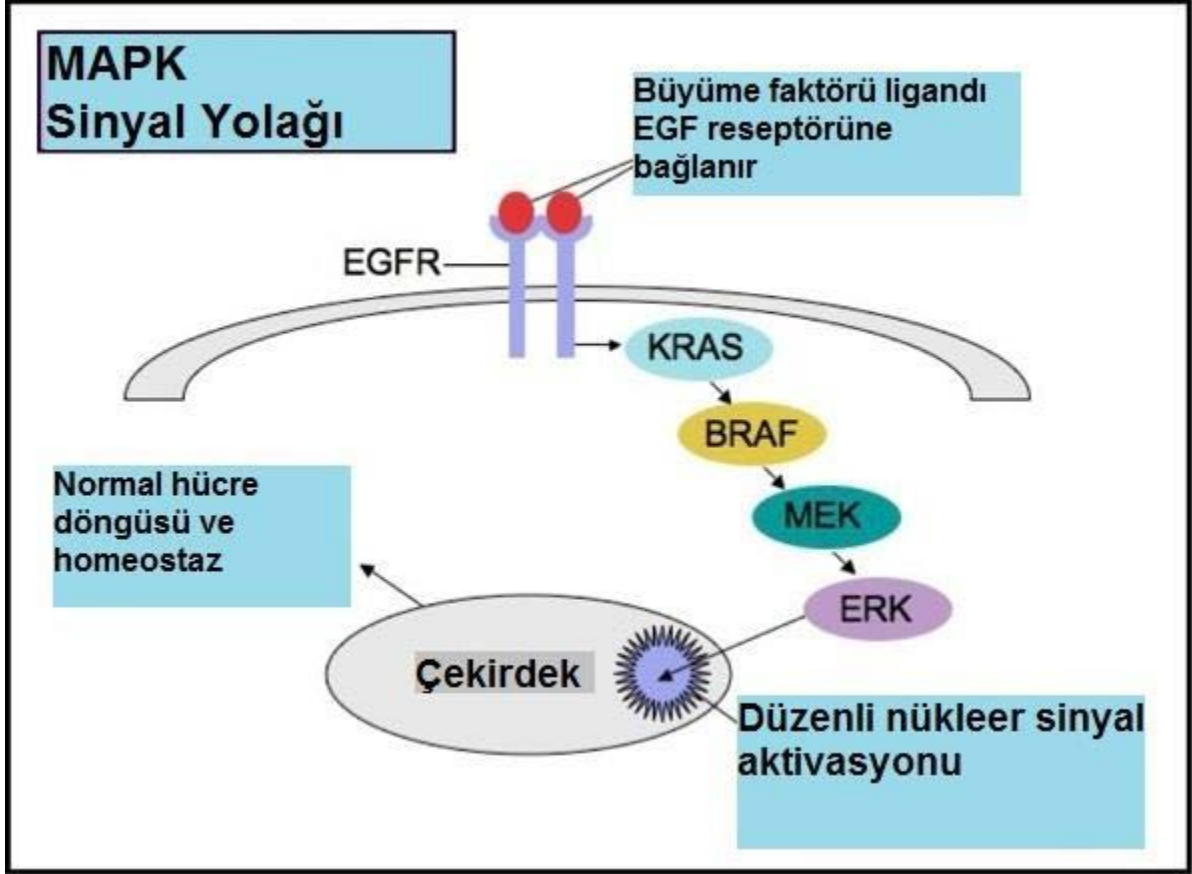
PTK gelişiminde rolü olduğu gösterilen genetik anomaliler şöyle sıralanmaktadır:

- Anöploid DNA
- BRAF mutasyonları
- TERT promoter mutasyonları
- Y kromozomu ve 22. kromozom kaybı
- Trizomi 17
- 3p, 4q, 10q delesyonları
- Kromozomal RET/PTC rearanjmanları
- Kromozomal TRK rearanjmanları
- RAS mutasyonları
- PAX8/PPAR $\gamma$  rearanjmanı
- PI3K/PTEN/AKT yolağı mutasyonları
- miRNA upregulasyonu
- Somatik  $\beta$ -katenin mutasyonu

### **2.2.3.1. BRAF**

PTK'larında birçok farklı genetik alterasyon gösterilmiş olup bunlardan en sık olanı BRAF mutasyonlarıdır (Smith ve ark 2014). Yaklaşık %35-70 oranında tespit edilmiştir. BRAF protoonkogenini etkileyen mutasyonlar nokta mutasyonları, çerçeve kaymasına (frameshift) neden olmayan küçük çerçeve-içi delesyonlar, insersiyonlar ve kromozomal rearanjmanlar şeklinde görülür. PTK'unda en sık görülen BRAF mutasyonu (%98-99), 1799. sırada bulunan nükleotidde timin-adenin yer değiştirmesi sonucu oluşan ve 600. sıradaki rezidüde valin-glutamat değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve BRAF V600E ismiyle anılmaktadır. Benzer etkinliğe sahip diğer mutasyonlar V600D, V599E, V600K, G466V, G469A, L597V, K601E ve AKAP9/BRAF rearanjmanı olarak sıralanmaktadır. Bu mutasyonlar; BRAF kinaz enziminin aktivasyonuna ve böylece MAPK yolağının kronik stimülasyonuna yol açarak, BRAF proto-onkogenine onkogen özellik

kazandırır. BRAF mutasyonunun tiroid kanserlerinde rekürrens (Xing ve ark 2015) ve kötü prognoz (Niederer-Wust ve ark 2015) ile ilişkisi bilinmektedir.



Şekil 4. MAPK sinyal yolağı

BRAF V600E mutasyonunun saptanmasında altın standart yöntem PCR olmakla birlikte, immünohistokimya ve Sanger sekanslama gibi diğer yöntemlerle de mutasyon tespiti yapılabilmektedir (Dvorak ve ark 2014). Günlük patoloji rutininin temelini oluşturan Hematoksilen-Eozin ile yapılan değerlendirmede tespit edilebilen bazı histomorfolojik bulguların BRAF V600E mutasyonu ile korelasyon gösterebileceği güncel literatürde belirtilmektedir. Bu histomorfolojik bulgulardan özellikle multisentrisite, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, infiltratif tümör sınırı varlığı, desmoplazi, fibrozis, psammom cisimcikleri ve belirgin nükleer özellikler üzerinde durulmaktadır (Virk ve ark 2014).

#### 2.2.3.2. TERT Promoter Mutasyonları

TERT geni, telomerik DNA'ya tekrarlayan segmentler ekleyerek hücre proliferasyonuna neden olan telomeraz kompleksinin reverse transkriptaz componentini

kodlamaktadır. Transgenik fare modelinde telomeraz kompleksi overekspresyonunun kanser insidansını artırdığı bildirilmiştir (Gonzalez-Suarez ve ark 2002).

TERT promoter mutasyonları; gliom, melanom, tiroid ve mesane tümörlerinde görülebilmektedir (Vinagre ve ark 2013). TERT promoter mutasyonları Western-Blot, multipleks PCR ve Sanger sekanslama gibi yöntemlerle gösterilebilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde TERT promoter mutasyonlarının, kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Melo ve ark 2014, Landa ve ark 2013). BRAF mutasyonlarının önemli rol oynadığı mitojen-aktive protein kinaz yolağında ETS/TCF (E-26 transcription factors/ternary complex factors) transkripsiyon faktörlerinin downstream hedef olması ve TERT ekspresyonunun ETS/TCF transkripsiyon faktörlerine bağımlı olması üzerinden yola çıkılarak BRAF ve TERT mutasyonlarının sinerjik etkileşimde bulunarak daha agresif tümör klonları oluşturduğu hipotezi (Xing ve ark 2014) öne sürülmüş ve çalışmalarla desteklenmiştir (Liu ve ark 2014). TERT DNA ve RNA'sı deneysel olarak T-helper hücrelerini ve TERT pozitif tümörlere karşı spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtını uyardığı saptanmıştır (Liao ve ark 2012, Dosset ve ark 2013).

### **2.2.3.3. PAX8/PPAR $\gamma$ Yeniden Düzenlenmesi**

PAX8 tiroisit gelişim basamaklarında önemli rol oynamaktadır. Sodyum-iyot simporter, tiroglobulin ve TSH reseptör genlerinin ekspresyonunun kontrolünde görev alır (Eberhart ve ark 2010).

PPAR $\gamma$  hücre siklusunun kontrolü, hücre canlılığının sürdürülmesi, anjiyogenez ve iltihapta önemlidir. PPAR $\gamma$  başlıca barsak epitel, yağ hücreleri, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve meme bezinde bulunmaktadır (Glazer ve ark 2008).

t(2;3)(q13;p25) translokasyonu sonucu oluşan PAX8-PPAR $\gamma$  füzyon geni foliküler tiroid karsinomlarının yaklaşık %30-35'inde, adenomların ise %8'inde tespit edilmiştir. Bu translokasyonla normal tiroid diferansiyasyonunda görevli olan PAX8 ile PPAR $\gamma$  füzyonu gerçekleşir ve PAX8-PPAR $\gamma$  füzyon proteini (PPFP) meydana gelir. Bu translokasyonun tiroid karsinogenezinde erken basamaklardan birini oluşturabileceği bildirilmektedir (Algeciras-Schimnich ve ark 2010).

PAX8/PPAR $\gamma$  onkogeni, tiroid farklılaşması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olan PAX8, steroid ve tiroid çekirdek reseptör ailesinin bir üyesi olan peroksizom proliferasyonunun aktivasyonunda rol alan reseptör gamanın (PPAR $\gamma$ ) birleşimini sağlayan dengeli bir translokasyon [t(2;3)(q13;p25)] sonucu oluşur (Algeciras-Schimnich ve ark

2010). Bu translokasyon PAX8 geninin bir transkripsiyon faktörünü kodlayan kısmı ile PPAR $\gamma$  geni arasında olan bir birleşme nedeniyle oluşur. Bu birleşme kimerik PFPF'nin fazla miktarda sentezlenmesi ile sonuçlanır. Bu birleşme sonucunda oluşan değişimin mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Kroll ve ark 2000).

PAX8-PPAR $\gamma$  yeniden düzenlenmesi ilk olarak FK'larda tanımlanmıştır. Bu proteinin adenomatöz nodüllerde, FA'larda ve PTK'larda eksprese olmadığı, bu nedenle FK tanısında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda FK'larda %53-69 oranında PFPF varlığı gösterilmiş olup ancak FA'ların %8-27 kadarında da bu proteinin varlığı gösterilmiş, bu proteinin FA'ları FK'lardan ayırmada uygun olmadığını öne sürülmüştür (Marques ve ark 2002). Bunun yanında FVPTK'larda da bu yeniden düzenlenmenin sıklıkla bulunduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (Raman ve ark 2014). Bu translokasyon hem malign hem de benign lezyonlarda gözlenebildiğinden bu testin preoperatif kullanımı tartışmalıdır. Ancak bu translokasyonu içeren benign nodüllerin progresyon riski saptanmıştır (Fagin ve ark 2008).

#### **2.2.3.4. RET/PTC Yeniden Düzenlemesi**

Bir tirozin kinaz reseptörü kodlayan RET protoonkogeni 10. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Bu protoonkogen nöral krest orijinli hücrelerin büyüme, sağkalım, diferansiyasyon ve migrasyonunda görev alır. Normal şartlarda foliküler hücrelerde eksprese olmaz. RET/PTC olarak bilinen RET gen yeniden düzenlenmesinin PTK'larda görüldüğü bildirilmektedir. 10'un üzerinde RET/PTC yeniden düzenlenmesi tanımlanmış olsa da RET/PTC1, RET/PTC2 ve RET/PTC3 bunların içinde en sık görülenleridir. Bu yeniden düzenlenmeler sonucu kanser hücrelerinde oluşan RET/PTC kimerik proteini; sürekli ve ligand bağımsız bir tirozin kinaz aktivitesine neden olur (Cassol ve ark 2011). Bu yeniden düzenlenmeler özellikle pediatrik yaş grubunda ve iyonize radyasyona maruziyet sonrası gelişen PTK olgularında daha sık görülürler (Cassol ve ark 2011).

Son yıllarda RET kinaz aktivitesini belirgin bir şekilde inhibe eden bileşikler tanımlanmıştır. Bu yeni ilaçların RET bağımlı tiroid karsinomlarında klinik olarak faydalı olabileceği bildirilmektedir (Patel ve ark 2006). RET-PTC1 onkogeni PTK olgularının yaklaşık %60-70'inde görülmektedir. RET-PTC formasyonuna neden olan intrakromozomal yeniden düzenlemeler, FISH yöntemi ve RT-PCR ile güvenilir bir biçimde gösterilebilir. Ancak bu yöntemlerin preoperatif materyalde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya gerek vardır (Caria ve ark 2010, Cinti ve ark 2000).

**Tablo 2: Tiroid kanserinin patogenezinde onkogenlerin rolü (Gagel ve ark 1996)**

ONKOGEN	MEKANİZMA
Hücre membranında sinyal iletiminde defekt	
TRK-T1	Yeniden düzenlenimi
RET	Aşırı ekspresyonu
H-RAS, K-RAS ve N-RAS	Papiller tiroid karsinomunda aşırı ekspresyonu Medüller tiroid karsinomunda nokta mutasyonu
GSP	Nokta mutasyonu
TSH reseptörü	Nokta mutasyonu
Nükleustaki düzenleyici faktörlerde defekt	
Myc	Aşırı ekspresyonu
Fas	Aşırı ekspresyonu
TP 53	Nokta mutasyonu

#### 2.2.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi

Diferansiye tiroid kanserlerinde genellikle ilk belirti asemptomatik tiroid nodülüdür. Daha nadir olarak papiller kanserlerde boyun lenf nodlarına metastaz, foliküler kanserlerde uzak metastazla tanı konabilir. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes darlığı ilerlemiş tiroid kanserini akla getirir. Nodül özellikleri genellikle benign nodüllerden farklı değildir, ancak normal bir tiroid dokusunda tek nodül varlığında, çocuk veya adölesan yaş, erkek cinsiyet, eşlik eden lenfadenopati, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü söz konusu olduğunda karsinomdan şüphelenmek gerekir. İlk belirti ne olursa olsun kesin tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gereklidir. Sitoloji benign, malign ya da şüpheli olabilir. Papiller karsinomlar uzun süre tiroid bezinde kalabilir ve hastaların yarıya yakınında multisentrik lezyonlar görülebilir. Hastaların üçte birinde tanı anında nodal metastaz, %10'unda ekstratiroidal yayılım, %7.5'unda uzak metastaz görülebilir (Hay 1990). Bu tümörler uzun yıllar boyunca belirgin bir semptom ya da mortaliteye yol açmadan da kalabilir (Woolner 1960).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla ultrasonografi (USG), İİAB ve nükleer sintigrafi kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında İİAB en etkin tanı yöntemidir (Poller 2008, Saleh 2008). İİAB palpasyon ile veya USG eşliğinde yapılabilir. USG lezyonun boyutunun, solid- kistik natürünün saptanmasında ve İİAB yapılırken yol gösterici olması nedeni ile oldukça yararlıdır. Tiroid sintigrafisi nodülün sıcak veya soğuk olduğunu saptar, soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllerden daha fazladır. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, boyundaki lenf

bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi amacı ile kullanılabilir (Nikiforov 2009).

Bazı klinik kriterler tiroid nodülünün yapısı hakkında ipucu sağlayabilir:

- Genç hastalardaki nodüllerin (40 yaş altı) neoplastik olma ihtimalleri daha fazladır.
- Tek nodüllerin multipl olanlara nazaran neoplastik olma ihtimalleri fazladır.
- Kadınlardaki nodüllerin neoplastik olma ihtimalleri erkeklerdekinden daha düşüktür.
- Baş-boyun bölgesi radyasyon tedavisi öyküsü varlığı, tiroide malignite gelişim insidansında artış gösterir.
- Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüllerin (sıcak veya fonksiyonel nodüller) benign olma ihtimalleri daha yüksektir.
- Ancak bu bilgilerle kesin ayırım yapılamaz. Nodülün değerlendirilmesinde en yararlı yöntemlerden biri ince iğne aspirasyon biopsileridir (Maitra ve ark 2008).

Tiroid tümörlerinin tedavisinde asıl tedavi cerrahidir. Lezyonun büyüklüğü, çevre dokuya invazyonu, multifokalitesi göz önüne alınarak parsiyel tiroidektomi, istmusektomi, lobektomi, hemitiroidektomi, subtotal tiroidektomi, totale yakın tiroidektomi ve total tiroidektomi gibi çeşitli ameliyat tipleri uygulanabilmektedir (Bruce 1997). 1 cm'den büyük tiroid kanserlerinde ilk tedavi total ya da totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Lobektomi 1 cm'den küçük, düşük riskli, tek odaklı, intratiroidal papiller kanserlerde boyun bölgesine radyoterapi öyküsü ve klinik olarak lenf nodu tutulumu yoksa tercih edilebilir. Bunun dışında kalan tümörlerde cerrahi öncesi tanı bilinmeden lobektomi yapıldıysa tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir (Cavicchi 2007, Sywak 2006).

Santral boyun diseksiyonu klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodu tutulumu varlığında tedavi amaçlı olarak önerilir. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan ancak tümör boyutunun 4 cm'yi aştığı durumlarda profilaktik santral boyun diseksiyonu uygulanmaktadır. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan papiller kanserlerde ve foliküler kanserlerin çoğunluğunda santral boyun diseksiyonuna gerek kalmamaktadır. Ancak rutin santral lenf nodu diseksiyonunun yaklaşık %20-30 olguda tümörün evresini dolayısıyla tedavi yaklaşımını etkilediği de akılda tutulmalıdır. Tek taraflı santral boyun diseksiyonunun 6 aylık hastaliksız yaşam süresini artırdığına dair veriler olmakla birlikte başka çalışmalarda hastalık nüksünde değişikliğe yol açmadığı ve

daha fazla komplikasyonla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Cavicchi 2007, Sywak 2006). Bilateral santral boyun diseksiyonunun tek taraflı santral boyun diseksiyonuna üstünlüğü gösterilemediği gibi postoperatif komplikasyonları artırdığı saptanmıştır (Lee 1959). Buna karşın deneyimli ellerde profilaktik santral boyun diseksiyonunun morbiditesi düşüktür. Lateral boyun diseksiyonu biyopsiyle lenf nodu tutulumu doğrulanmış olgularda yapılmalıdır (Cooper 2009).

Cerrahi tedavi sonrası diferansiye tiroid kanserlerinin iyot tutma özelliğinden yararlanılarak radyoaktif I-131 (RAI) tedavisi verilmektedir. RAI tedavisinin bakiye tiroid dokusunu yok etme, olası mikroskopik metastazları ve bilinen metastazları tedavi edici özelliği bulunmaktadır. Bu nedenle bilinen metastazı olan tüm hastalarda, ekstratiroidal yayılımı olan tümörlerde, 4 cm'nin üzerindeki tümörlerde diğer risk faktörleri aranmaksızın, 1-4 cm arasındaki tümörlerde seçilmiş hastalarda RAI önerilmektedir. Papiller mikrokarsinomlarda tek odak varsa veya multifokal olup her bir odak 1 cm'den küçükse RAI önerilmemektedir (Hay 2008, Ros 2009). Papiller kanser dışında kalan foliküler veya Hurthle hücreli kanserlerde RAI tedavisi hemen tüm olgularda önerilmektedir (Cooper 2009). Bu tedavi foliküler ve papiller karsinomlarda nüksü ve sağkalımı belirgin şekilde olumlu yönde etkiler (Robert ve ark 1996).

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 (Bruce 1997). Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavi sonrası takibinde serum tiroglobulin, medüller karsinom takibinde ise kalsitonin seviyeleri kullanılabilir (Nikiforov ve ark 2009).

### **2.3. Papiller Tiroid Karsinomu**

PTK'i tiroid kanserleri içerisinde en sık görülen tiroid kanseridir (Schlumberger 2004). Ortalama görülme yaşı 20-50 olmakla beraber son yıllarda genç popülasyonda daha sık izlenmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 4 kat daha fazla görülür. Çocukluk çağında çok rastlanmamakla beraber tiroid kanserleri içerisinde en sık görülendir (Rosai 2017).

#### **2.3.1. Sitopatoloji**

Aspirasyonda tipik olarak papiller doku parçaları, tek tabakalı adalar ve üç boyutlu kümeler halinde çok sayıda hücre izlenir. Materyal genellikle kolloidden fakirdir. Papiller fragmanların dış konturları nispeten düzgün görümlü olup bu sahada yerleşen hücreler nükleer palizatlanma yapmış dallanan patern sergiler. Tümör hücreleri genellikle küboidal olmakla birlikte kolumnar, poligonal, iğsi ve skuamöz morfoloji de izlenebilir. Atipik tiroisitler ortalama olarak, eritrositlerin 3-4 katı büyüklüğündedir. Nükleus karakteristik olarak iri ve düzensiz konturlu, dağınık, ince, düz kromatine sahiptir. Sıklıkla nükleer membrana komşu küçük nükleol mevcuttur. Nükleer çentik ve sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar sıktır. Olguların %10-20'sinde psammom cisimcikleri görülebilir. PTK'nun foliküler varyantında çoğunlukla yaygın mikrofollikül yapıları izlenir. Klasik papiller karsinomdan farklı olarak nükleer değişiklikler daha az belirgindir. Nükleer yarıklanmalar ve intranükleer psödoinklüzyonlar daha seyrek izlenir (Ronald ve ark 2004).

#### **2.3.2. Makroskopi**

Papiller karsinom makroskopik olarak genellikle sınırları düzensiz invaziv görümlü, kirli beyaz sarımsı renkte soliter lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Tümör içerisinde kalsifiye ve kistik sahalar, hemoraji alanları görülebilir. Nekroz daha çok agresif karakterdeki tümörlerde izlenmekle birlikte aspirasyon biyopsisi yapılan olgularda biyopsi sahalarında da izlenebilir (İşgör 2000). Bazı olgular tamamen kapsülle çevrili olup makroskopik olarak adenomlara benzeyebilir. Özellikle 5 cm üzerindeki tümör kitleleri tiroid kapsülünü aşarak servikal yumuşak dokulara infiltre olabilir (Rosai 2018).

#### **2.3.3. Histopatoloji**

Mikroskopik olarak, PTK'nun belirgin özellikleri mevcuttur. Terminoloji yanıltıcıdır. Papiller karsinomda nükleer özellikler tanı koydurucudur. Tümör hiç papiller yapı içermese de nükleer özelliklerle papiller karsinom tanısı konulur. Papiller karsinomlar

papiller yapılanma gösterebilir. Papiller yapıların yoğunluğu değişkenlik gösterebilir (Rosai 2017). Ancak foliküler veya mikst papiller ve foliküler paternler de içerebilir (Rosai 1992, Vickery 1983, LiVolsi 1992). Tümör papiller ve/veya foliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir. Ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir. Tiroid foliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitelyum ile döşelidir. Foliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir (Mills ve ark 2004).

Diğer bir bulgu psammom cisimleridir. Psammom cisimleri yuvarlak, konsantrik tabakalanma gösteren kalsifikasyonlardır ve kolloid içindeki psammom benzeri cisimlerden ayrılmalıdır (Livolsi ve ark 2004).

Günümüzde papiller karsinom tanısı DSÖ tarafından tanımlanmış ‘ayırt edici bir dizi nükleer özelliklere’ dayanmaktadır (De Lellis 2004). Aslında, tiroid papiller karsinomunun histolojik tanısı nükleer özellikleri temel alan bir sitolojik tanıdır; bu durum tiroid nodüllerinde İİA’nın faydasını açıklamaktadır. Papiller yapılar papiller karsinom tanısı için gerekli değildir ve bu yapıların varlığı papiller karsinom için tanısal değildir. Ancak papiller yapıda bir lezyonun görülmesi, papiller karsinoma özgü nükleer değişikliklerin dikkatlice aranmasını gerektirir.

### **2.3.3.1. Papiller Karsinomun Nükleer Özellikleri**

Papiller karsinomda görülen değişikliklerin bazıları neoplastik sürecin bir parçasıdır ve bunlar papiller karsinom için daha az spesifiktir. Çoğu tiroid neoplazisinde, nükleer büyüme, nükleer yuvarlaklığın kaybı, artmış kromatin granularitesi ve nukleol belirginliğinde artış ortak olarak bulunur (Boerner 2010).

Nükleer özellikler 3 grupta incelenir:

- 1- Boyut ve şekil (nükleer irileşme, üst üste binme, kalabalıklaşma, uzama)
- 2- Nükleer membran düzensizliği (irregüler kontur, groove, psödoinklüzyon)
- 3- Karakteristik kromatin (clearing (nükleusta şeffaflaşma), glassy nükleus (cam nükleus))

### 2.3.3.2. Nükleer Genişleme ve Uzama

Tiroid neoplazilerinde sitoplazmada herhangi bir artış olmaksızın nükleuslar orantısız olarak büyür, bu durum nükleer/sitoplazmik (N/S) oran artışı ile sonuçlanır. Bu nükleer büyüme aşağıda tanımlanan N/S oran artışıdaki üç durumdan herhangi biri ile de ayırt edilebilir:

1. Nükleuslarda belirgin bazal polarizasyon kaybı (histolojik olarak görülen)
2. Epitel fragmanlarında nükleer yığılma ve üst üste düşme (sitolojik ve histolojik olarak görülen)
3. Tek katlı tabakadan sinsisyal gruplara ya da tabakalara geçiş (sitolojik materyalde görülen)

Nükleer büyüme genellikle hücreden hücreye uyumsuzluk gösterir; hafif derecede pleomorfizm ve asimetrik büyüme sonucunda nükleus tipik küresel şeklini kaybeder ve ovalleşir. Hipotetik olarak bu bulgu, papiller karsinom onkogenezi sonucunda gelişen yapısal nükleer düzensizlikleri yansıtır ve tanısal önemi olan nükleer yapıdaki diğer bir dizi köklü değişikliği ortaya koyar (Boerner 2010).

### 2.3.3.3. Nükleer Membran Düzensizliği, Nükleer Yarıklar ve İntranükleer İnküzyonlar

Papiller karsinomda nükleer membranlar değişen derecelerde düzensizlikler gösterir. Çoğu nükleus düzgün, oval ve düzenli sınırlıdır. Ancak papiller karsinom nükleuslarında, 'buruşturulmuş kağıt' veya 'kuru üzümüne benzer' görünümde, oldukça düzensiz nükleer membranlar da olabilir. Bu nükleer membran düzensizliğinin bir yansıması nükleer yarıktır. Papiller karsinomda görülen nükleer yarıklara, lineer kromatin kabarıklığı, kromatin bant, nükleer kıvrımlar, nükleer kırışıklık veya daha doğru olanı invajinasyonlar gibi değişik adlar verilmiştir. Nükleer yarıklar aslında, uzamış nükleusun uzun eksenine paralel uzanan nükleer membran girintisini yansıtmaktadır (Rosai 1992, Kaneko 1996, Papotti 2004).

Birçok nükleer yarık çok incedir ve ışık mikroskopiyile ayırt edilmesi zordur. İyi oryante olmuş ve iyi değerlendirilmiş örnekte membran invajinasyonunun olduğu yerde nükleer yarığın, yarık kenarlarını temsil eder tarzda iki paralel çizgiden oluştuğu görülebilir. Nükleus nükleer yarık kenarı görülecek şekilde oryante olmuş ise invajinasyon bir 'çentik' gibi algılanabilir.

Folikül epitel hücrelerindeki nükleer yarıkların başta lenfositik tiroidit dahil olmak üzere çeşitli durumlarda görüldüğü ve bu yarıkların papiller karsinom için spesifik olmadığı bilinmelidir. Kantitatif çalışmalar, papiller karsinomun diğer lezyonlara göre daha fazla nükleer yarıklar içerme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Deligeorgi-Politi 1987, Das 2005). Ancak kesin tanıyı destekleyici belirli bir nükleer yarıklar sayısı tespit edilememiştir. Bir başka ifadeyle sadece bir folikül epitel hücresinde nükleer yarığın tespiti tanıya destek olmaktadır. Uzun, oval nükleuslu ve nükleer yarıklar ile karakterize makrofajlar papiller karsinomu taklit edebilir (Nassar 2003) ve histiyositlerde belirgin olarak yarıklar görülmesinin papiller karsinom açısından tanısal önemi yoktur.

Nükleer membranın invajinasyonu aşırı ve nükleer yapı düzensizliğini yansıtacak seviyede olduğunda, bu invajinasyonlar, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonları (Kaneko 1996, Deligeorgi-Politi 1987, Das 2005, Chan 1986), kısaca 'intranükleer inklüzyonları' oluşturur. İnanükleer inklüzyonlar papiller karsinom için % 100 olmasa da, yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak spesifikitenin bu derecede olması için sözü edilen yapının gerçekten intranükleer inklüzyon olması ve soluk kromatinli bir alanın bunu taklit etmiş olmaması gerekir. Bu nedenle, bir intranükleer inklüzyonda olması gereken dört kriterin varlığına mutlaka dikkat edilmelidir. Bu kriterler, yüksek düzeyde spesifik sitolojik tanı elde etmek için belirlenmiş olmakla birlikte histolojik preparatlar için de geçerlidir:

- 1) Boyut kriteri: intranükleer inklüzyonun çapı, nükleus çapının en az dörtte biri kadar olmalıdır.
- 2) Sınır kriteri: inklüzyon keskin sınırlı, yuvarlak ve düzenli olmalıdır.
- 3) İçerik kriteri: inklüzyon bulunduğu hücrenin sitoplazmasına benzer görünümde materyal içermelidir.
- 4) Epitelyal hücre kriteri: inklüzyon içeren hücrenin folikül epitelyum hücresi olduğundan emin olunmalıdır.

En önemli kriter boyut için belirlenmiş olanıdır. Bu kriterlerin belirlediği boyuttan daha küçük birçok intranükleer inklüzyon kesinlikle vardır. Ancak intranükleer inklüzyonları taklit eden artefaktlar küçük olma eğiliminde olduğundan boyut kriteri bu taklitlerin yanlış yorumlanma olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

İnanükleer inklüzyonların sınırları nükleer membranın invajinasyonu ile oluşturulur ve nükleer membranın diğer kısımları gibi keskin sınırlı olmalıdır; inklüzyonun kendisi yuvarlak ve düzenli görünümde olmalıdır. Gözlemci için ideal oryantasyonda nükleus

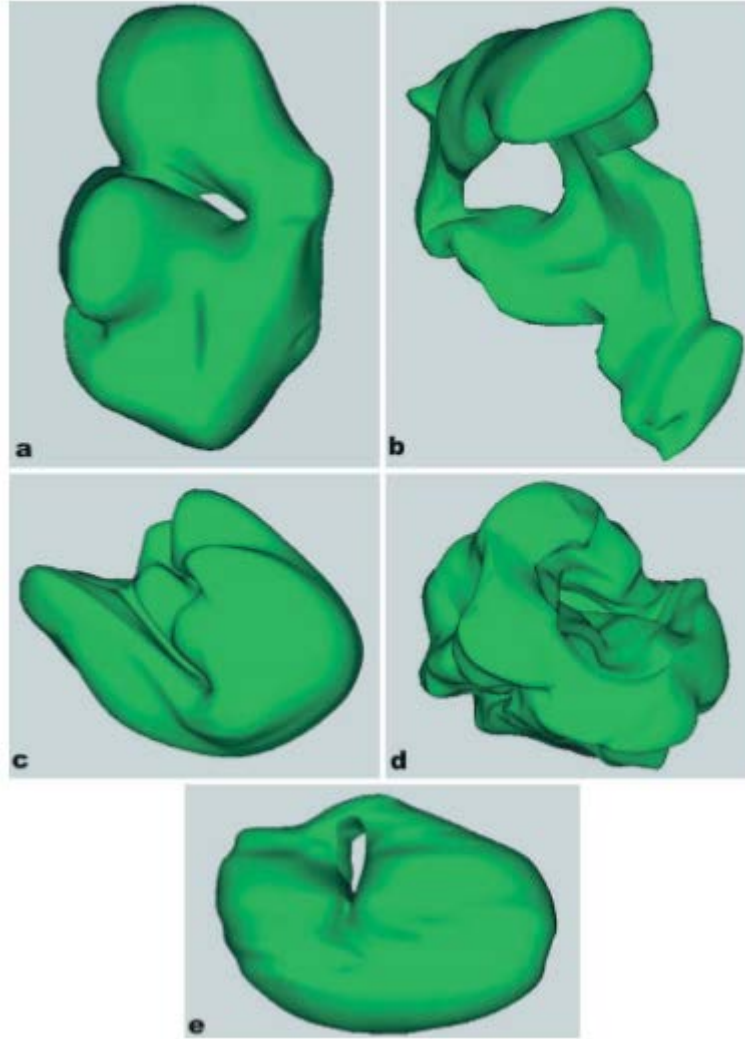
gerektirdiğinden dolayı bu kriter de oldukça katıdır. Buna göre ideal yerleşimde intranükleer inklüzyon çok keskin ve net bir sınıra sahip olmalıdır. Sitolojik yaymalarda inklüzyon dar açıda izlendiğinden dolayı, nükleoplazma gibi görünür; sınırları net ve belirli olmayabilir. Histolojik preparatlarda tanjansiyel kesit nadiren benzer bir probleme sebep olabilir. Keskin sınırlı inklüzyon kuralında esnek davranmak, kromatin berraklaşması gösteren alanların yanlışlıkla inklüzyon olarak yorumlanmasına neden olabilir. Bu kromatin berraklaşması olan bölgeler inklüzyonun taşıdığı ile benzer tanısal önem arz etmez.

İntranükleer inklüzyon için üçüncü kriter, inklüzyon içindeki sitoplazmanın tanımlanmasını gerektirir ve bu kriter en çok nükleus dışındaki sitoplazmayla inklüzyonun boyanma özelliklerini karşılaştırılmasıyla anlaşılır. Papanicolaou boyalı sitolojik preparatlarda inklüzyon siyanofilik ile soluk eozinofilik arasında; romanowsky boyalı preparatlarda soluk mavi, Hemotoksilen ve Eozin boyalı materyalde pembe renkte boyanır. Histolojik değerlendirmelerde bu kriter kesindir. Ancak sitolojik değerlendirmelerde bu kriterin fazla rijit olduğu düşünülebilir, çünkü gözlemciye inklüzyon arasında yer alan nükleoplazmada bulunan kromatin inklüzyonun üzerini örttüğü için inklüzyon daha bazofilik görülecektir.

Son kriter ise o kadar katı değildir ve mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bir intranükleer inklüzyonun kabul edilebilmesi için folikül epitel hücresi içinde olmalıdır. Şayet intranükleer inklüzyon folikül epitel hücresi içinde değil ise bunların papiller karsinom tanısı için hiçbir önemi yoktur.

İntranükleer inklüzyon varlığı, yukardaki tanımlanan dört kriterin tümü olsa bile, papiller karsinom için tanısal değildir. İntranükleer inklüzyonların meduller karsinom gibi diğer bazı lezyonlarda da görüldüğü bilinmektedir ve bu tanı C hücrelerinin folikül epitel hücrelerinden doğru bir şekilde ayırt edilmesini gerektirir. Haşimoto tiroiditindeki folikül epitel hücrelerinin histolojik kesitlerinde de intranükleer inklüzyonların görüldüğü bildirilmiştir (Berho 1995); ancak pek çok otör yukarda tanımlandığı gibi bütün kriterleri sağlayan intranükleer inklüzyonların neoplastik bir değişimi temsil ettiğini düşünmektedir. Bazı araştırmacılar belirli sayıda inklüzyon varlığının papiller karsinomu işaret edebileceğini öne sürmüştür. Ancak intranükleer inklüzyonların sıklığı papiller karsinom alt tipleri arasında değişkenlik gösterir. Örneğin papiller karsinomun yüksek kolumnar hücreli (tall cell) varyantında intranükleer inklüzyonlar daha sık ve belirgin iken, foliküler varyant papiller karsinom, konvansiyonel papiller karsinoma göre daha az sayıda ve

daha az gelişmiş intranükleer inklüzyonlara sahiptir. Bu nedenle, sitolojik uygulamada intranükleer inklüzyonların yokluğu yanlış tanı ihtimalini artırmasına rağmen intranükleer inklüzyonlar papiller karsinom tanısı için şart değildir (Şekil 5).



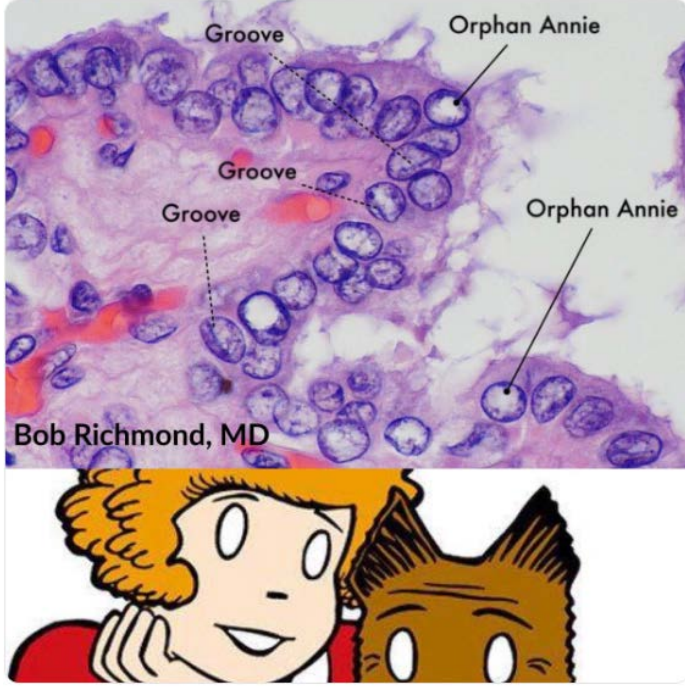
**Şekil 5: Papiller Karsinomda Folikül Epitelyum Hücre Nükleusundaki 3 Boyutlu Rekonstruksiyon, İtranükleer İnküzyonlar (Kaynak: Papotti M, Confocal Microscope Analysis And Tridimensional Reconstruction Of Papillary Thyroid Carcinoma Nuclei. Virchows Arch (2004) 444:353)**

Ultrastruktural olarak 1968'de Gray ve arkadaşları İNSİ'lerin sitoplazmik invajinasyon olduğunu düşünmüşlerdir. 1966'da Söderström İNSİ leri kötü boyanan dev nukleol olarak tariflemiştir. Bu bulguyu İİAB'de önemli bir malignite habercisi olarak öne sürmüştür. Daha sonra 1968'de Gray ve arkadaşları elektron mikroskopisinde İNSİ'lerin sitoplazmik inklüzyonlar olduğunu doğrulamıştır.

2005 yılında yapılan bir araştırmada İİA örneklerinde 200 tümör hücresinde 10 veya daha fazla İNSİ olan olgular tespit edilmiş ve 54 PTK olgusunun %88.9 unda İNSİ tespit edilmiştir. Hem 40'lık hem de 100'lük objektifde 200 adet tümör hücresi değerlendirildiğinde İNSİ'li ortalama hücre sayısı 100'lük incelemede 10.1 iken 40'lık incelemede 6.1 bulunmuştur. 100'lük incelemede İNSİ'li ortalama hücre sayısı 40'lık incelemeye göre belirgin yüksek idi. Bu çalışmada İNSİ'ler şekillerine göre değerlendirildiğinde % 85. 2'sinin yuvarlak diğerlerinin sırasıyla oval, damla, düzensiz, yarım daire, dikdörtgen, içsi ve bilobüle olduğu raporlanmıştır. Yine aynı çalışmada olguların % 27.8'inde İNSİ ve nukleer çentiklerin bir hücrede birlikte bulunduğu görülmüştür (Das DK ve ark, 2005).

#### **2.3.3.4. Berrak Nükleus**

Neoplastik tiroid hücrelerinin kromatini değişime uğramış ve normal folikül hücrelerine göre sıklıkla daha solgun ve daha granüler (tozsuz) bir hal almıştır. Kromatin değişiklikleri birçok farklı tiroid neoplazmında görülür ve bunlar nispeten nonspesifiktir, ancak papiller karsinomda kromatin yapısı periferal yığılmaya eğilimlidir. Bunun sonucunda nükleus merkezinde 'buzlu cam' görüntüsü oluşur (Hapke 1979) veya bu bulgu baskın olduğunda nükleus berrak görünür. Kromatin nükleus kenarına itilir ve merkezdeki berraklaşma çekirdeğin kalın dış hatlarıyla beraber çizgi film karakteri olan Orphan Annie'nin büyük oval gözlerini andırır, bundan dolayı 'orphan annie gözü nükleus' adını alır (Resim 1). Bu bulgu formalin ile fiske edilmiş dokularda görülen bir fiksasyon artefaktıdır (Rupp 1989) ve genellikle frozen kesitlerde belirgin değildir. Berrak nükleusların ortaya çıkması, fiksasyon şartlarına göre değişkenlik gösterir ve papiller karsinom dışındaki lezyonlarda da bildirilmiştir (Naganuma 200). Berrak nükleuslar, papiller karsinomlarda uygulanan rutin ince iğne aspirasyon materyallerinde görülmez. Ancak eğer yaymalar önce havada kurutulup sonra rehidrate edilip ardından modifiye Pap boyası ile boyanırsa berrak nükleusun ince iğne aspirasyon örneklerinin direkt yaymasında da oluşabileceği bildirilmiştir (Yang 1997).



**Resim 1: Orphan Annie Gözü Nükleus**

#### **2.3.3.5. Nükleoller**

Tiroid neoplazmlarında nükleoller, normal folikül epiteline nazaran daha belirgindir. Nükleoller, vücudun başka bir yerinde görülen adenokarsinomlardaki nükleol boyutu ve yoğunluğuna ulaşmazlar, ancak bunun yerine görülen hücre membranına yakın yerleşmiş, 1-3 arası mikronükleol görülür. Nükleollerin genel bir özelliği, nükleolü çevreleyen kromatinin berraklaşması ile bir boşluk içine yerleşmiş nükleol görüntüsü veren 'çıplak nükleol' oluşumudur.

#### **2.3.3.6. Papiller Karsinomda Görülen Diğer Özellikler**

**Psammom cisimcikleri:** Psammom cisimcikleri, kalsifiye, hematoksifilik, konsantrik tabakalanma gösteren küresel cisimlerdir. Psammom cisimcikleri sık olarak birbirleriyle kaynaşıp bütünleşerek daha büyük bir kitle oluştururlar ve bu sebeple sferik formlarını kaybederler. Psammom cisimcikleri, klasik papiller karsinomlarında % 40-50 oranında karşılaşılan, hem tümör içinde hem de çevresindeki tümörsüz tiroid dokusunda görülen oluşumlardır. Aksine diğer papiller karsinom varyantlarında belirgin olarak seyrekler. Psammom cisimcikleri tek başlarına papiller karsinom için diagnostik değildirler. Ancak gerçek psammom cisimciklerinin bulunması halinde neoplazi varlığından şüphelenilmeli ve papiller karsinomun nükleer değişiklikleri açısından dikkatli

inceleme yapılmalıdır. Yoğun kolloid, amiloid, kollojenöz yapılar, yabancı cisimler ve distrofik kalsifikasyon psammom cisimciklerini taklit edebilirler. Bu taklitler, psammom cisimciklerini karakterize eden konsantrik tabakalardan yoksun olmaları nedeni ile ayırt edilebilirler.

Psammom cisimciklerinin patogenezi tartışmalıdır. Geçmişte, psammom cisimciklerinin oluşumu vasküler tromboz nedeniyle papillanın bazal laminasının kalınlaşmasına veya tümör hücre nekroz ve kalsifikasyonuna ya da lenfatik içi tümör trombüsünün nekroz ve kalsifikasyonuna bağlanırdı (Johanessen 1980). Ancak bu teoriler hem psammom cisimciklerinin papiller yapıya sahip olmayan tümörlerde (meningiom gibi) izlenmesini, hem de intrasitoplazmik psammom cisimciklerinin oluşumunu izah edemez. Bundan dolayı hyalen stromal yapıların kalsifikasyonu veya seröz tümörler için öne sürülen nano birleşik bakterilerin bir nidus gibi psammom cisimciklerinin oluşumunda rol oynadığını savunan alternatif teoriler öne sürülmüştür (Hudelist 2004).

**Kolloid:** Kolloidin azalması, papiller karsinomda sık görülen bir durumdur. Papiller karsinomda kolloid bulunduğunda dikkate değer özellikler taşır. Histolojik değerlendirmede, kolloid genelde normal tiroide göre daha koyu boyanır ve çoğu zaman düzensiz foliküllerdeki kolloidde periferik taraklanma izlenebilir. Sitolojik olarak, 'sakızlı kolloid' diye nitelenen papiller karsinomdaki kolloid, normale göre daha yoğun ve yapışkandır. Ancak bu değişiklikler diagnostik değildir.

**Multinükleer dev hücreler:** Makrofajlardan köken alan multinükleer dev hücreler papiller karsinomda bazen görülür ve bunlar sıklıkla papillalar arasında dağınık halde izlenir. Papiller karsinomun aspirasyonunda bu multinükleer dev hücreler görülebilir (Kini 1980). Bu hücrelerin görünümü, granulomatöz tiroidit ve benzeri başka durumlarda görülen multinükleer dev hücrelerin görünümü ile aynıdır. Multinükleer dev hücrelerin bulunması papiller karsinom için tanısız olmamakla birlikte bu hücrelerin varlığı papiller karsinom olasılığını akla getirmelidir.

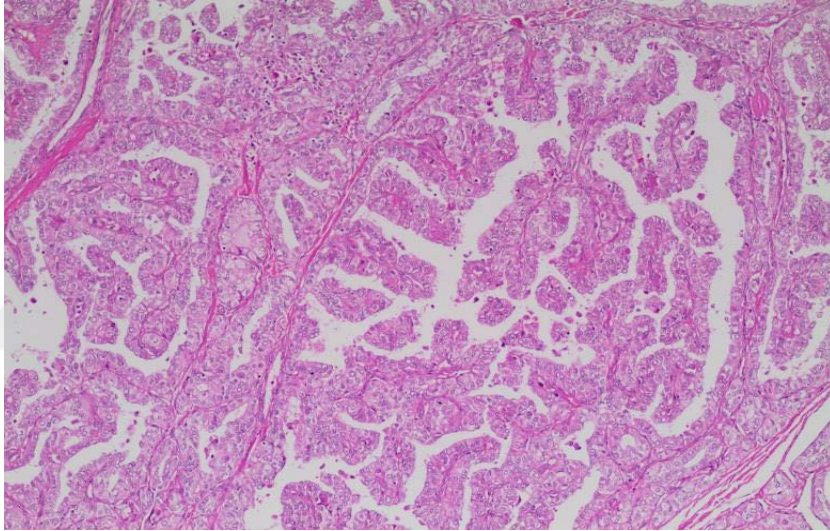
**İltihabi infiltrasyon:** Papiller karsinomda lezyon içinde veya lezyonu çevreleyen tiroid parankiminde inflamatuvar infiltrasyonlar nispeten sık olarak görülür (Schröder 1988). Bazıları bu iltihabi infiltrasyonların, bu tip tiroid karsinomlarının yavaş seyirinden sorumlu olan konak-tümör immün etkileşimini ifade ettiğini ileri sürmektedir (Schröder 1988). Papiller karsinom ile kronik lenfositik tiroidit arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur ancak immün yanıt bu ilişkinin varlığına kanıt olabilir.

### **2.3.4. Histopatolojik Varyantlar**

#### **2.3.4.1. Klasik Varyant**

Papiller karsinom, dallanan fibrovasküler bir sap etrafında dizelenen tek veya çok sıralı küboidal epitel hücrelerinden oluşur. Tümör hücre nükleusları berrak görünümde olup yer yer sitoplazmanın nükleusun içine kıvrılması sonucu psödoinklüzyonlar ve yarıklanmalar görülebilir. Tümör içinde “Psammom cisimciği” denilen konsantrik kalsifiye yapılar görülebilir. Lenfatik invazyon sıklıkla eşlik ederken, vasküler invazyon beklenmez (Falvo ve ark 2005, Gardner ve ark 2000).

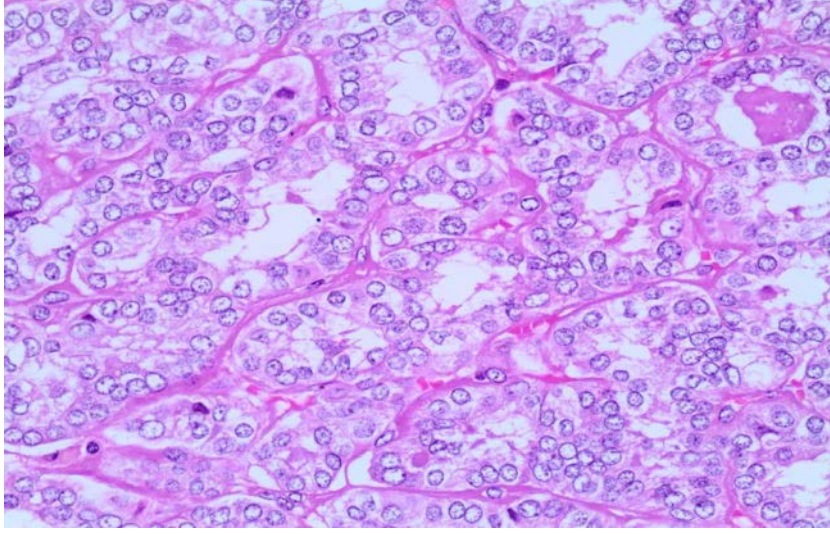
**Resim 2: PTK, Klasik Varyant, Hematoksilen-Eozin**



#### **2.3.4.2. Foliküler Varyant**

Foliküler varyant tümörler sıklıkla enkapsüledir. Klasik nükleer özelliklere sahip, ancak gerçek papilla yapısı oluşturmayan tümörlerdir. Bazal membran üzerinde gelişigüzel dizelenen ve polarite kaybı içeren hücrelerin oluşturduğu foliküler mimari, baskın büyüme paternidir. Foliküler varyantın, diğer varyantlara göre daha az lenf nodu metastazı ve daha yüksek oranda RAS mutasyonları gösterdiği bilinmektedir (Zhu ve ark 2003).

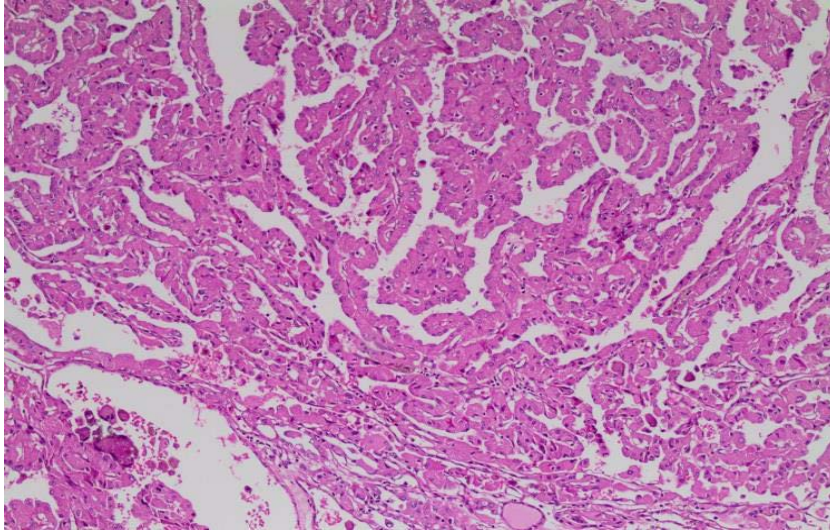
**Resim 3: PTK, Foliküler Varyant, Hematoksilen-Eozin**



#### **2.3.4.3. Onkositik Varyant**

Onkositik varyantta predominant büyüme paterni papiller olmakla birlikte, foliküler ve solid patern de görülebilir. Hücre sınırları belirsiz, sitoplazma granüler-opak ve eozinofilik özelliktedir. Klasik papiller karsinom nükleus özellikleri bu varyantta da geçerlidir (Nikiforov 2009).

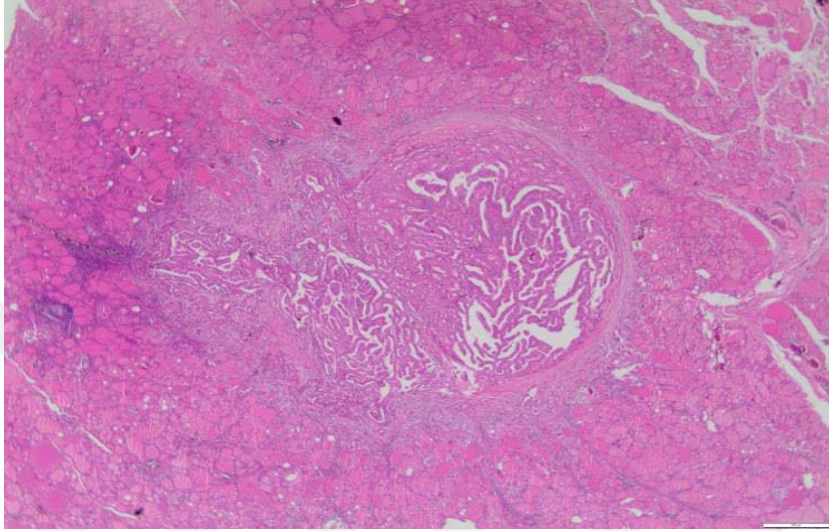
**Resim 4: PTK, Onkositik Varyant, Hematoksilen-Eozin**



#### 2.3.4.4. Papiller Mikrokarsinom

Çapı 1 cm'den küçük olan papiller karsinomlar, "papiller mikrokarsinom" olarak adlandırılır. Genellikle papiller ve/veya foliküler yapılar oluşturur. Çevre tiroid parankiminden keskin sınırla ayrılır (Nikiforov ve ark 2012).

**Resim 5: PTK, Mikrokarsinom, Hematoksilen-Eozin**



#### 2.3.4.5. Makrofoliküler Varyant

Tümörü oluşturan foliküllerin 200 µm'den büyük olması ile karakterizedir. Makrofoliküller tümör alanının yarısından fazlasını oluşturur. Arada daha küçük çaplı foliküller gözlenebilir. Folikülleri döşeyen hücreler karakteristik PTK nükleus özelliklerine sahiptir, ancak bu özellik fokal olarak da izlenebilir. Bu tümörler sıklıkla enkapsüledir (Nikiforov ve ark 2009).

#### 2.3.4.6. Berrak Hücreli (Clear Cell) Varyant

Tümörün yarısından daha fazlasını papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahip berrak hücreler meydana getirir. Papiller karsinomun nadir bir varyantıdır. Papiller, foliküler veya solid büyüme paternleri izlenebilir. Bazı tümörlerde berrak hücrelere onkositik hücreler eşlik edebilir. İntra ve ekstrasellüler mürin birikimi bazen gözlenebilir (Nikiforov ve ark 2009).

#### **2.3.4.7. Diffüz Sklerozan Varyant**

Bir veya her iki tiroid lobunun tümör ile diffüz tutulumu ile karakterize olup tipik olarak çocuklar ve genç kadınlarda izlenir. PTK' ların yaklaşık % 2' sini oluşturur. Mikroskobik olarak tiroidin tümör ile diffüz tutulumu, dens sklerotik fibrozis, yoğun lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammom cisimciği izlenir. Yaygın skuamöz metaplazi alanları görülür (Nikiforov ve ark 2009).

#### **2.3.4.8. Tall Cell Varyant**

Eninin en az 3 katı boya sahip olan uzun kolumnar hücreler tümörün en az %50'sini oluşturur. PTK'nın klasik özellikleri olan nükleer yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar izlenir. Hücre sınırları belirgin olup geniş yoğun eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Uzamış foliküller, ince fibrovasküler kor ve dallanmalar gösteren sıkıca bir arada duran papillaların varlığı, trabeküler patern izlenimi verir (Nikiforov ve ark 2009)

#### **2.3.4.9. Kolumnar Hücreli Varyant**

Nükleer stratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerin yaygın olarak izlendiği bu varyant oldukça nadir görülür. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır, subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. PTK' ya ait nükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. Tümörde papiller, foliküler, solid veya kribriform büyüme paterni veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. Nadiren psammom cisimcikleri ile içsi hücreli büyüme alanları ve skuamöz metaplazi odakları saptanabilir (LiVolsi 2011).

#### **2.3.4.10. Solid Varyant**

Gençlerde, özellikle de iyonize radyasyona maruz kalan çocuklarda sık olarak görülür. Tüm PTK'ların %1-3' ü kadardır. Yarısından fazlası ya da tama yakını solid, trabeküler veya yuvalanmalar şeklinde büyüme paterni gösteren tümörlerdir. Solid patern en sık izlenen büyüme paterni olup, fibröz stroma ile ayrılan tabakalar ve yuvalanmalar oluşturan hücrelerden meydana gelir. Trabeküler paternde anastomozlaşan tümör bantları izlenir. Yuvalanmalar ile karakterize paternde ise fibrovasküler stroma ile çevrelenmiş belirgin sınırlı tümör adaları mevcuttur (Nikiforov ve ark 2009).

#### **2.3.4.11. Kribriform Karsinom**

İçsi hücrelerden oluşan girdapsı yapılar veya morulalar oluşturan kribriform, trabeküler, solid, papiller ve foliküler büyüme paternleri gösteren bu tümörde multipl iyi

sınırlı veya enkapsüle tümör nodülleri izlenir. Belirgin kribriform büyüme paterni ve morulalar bu tümörün en dikkat çeken özellikleridir. Mikrofoliküler yapılar izlenebilir ancak lümenlerinde kolloid nadiren mevcuttur (Nikiforov ve ark 2009).

#### **2.3.4.12. Fasiitis Benzeri Stroma İçeren Papiller Karsinoma**

Bol miktarda sellüler stroma içeren bu varyant nodüler fasiitisi andıran özellikler gösterir. PTK alanları çevresindeki stromada iğsi hücrelerden oluşan fasiküller izlenir. Miksoid matriks ve dens keloid benzeri kollajen de stromada dikkati çekebilir. Mitotik figürlerin nadir olduğu monoton görünümdeki stromal hücreler ince kromatinlidir ve küçük nükleoller içerir (Nikiforov ve ark 2009).

#### **2.3.5. Evreleme ve Prognostik Faktörler**

Genel kabul gören bir evreleme sistemi olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılanı TNM (Tümör-Lenf nodu- Metastaz) sınıflamasıdır. TNM evrelemesi International Union Against Cancer (IUAC) tarafından tanıtılmış, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından desteklenmiştir (Carling 2005).

TNM sınıflaması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Tüm evrelendirmelerde 10 yıllık sağkalım oranları Evre I için %95, Evre II için %50-95, Evre III için %15-50 ve Evre IV için %15'dir (<http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>).

##### **2.3.5.1. Patolojik Evreleme (pTNM)**

Primer tümör (pT):

❖ Papiller, Foliküler, Az diferansiye, Hurtle hücreli ve Anaplastik Tiroid Karsinomları için:

- pTX: Değerlendirilemiyor
- pT0: Primer tümör bulgusu yok
- pT1: Tümör boyutu 2 cm veya daha az, tiroidle sınırlı
- pT1a: Tümör, tiroidle sınırlı en büyük boyutta 1 cm veya daha az
- pT1b: Tümör boyutu 1 cm'den fazla 2 cm'den azdır, tiroidle sınırlıdır.
- pT2: Tümör 2 cm'den büyük 4 cm'den küçüktür, tiroid ile sınırlıdır.
- pT3: Tümör boyutu 4 cm'den daha fazla, tiroid ile sınırlı veya yalnızca strep kasları invaze eden ekstratroidal yayılım mevcut
- pT3a: Tümör boyutu 4 cm'den daha fazla, tiroid ile sınırlı

- pT3b: Tümör herhangi bir büyüklükte, strep kaslara (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar) invazyon göstermekte

- pT4: Strep kaslar haricinde gros ekstratiroidal yayılım mevcut

- pT4a: Tümör herhangi bir boyuttadır, deri altı yumuşak dokular, larenks, trakea, özofagus veya laringeal sinire invazedir.

- pT4b: Tümör prevertebral fasyayı veya karotid arteri veya mediastinal damarları invaze eder.

❖ Medüller Tiroid Karsinomları için:

- pT0: Primer tümör bulgusu yok

- pT1: Tümör boyutu 2 cm veya daha az, tiroidle sınırlı

- pT1a: Tümör, tiroidle sınırlı en büyük boyutta 1 cm veya daha az

- pT1b: Tümör boyutu 1 cm'den fazla 2 cm'den azdır, tiroidle sınırlıdır.

- pT2: Tümör boyutu 2 cm'den büyük 4 cm'den küçüktür, tiroid ile sınırlıdır.

- pT3: Tümör >4 cm boyutta ve/veya ekstratiroidal yayılım mevcuttur.

- pT3a: Tümör >4 cm boyutta ve tiroid ile sınırlıdır.

- pT3b: Tümör herhangi bir büyüklükte ve makroskopik olarak ekstratiroidal yayılım mevcut (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar)

- pT4: İleri hastalık

- pT4a: Orta gelişmiş hastalık; deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, boynun yakın dokularına uzantı gösteren herhangi bir boyuttaki tümör

- pT4b: Çok ileri hastalık; omurgaya veya yakınlardaki büyük kan damarlarına doğru uzanım gösteren herhangi bir büyüklükteki tümör, prevertebral fasyayı işgal eden veya karotid arteri veya mediastinal damarları kaplayan ekstratiroidal yayılım mevcut.

Bölgesel Lenf Nodu (pN):

- pNX: Değerlendirilemiyor

- pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

- pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı

- pN1a: Level VI ve Level VII lenf nodlarına metastaz mevcut

- pN1b: Unilateral, bilateral veya kontralateral boyun lenf nodlarına veya retrofaringeal lenf nodlarına metastaz mevcut

Uzak Metastaz (pM):

- pMX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- pM0: Uzak metastaz yok
- pM1: Uzak metastaz var



**Tablo 3: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde TNM Sınıflaması (AJCC-2017)**

55 YAŞ ALTI	EVRE I	Herhangi T	Herhangi N	M0
	EVRE II	Herhangi T	Herhangi N	M1
55 YAŞ ÜSTÜ	EVRE I	T1	N0/NX	M0
		T2	N0/NX	M0
	EVRE II	T1	N1	M0
		T2	N1	M0
		T3a/T3b	Herhangi N	M0
	EVRE III	T4a	Herhangi N	M0
	EVRE IVA	T4b	Herhangi N	M0
	EVRE IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Medüller Tiroid Karsinomlarında TNM Sınıflaması (AJCC-2017)**

EVRE I	T1	N0	M0
EVRE II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
EVRE III	T1-3	N1a	M0
EVRE IVA	T4a	Herhangi N	M0
	T1-3	N1b	M0
EVRE IVB	T4b	Herhangi N	M0
EVRE IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Anaplastik Tiroid Karsinomlarında TNM sınıflaması (AJCC-2017)**

EVRE IVA	T1-3a	N0/NX	M0
EVRE IVB	T1-3a	N1	M0
	T3b	Herhangi N	M0
	T4	Herhangi N	M0
EVRE IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

### 2.3.5.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognoz

PTK'lar mükemmel bir prognoza sahiptir. 5 yıllık sağkalım % 96, 10 yıllık sağkalım %93, 20 yıllık sağkalım % 90'ın üzerindedir (Rosai 2017). Geniş serilerde PTK'larda tüm mortalite oranları %1-6.5 tir (Rosai 2017).

Prognoz hastalığın klinik yayılımından etkilenmektedir: Evre I hastalık için 10 yıllık sağkalım süresi %95, Evre IV hastalık için % 15'tir. PTK'la ilişkili bağımsız risk faktörleri; tanı anında hasta yaşı (40-45 yaş üstü hastalarda mortalite oranı yüksektir), tümör boyutu (3-4'cm den büyük tümörlerde artmış ölüm riski mevcuttur), tümör evresi ve uzak metastazdır. Ekstratiroidal yayılım da kötü bir prognostik faktördür.

Bağımsız olmayan kötü prognostik faktörler erkek cinsiyet, nodal metastaz, inkomplet cerrahi eksizyon, histolojik alt tiptir (kolumnar hücre, tall cell, hobnail cell, solid veya insuler büyüme paterni).

PTK'lar için risk değerlendirmesi sağlayan çeşitli prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Rosai 2017);

AMES; hasta yaşı, uzak metastaz, yayılım ve primer tümör boyutu

AGES; hasta yaşı, histolojik grade, yayılım ve primer tümör boyutu

MACIS; uzak metastaz, hasta yaşı, rezeksiyonun yeterliliği, lokal invazyon ve primer tümör boyutu

### **2.3.5.3. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Faktörler**

**1. Yaş:** Yaş, en önemli prognostik faktördür. PTK, 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyrederek. Nüks ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nüks oranı çok daha yüksektir. Diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde nüks izlenir (Mazzaferrri 1994, Gilliland 1997). Adelosanlar ve çocuklarda tümör nüksü çok daha siktir ancak mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir.

**2. Cinsiyet:** Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır. Kadınların erkeklere göre daha iyi prognoza sahip oldukları söylenmesine rağmen çoğu seride belirgin farklılık görülmemiştir (Rosai 2018).

**3. Otoimmün hastalık ile beraberliğin olması:** Bir çalışma dışında, Graves hastalığı ile birlikte olan ya da olmayan PTK'larının tedaviye cevap ya da mortalite açısından farkları saptanmamıştır (Belfiore ve ark 1990). İtalyadan Pacini ve arkadaşlarının çalışmasında PTK'li hastaların %23'ünde tiroid otoantikörleri saptanmıştır. Antikörleri pozitif ve negatif gruplar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (Pacini ve ark 1988).

**4. Ekstratiroidal yayılım:** Bu özellik prognozu belirgin olarak kötü yönde etkilemektedir. Makroskopik olarak tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (Rosai 2018). Çevre doku infiltrasyonu olmadan tiroid kapsülüne sınırlı invazyon da olumsuz prognoza sahiptir. PTK'ların az bir kısmı tiroid bezi kenarı boyunca invazyon gösterir ve çevreleyen dokuların içine doğru büyür. Nüks oranı böyle tümörlerde iki kat artar. Ayrıca uzak metastaz ve mortalite riski de artmıştır.

**5. Histopatolojik özellikler:** FK'lar (çevre dokulara ve damarlara invazyonları ile tanı konulur) ve Hurtle hücreli (HH), insular ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte. PTK'larının %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve foliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. FK'lar kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Çoğu FK vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir ve uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir (Rosai 2018).

**6. Radyasyon öyküsü:** Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (Rosai 2018).

**7. Tümör çapı:** Tiroid karsinomlarında tümör çapı ile mortalite ve nüks arasında lineer bir ilişki vardır. Tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (Hay 1990). Tümör çapı 1,5 cm'den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. 30 yıllık kanser spesifik mortalite 1,5 cm altındaki tümörlerde % 0.4 iken 1,5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (Gilliland ve ark 1997). Pellegriti ve ark ise 1,5'cm den küçük PTK'lu 299 olguyu incelemişler; %30'unun multifokal olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve %3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümör agresifliğinin de arttığını saptamışlar.

**8. Kapsül ve sınırlar:** Enkapsüle veya ekspansif sınırları olan tümörler, diğerlerine göre daha iyi seyirli dirler (Rosai 2018).

**9. Multisentrisite:** Birden fazla tümör odağı içeren olgularda, metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (Rosai 2018). Multifokalite; anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (Kato ve ark 1992).

**10. Lenf nodu metastazı:** PTK'nda nodal metastazın prognostik önemi, diğer organların lenf nodu metastazı ile karşılaştırıldığında sınırlıdır. Lenf nodu metastazları mortaliteyi artırmakla birlikte tümör nüksüne de sebep olan önemli bir prognostik risk faktörüdür (Rosai 2017). Metastatik lenf nodlarının çapı ve sayısı önemli iken ektranodal tümör ekstansiyonu yüksek uzak metastaz olasılığı ve kötü prognozun bir belirleyicisi olabilir (Rosai 2018). Servikal lenf nodu yayılımı açısından yapılan bir çalışmada

hastaların %15'inde mortalite izlenirken lenf nodu tutulumu olmayanlarda mortalite izlenmemiştir (Seller ve ark 1992). Başka bir çalışmada servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan FK'lu ve PTK'lu hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek 30 yıllık kanser spesifik mortaliteye sahip bulunmuştur (Mazzaferri 1994).

**11. Uzak metastaz:** Önemli derecede mortalite artışı ile birlikte. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır (Baloch 2004). Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I-131 tutulumu prognostik öneme sahiptir (Ruegemer 1988). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vücut taramasında diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I-131 tutan metastazlarda sağkalım oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olanlar, direk grafide görünenler, I-131 tutmayanlarda ise prognoz kötüdür (Ruegemer ve ark 1988, Schlumberger ve ark 1995).

**12. Az diferansiye, skuamöz veya anaplastik alanlar:** Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (Rosai 2018).

**13. Grade:** PTK için tümör grade'i hem tek değişkenli (univariate) hem de çok değişkenli (multivariate) analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bu parametre, bizce hak ettiği değeri görmeyen, prognozla açık bir ilişkisi olan bir parametredir (Rosai 2018). Ancak gerçek potansiyeline ulaşması için kriterlerinin (nekroz, mitotik aktivite vb.) net olarak belirlenmesi ve standardize edilmesi gereklidir.

**14. TERT promotor mutasyonu:** Kötü prognozla ilişkilidir ve BRAFp.V600E mutasyonu ile birlikte olduğu olgularda daha agresif bir seyir gösterirler (Rosai 2018).

**15. BRAFp.V600E:** Bu mutasyonun prognostik önemi tartışmalıdır. Çeşitli çalışmalar p.V600E mutasyonunun kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu bulmuştur. BRAFp.V600E, ekstrasitrioidal yayılım ve artmış rekürrens riski ile ilişkilidir (Rosai 2018).

**16. Onkogenler:** Tiroide spesifik olmayan p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, RAS geni nokta mutasyonları, p21 proteininin aşırı ekspresyonu ve C-myc ekspresyonu ve tiroide spesifik diferansiyasyon genlerinin (TSH reseptör, tiroglobulin ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri gibi) ekspresyon kaybı kötü prognoz ile birlikte dir.

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

**18. Tiroid rezidüsünün I131 ile ablasyonu:** Postoperatif olgularda I131 rezidü ablasyonu uygulanırsa hastalığa spesifik mortalite ve nüksün azaldığı gösterilmiştir. Fakat veriler yüksek riskli hasta grubundan elde edilmiştir (Özduman ve Güllü 2006).

**2.3.5.4. Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler:** Papilla ve folikül yapılarının oranı, fibrozisin mevcut olması veya yaygınlığı, skuamöz metaplazi ve psammom cisimlerinin varlığının prognozla ilişkisi mevcut değildir (Rosai 2018).

### **2.3.6. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler**

İHK incelemeler, tiroid lezyonlarının histopatolojik tanısında, özellikle ayırıcı tanı güçlüğü yaratan foliküler paternli lezyonlarda, yardımcı yöntem olarak yaygın kullanım alanına sahiptir (Fischer 2008, Ma 2014). En sık kullanılan belirteçler CK19, HBME-1, Gal-3 ve CD56'dır. Yapılan pek çok çalışmada çok farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerine sahip olduğu bildirilen bu belirteçlerin birlikte kullanılması durumunda, PTK ve varyantlarında %90'a varan tanısal doğruluk oranına ulaşıldığı ileri sürülmektedir (Barut ve ark 2010, Cheung ve ark 2001). Pozitif boyanma tanıda destekleyici olmakla birlikte hiçbir belirtecin %100 duyarlılık ve seçiciliğe sahip olmadığı göz önüne alındığında negatif sonuçlar tanıyı ekarte ettirmemektedir (Fischer 2008, Cheung ve ark 2001).

## **SİTOKERATİN-19 (CK19)**

CK19, heterojen bir grup olan indermediyer filaman proteinlerinden sitokeratin ailesinin düşük molekül ağırlıklı bir üyesidir (Barut ve ark 2010, Isic ve ark 2013). Epitelyal hücrelerin yapısal sağlamlığından sorumludur. Tiroid bezinin malignitelerinde farklı keratin tipleri ile belirli oranlarda boyanma elde edilmiş olsa da CK19 tiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan keratindir (Fischer 2008, Isic ve ark 2013).

Normal tiroid folikül epitel hücreleri genellikle CK19 ile boyanmaz (Fischer 2008). PTK'da güçlü ve diffüz sitoplazmik boyanma paterni izlense de fokal boyanmalar, özellikle tipik nükleer özelliklerin belli alanlara sınırlı olduğu tümörlerde tanıyı ekarte ettirmez. Çeşitli çalışmalarda PTK olgularının %80-100'ünde CK19 ile boyanma tespit edilmiştir (Fischer 2008, Cheung ve ark 2011). Duyarlılık ve seçicilik oranları değişkenlik göstermekle birlikte sırasıyla yaklaşık %76-87 ve %79-97 olarak bildirilmektedir (De Matos ve ark 2012).

CK19, PTK dışında nodüllerin komşuluğundaki basıya uğramış tiroid parankiminde, lenfositik ve granüloamatöz tiroiditlerde, Hashimoto tiroiditinde, özellikle daha önceki İİAB işlemine bağlı dejenerasyon alanları gibi non-neoplastik süreçler yanı sıra FK'larda ve FA'larda daha fokal ve zayıf nitelikte olmakla birlikte pozitiflik gösterebilir (De Matos ve ark 2012). Yine hyalinize trabeküler adenomlarda %50-100 ve TMK'larda %69 oranında fokal boyanmaların olduğu bildirilmiştir (Fischer ve Asa 2008).

## **HECTOR BATTİFORA MESOTHELİAL-1 (HBME-1)**

HBME-1, orijinal olarak mezotelyal hücre yüzeyindeki mikrovilluslara karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (Fischer ve Asa 2008). Daha sonraları tiroidin folikül epitel hücresi kökenli malignitelerinde, özellikle de PTK'da duyarlılığı ve seçiciliği yüksek bir belirteç olduğu çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (Dencic ve ark 2015).

HBME-1'in PTK'da beklenen boyanma paterni sitoplazmik ve/veya hücrenin apikalinde membranöz boyanmadır (Ma ve ark 2014). PTK ve varyantlarında ortalama %88 oranında (%50-100) diffüz pozitiflik bildirilmiştir (Fisher ve Asa 2008). Duyarlılık ve seçicilik oranları sırasıyla %83-100 ve %77-98 olarak değerlendirilmiştir (Nechifor-Boila ve ark 2013).

CK19 pozitifliği saptanan non-neoplastik lezyonlarda ve benign tümörlerde HBME-1 ile boyanma ya hiç görülmemiş ya da çok az olguda fokal, zayıf boyanma

izlenmiştir. Foliküler adenomlarda % 0-27, adenomatöz nodüllerde %3-12, foliküler karsinomlarda %50-100, az diferansiye karsinomlarda %67-91 ve anaplastik karsinomlarda %0-50 oranlarında boyanma bildirilmiştir (Fischer ve Asa 2008).

### **GALEKTİN-3 (GAL-3)**

Gal-3, 31 kd molekül ağırlığında, non-integrin  $\beta$ -galaktozid-binding-lectin ailesinin bir üyesidir (Barut ve ark 2010, Ma ve ark 2014, Abd-El Raouf ve ark 2014 ). CEA, immunglobulin E, laminin ve diğer münslere afinitesi vardır. İnsanda makrofajlardan, nötrofillerden, mast hücrelerinden ve langerhans hücrelerinden salgılanır (Fischer ve Asa 2008). Kolorektal ve meme kanserlerinde down-regülasyona uğrarken tiroid malignitelerinde aşırı üretimi söz konusudur (Fisher ve Asa 2008).

PTK olgularının çoğunda, güçlü diffüz sitoplazmik boyanma gösterdiği belirtilse de (Rossi ve ark 2006), bazı çalışmalarda orta derecede ya da zayıf sitoplazmik boyanma gösterebileceği ileri sürülmektedir (Wu ve ark 2013). Duyarlılık ve seçicilik oranlarıyla ilgili çok farklı sonuçlar bildirilmiş olup oranların dağılımı sırasıyla %64-100 ile %36-100 aralığındadır (Barut ve ark 2010).

Tiroidin benign süreçlerinde Gal-3 ile boyanmalar izlendiğini ileri süren yayınlar yanısıra çok az boyanma olduğunu ya da hiç olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Isic ve ark 2013). Foliküler karsinom olgularının %65-100'ünde, medüller karsinomda ise %45-80 olguda Gal-3 boyanması görülmüştür (Fischer ve Asa 2008).

### **CD56**

CD56 nöral kökenli hücrelerde eksprese olan bir adhezyon molekülüdür ve ekspresyonunun tümör hücrelerinin migrasyon kapasitelerini etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle CD56 ekspresyon kaybının metastatik potansiyel ile korele olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu söylenmektedir (Alshenawy 2014).

CD56'nın normal tiroid folikül epitelinde, benign ve malign foliküler lezyonlarda ekspresyonu gözlenmekte iken, PTK'larda eksprese olmadığı bildirilmiştir (Alshenawy 2014). Bu nedenle CD56 PTK'ları diğer foliküler patolojilerden ayırmakta kullanılabilecek yardımcı bir belirteç olarak göz önünde bulundurulmalıdır (El Demellawy ve ark 2008).

### **3. GEREÇ YÖNTEM**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 13/09/2019 Tarih ve 2019/2040 Sayılı etik kurulu kararı ile yürütüldü.

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Bu tez çalışmasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan Ocak 2018- Ocak 2019 yılları arasında tiroid papiller karsinomu tanısı almış ve total tiroidektomi ile klinik ve radyolojik olarak metastaz düşünülerek beraberinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan olgular tespit edildi. Bu olgulardan parafin bloklarına ulaşılabilen uygun klasik tip papiller tiroid karsinomu tanılı 30 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalara ait cinsiyet, yaş, tümör çapı, odak sayısı ve fokalite bilgileri arşivde bulunan patoloji raporlarından elde edildi.

#### **3.2. Histopatolojik İnceleme**

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Olgular cinsiyet, yaş, çap, lateralite, fokalite, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, 50 BBA (büyük büyütme alanı) 'da mitoz ve intranükleer psödoinklüzyon sayısı, hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranları yönünden yeniden değerlendirildi.

Her nükleer özellik için 50 BBA değerlendirildi. 50 BBA değerlendirilirken sayım metodik olarak yapıldı; sayıma tümöral yapıya ait kesitin sol tarafından başlandı ve düz bir şekilde sağ, yukarı, sağ ve aşağı yönlerde dikkatlice hareket edildi. Sağa doğru her horizontal harekette minimum bir BBA kadar boşluk bırakılmasına özen gösterildi ki bir önceki alandaki hücrelerin bir sonraki alanda tekrar değerlendirmesinin önüne geçilmiş oldu. Her nükleer özellik için 50 BBA değerlendirilmesi işlemi 2 kere yapıldı.

Nükleer özelliklerden kalabalıklaşma ve berraklaşma değerlendirilirken her alanda bu özellikleri gösteren hücreler yüzde olarak belirlendi ve 50 BBA'nın ortalaması alındı. Elde edilen değerler 4 grade'e ayrıldı:

- 1; hücrelerin % 11' inden azı
- 2; hücrelerin % 11 -30 'u
- 3: hücrelerin %31 -50 'si
- 4; hücrelerin % 50'den fazlası

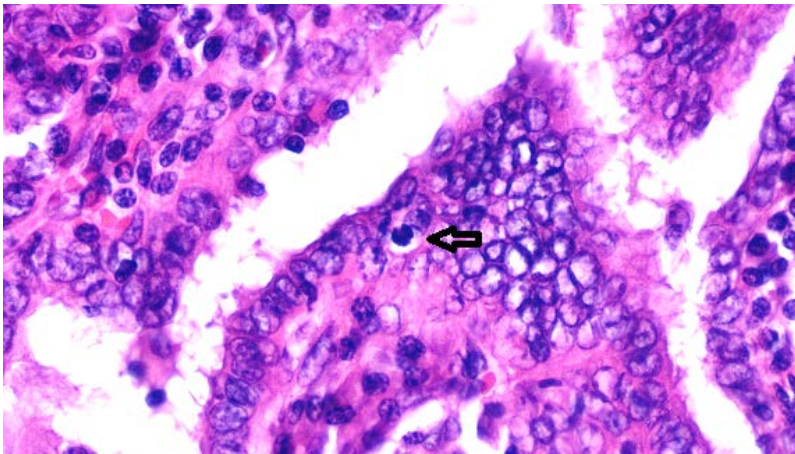
Mitoz sayısı ve intranükleer psödoinklüzyon sayısına 50 BBA'da adet olarak sayılarak ulaşıldı. Her nükleer özellik için yapılan sayım ve değerlendirme işlemi 2 kez yapıldı. Elde edilen değerlerden en yüksek olanı kayda geçildi.

Ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı var/ yok olarak değerlendirildi.

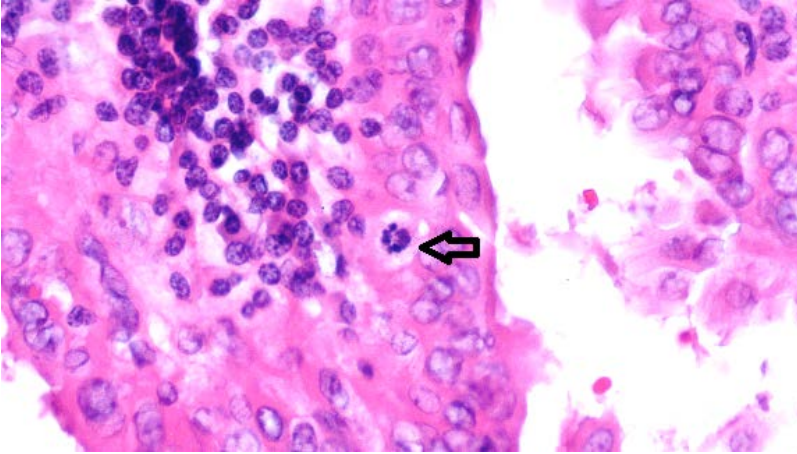
Olguların cinsiyet, yaş, çap, lateralite, fokalite, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı bilgileri arşivde bulunan patoloji raporlarından ve Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı preparatların yeniden değerlendirilmesi ile elde edildi.

Nükleer özellikler ve mitoz sayısına ilişkin verilerin, cinsiyet, yaş, çap, fokalite, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörler ile ilişkisi istatistiksel olarak belirlendi.

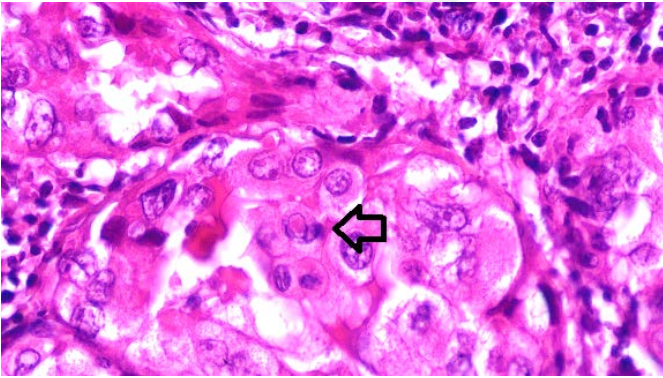
**Resim 6: Mitoz (HE, X40)**



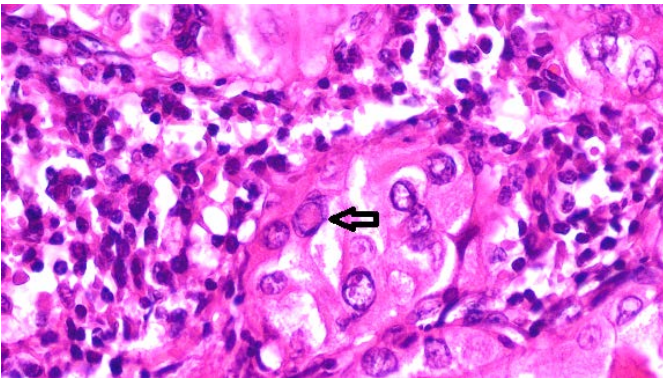
**Resim 7: Mitoz (HE, X40)**



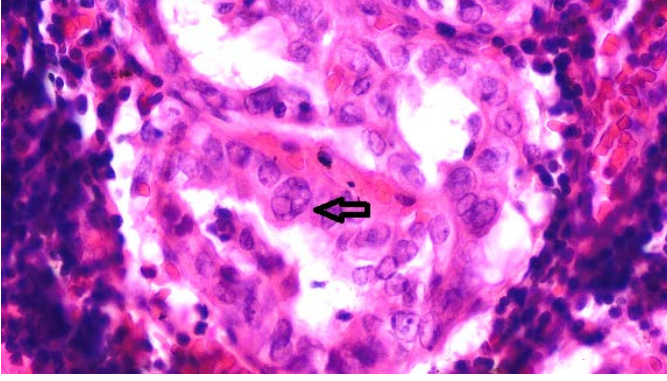
**Resim 8: İtranükleer Psödoinklüzyon (HE, X40)**



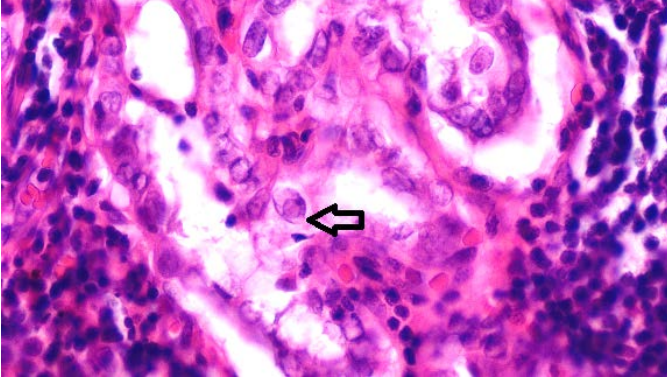
**Resim 9: İtranükleer Psödoinklüzyon (HE, X40)**



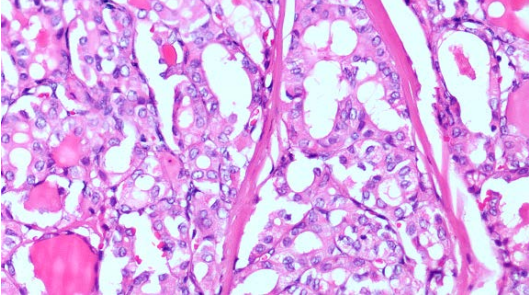
**Resim 10: İtranükleer Psödoinklüzyon (HE, X40)**



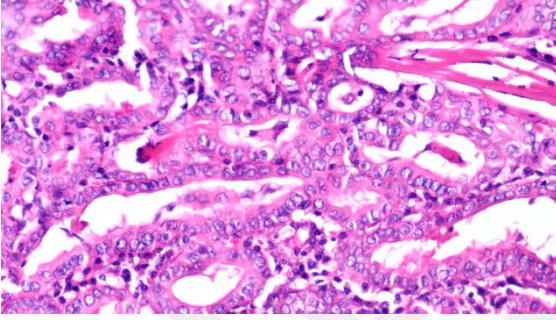
**Resim 11: İtranükleer Psödoinklüzyon (HE, X40)**



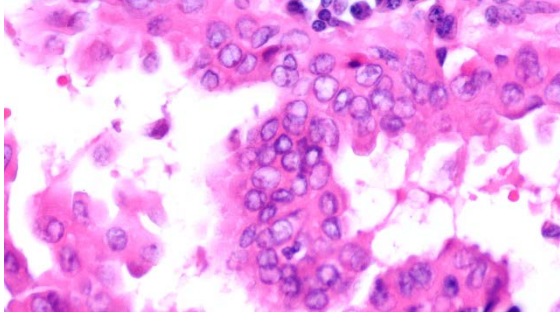
**Resim 12: Hücre nüvelerinde berraklaşma-Grade 1 (<%11) (HE, X40)**



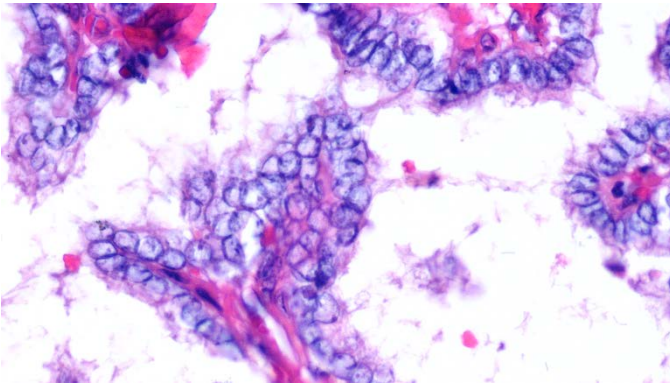
**Resim 13: Hücre nüvelerinde berraklaşma-Grade 2 (%11-30) (HE, X40)**



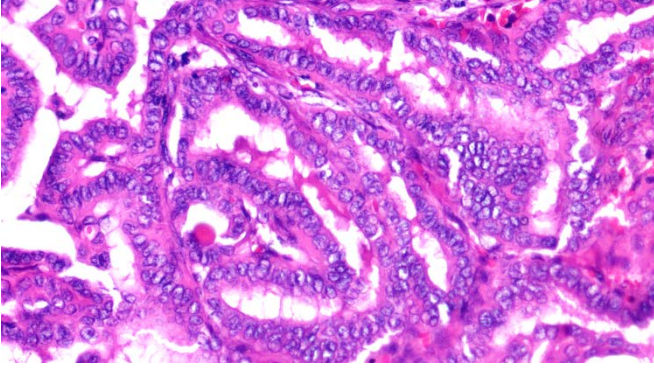
**Resim 14: Hücre nüvelerinde berraklaşma-Grade 3 (%11-50) (HE, X40)**



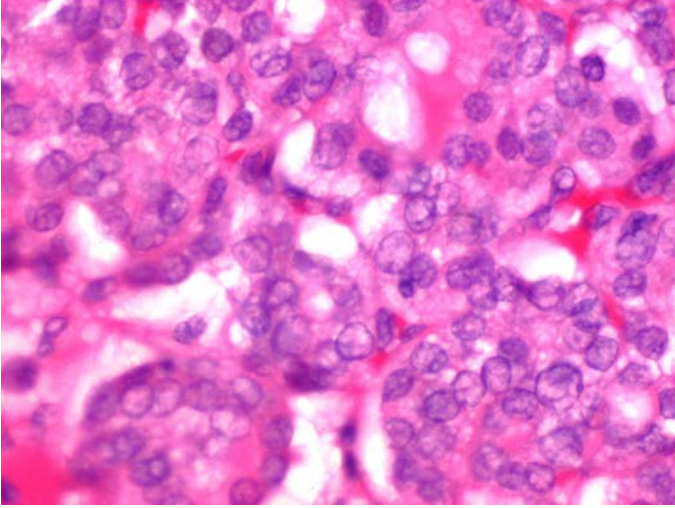
**Resim 15: Hücre nüvelerinde berraklaşma-Grade 4 (>%50) (HE, X40)**



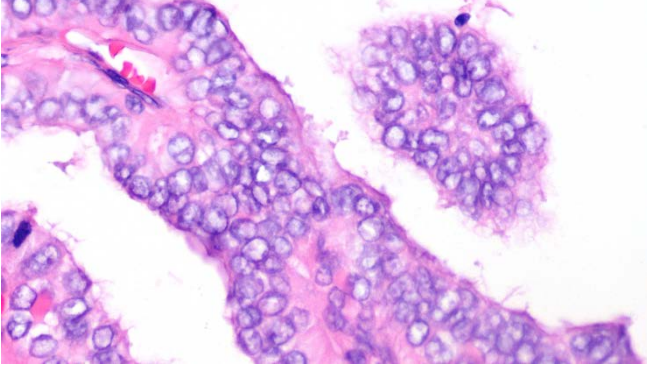
**Resim 16: Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma-Grade 1 (<%11) (HE, X40)**



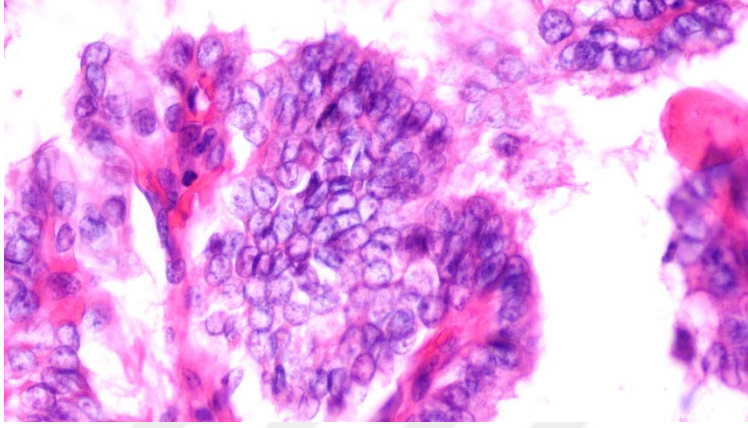
**Resim 17: Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma-Grade 2 (%11-30) (HE, X40)**



**Resim 18: Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma-Grade 3 (%11-50) (HE, X40)**



**Resim 19: Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma-Grade 4 (>%50) (HE, X40)**



### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlandı. Sayısal değişkenler için ortanca minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin birbirlerine göre durumlarını gösteren çapraz tablolar ve ilgili grafikler hazırlandı. Değişkenlere ait gözlem değerleri sıralı ve kesikli olduğundan parametrik olmayan istatistiksel analizler yardımıyla test edildi. Çoklu gruplara ait karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis Testi ile ikili grup karşılaştırmaları için Nonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Spearman korelasyon katsayısı (r) aşağıdaki skalaya göre değerlendirildi:

Korelasyon katsayısı (r):

0,00-0,20: Çok zayıf ilişki

0,20-0,39: Zayıf ilişki

0,40-0,69: Orta düzeyde ilişki

0,70-0,89: Kuvvetli ilişki

0,90-1,00: Çok kuvvetli ilişki

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel bulgular

Çalışmaya klasik tip tiroid papiller karsinomu tanısı almış 30 adet olgu dahil edildi. Olguların cinsiyetlere göre dağılımında 30 adet hastanın 28 (%93.3) adeti kadın iken 2 (%6.7) adeti erkekti. Ortalama tanı yaşı 49.13, ortanca tanı yaşı ise 47.50 olarak tespit edildi. Yaş aralığı 20-74 idi.

Tümör çapları 1 cm ile 4,7 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 1,95 cm olarak tespit edildi.

Tümör yerleşim yerleri 16 (%53.3) olguda sağ lob, 11 (%36.7) olguda sol lob, 3 (%10) olguda istmus idi.

**Tablo 4: Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı**

Tümör lateralitesi	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Sağ lob	16	%53.3
Sol lob	11	%36.7
İstmus	3	%10

Serimizde 14 olguda (%46.7) tek odakta tümör mevcuttu. Tümör 16 (%53.3) olguda ise multifokal olarak görülmekteydi.

**Tablo 5: Tümör Odak Sayı ve Yüzdesi**

Tümör fokalite	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Tek	14	%46.7
Multifokal	16	%53.3

Servikal lenf nodu metastazı 15 (%50) olguda mevcuttu. 15 (%50) olguda ise lenf nodu metastazı izlenmedi.

**Tablo 6: Servikal Lenf Nodu Metastazı**

Servikal lenf nodu metastazı	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Var	15	%50
Yok	15	%50

Ekstratiroidal yayılım 9 adet (%30) olguda mevcut iken 21 adet (% 70) olguda ekstratiroidal yayılım görülmedi.

**Tablo 7: Ekstratiroidal yayılım**

Ekstratiroidal yayılım	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Var	9	%30
Yok	21	%70

Ekstratiroidal yayılım olan 9 adet olgudan 4'ünde servikal lenf nodu metastazı mevcuttu.

#### **4.2. Histopatolojik Bulgular**

Olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı median değeri 1 (min;0-max;7), ortalama değeri 1.23 idi.

**Tablo 8: Mitoz Sayısı**

Mitoz sayısı	ortalama	ortanca	minimum	maksimum
	1.23	1	0	7

Olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısı median değeri 4 (min;0-max;12), ortalama değeri 4.37 idi.

**Tablo 9: İtranükleer Psödoinklüzyon Sayısı**

İtranükleer Psödoinklüzyon Sayısı	ortalama	ortanca	minimum	maksimum
	4.37	4	0	12

50 BBA'da hücre nüvelerinde berraklaşma oranı gruplandırıldığında olguların % 30 (n:9)'u grade 2, % 46.7 (n:14)'si grade 3, % 23.3 (n:7) 'ü grade 4 olarak tespit edildi.

**Tablo 10: Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranı**

Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranı	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	-	% 30 (n:9)	% 46.7 (n:14)	% 23.3 (n:7)

50 BBA’da hücre nüvelerinde kalabalıklaşma oranı gruplandırıldığında olguların % 16.7 (n:5)’si grade 1, % 53.3 (n:16)’sı grade 2, % 20 (n:6)’si grade 3, % 10 (n:3) ‘ü grade 4 olarak tespit edildi.

**Tablo 11: Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranı**

Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranı	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	% 16.7 (n:5)	% 53.3 (n:16)	% 20 (n:6)	% 10 (n:3)

Klasik papiller tiroid karsinomlarında önemli prognostik faktörlerden yaş, boyut, odak sayısı, ekstratiroidal yayılım, servikal lenf nodu metastazı ile hücre nüvelerinde berraklaşma, kalabalıklaşma, 50 BBA’da mitoz ve inklüzyon sayısı gibi nükleer özellikler arasındaki ilişki ve korelasyonu incelediğimizde elde ettiğimiz bulgular aşağıda sunulmuştur:

Hastaların yaşı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla; r:0.104, p:0.584; r:0.025, p:0.895).

Hastaların yaşı ile 50 BBA’da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla r:-0.180, p:0.34; r:0.279, p:0.135).

Olguların tümör çapı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla; r:0.104, p:0.584; r:0.025, p:0.895).

Olguların tümör çapı ile 50 BBA'da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:-0.026$ ,  $p:0.892$ ;  $r:0.128$ ,  $p:0.501$ ).

Olgularda tümör odak sayısı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:0.150$ ,  $p:0.427$ ;  $r:0.323$ ,  $p:0.081$ ).

Olgularda tümör odak sayısı ile 50 BBA'da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:-0.230$ ,  $p:0.221$ ;  $r:0.281$ ,  $p:0.132$ ).

**Tablo 12: Olguların Yaş, Çap, Odak Sayısı ile Hücre Nüvelerinde Berraklaşma ve Kalabalıklaşma Oranları, 50 BBA'da Mitoz ve Inklüzyon Sayısı Arasında Korelasyon Analizi Sonuçları**

	Hücre nüvelerinde berraklaşma	Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma	50 BBA'da mitoz sayısı	50 BBA'da inklüzyon sayısı
Yaş	$r:0.104$ $p:0.584$	$r:0.025$ $p:0.895$	$r:-0.180$ $p:0.341$	$r:0.279$ , $p:0.135$
Çap	$r:-0.034$ $p:0.860$	$r:-0.209$ $p:0.267$	$r:-0.026$ $p:0.892$	$r:0.128$ , $p:0.501$
Odak sayısı	$r:0.150$ $p:0.427$	$r:0.323$ $p:0.081$	$r:-0.230$ $p:0.221$	$r:0.281$ , $p:0.132$

Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.499$ ).

**Tablo 13: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranları**

	Ekstratiroidal yayılım yok	Ekstratiroidal yayılım mevcut
Grade 1 (<%11)	-	-
Grade 2 (%11-30)	5 (%23.8)	4 (%44.4)
Grade 3 (%11-50)	11 (%52.4)	3 (%33.3)
Grade 4 (>%50)	5 (%23.8)	2 (%22.2)

Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda nüvelerde kalabalıklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0.192).

**Tablo 14: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranları**

	Ekstratiroidal yayılım yok	Ekstratiroidal yayılım mevcut
Grade 1 (<%11)	3 (%14.3)	2 (%22.2)
Grade 2 (%11-30)	11 (%52.4)	5 (%55.6)
Grade 3 (%11-50)	6 (%28.6)	-
Grade 4 (>%50)	1 (%4.8)	2 (%22.2)

Ekstratiroidal yayılım olmayan olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı 1.19 iken olan olgularda 1.33 idi. Ekstratiroidal yayılım olmayan olgularda 50 BBA'da maksimum mitoz sayısı 4 iken olan olgularda 7 idi.

**Tablo 15: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA ' da Mitoz Sayısı**

	Ekstratiroidal yayılım yok	Ekstratiroidal yayılım mevcut
Mitoz sayısı-ortalama	1.19	1.33
Mitoz sayısı-minimum	0	0
Mitoz sayısı-maksimum	4	7

Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0.519).

Ekstratiroidal yayılım olmayan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısının medyan değeri 3 iken olan olgularda 5 idi. Ekstratiroidal yayılım olmayan olgularda 50 BBA'da minimum intranükleer psödoinklüzyon 0 iken ekstratiroidal yayılım olan olgularda 5 idi.

**Tablo 16: Ekstratiroidal Yayılımı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA’da İntranükleer Psödoinklüzyon Sayısı**

	Ekstratiroidal yayılım yok	Ekstratiroidal yayılım mevcut
İntranükleer inklüzyon sayısı-ortalama	3.38	6.67
İntranükleer inklüzyon sayısı-ortanca	3	5
İntranükleer inklüzyon sayısı-minimum	0	5
İntranükleer inklüzyon sayısı-maksimum	12	12

Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda 50 BBA’da intranükleer psödoinklüzyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (p:0.002). Ekstratiroidal yayılım olan olgularda 50 BBA’da intranükleer psödoinklüzyon ortalama ve ortanca değeri daha yüksekti.

**Tablo 17: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Berraklaşma Oranları**

	Servikal Lenf Nodu Metastazı Yok	Servikal Lenf Nodu Metastazı Mevcut
Grade 1 (<%11)	-	-
Grade 2 (%11-30)	5 (%33.3)	4 (%26.7)
Grade 3 (%11-50)	8 (%53.3)	6 (%40.0)
Grade 4 (>%50)	2 (%13.3)	5 (%33.3)

Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0.431). Ancak servikal lenf nodu metastazı olanlarda Grade 4 berraklaşma oranı daha yüksekti.

**Tablo 18: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda Hücre Nüvelerinde Kalabalıklaşma Oranları**

	Servikal Lenf Nodu Metastazı Yok	Servikal Lenf Nodu Metastazı Mevcut
Grade 1 (<%11)	4 (%26.7)	1 (%6.7)
Grade 2 (%11-30)	7 (%46.7)	9 (%60.0)
Grade 3 (%11-50)	4 (%26.7)	2 (%13.3)
Grade 4 (>%50)	-	3 (%20.0)

Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda nüvelerde kalabalıklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0.126). Ancak servikal lenf nodu metastazı olanlarda Grade 4 kalabalıklaşma oranı daha yüksekti.

Servikal lenf nodu metastazı olmayan olgularda 50 BBA'da ortalama mitoz sayısı 1.20 iken olan olgularda 1.27 idi.

**Tablo 19: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA ' da mitoz sayısı**

	Servikal Lenf Nodu Metastazı Yok	Servikal Lenf Nodu Metastazı Mevcut
Mitoz sayısı-ortalama	1.20	1.27
Mitoz sayısı-minimum	0	0
Mitoz sayısı-maksimum	7	4

Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (p:0.554).

Servikal lenf nodu metastazı olmayan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısının medyan değeri 4 iken olan olgularda 4 idi. Ekstratiroidal yayılım olmayan olgularda 50 BBA'da minimum intranükleer psödoinklüzyon 0 iken ekstratiroidal yayılım olan olgularda 2 idi.

**Tablo 20: Servikal Lenf Nodu Metastazı Olan ve Olmayan Olgularda 50 BBA'da İnanükleer Psödoinklüzyon Sayısı**

	Servikal Lenf Nodu Metastazı Yok	Servikal Lenf Nodu Metastazı Mevcut
İnanükleer psödoinklüzyon sayısı-ortalama	4.67	4.07
İnanükleer psödoinklüzyon sayısı-ortanca	4	4
İnanükleer psödoinklüzyon sayısı-minimum	0	2
İnanükleer psödoinklüzyon sayısı-maksimum	12	7

Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (p:0.950). Ancak servikal lenf nodu metastazı olan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon minimum değeri daha yüksekti.

Nüvesel özelliklerinde kendi aralarında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığına bakıldı. 50 BBA'da mitoz sayısı ile hücre nüvelerinde berraklaşma arasında negatif yönde orta derecede ilişki saptandı (r:-0.386, p:0.035). Hücre nüvelerinde berraklaşma ve hücre nüvelerinde kalabalıklaşma arasında pozitif yönde orta derecede ilişki saptandı (r:0.437, p:0.016).

**Tablo 21: Olguların Nüvesel Özelliklerinin Kendi Aralarında Korelasyon Analizi**  
**Sonuçları**

	Hücre nüvelerinde berraklaşma	Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma
50 BBA'da mitoz sayısı	r:-0.386, p:0.035	r:-0,265, p:0.157
50 BBA'da psödoinklüzyon sayısı	r:-0.207, p:0.274	r:-0.140, p:0.462

## 5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de endokrin sistem tümörleri içinde en sık görülenidir. Bunların yaklaşık %80'ini papiller tiroid karsinomu oluşturmaktadır. Genç ve orta yaşta daha sık olmakla birlikte en çok 30 yaş ve üzerindeki kişilerde görülür. Nadiren de olsa çocuklarda da görülebilir. Olgu yaşı diğer epitelyal tiroid kanserlerinde olduğu gibi tiroid papiller karsinomunda da mortalite açısından önemli risk faktörlerinden biridir (Gilliland, 1997). Çalışma grubumuzda yaş ortancası 47.5 olup 20-74 arasında dağılmaktadır. Oyama ve arkadaşlarının 38 hasta ile yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 44 idi. Çalışmamızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu idi. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazladır (Rosai 2017). Ancak bizim çalışmamızda belirgin kadın üstünlüğü mevcuttu (28/2).

Tümör yerleşim yerleri bizim serimizde 16 (%53.3) olguda sağ lob, 11 (%36.7) olguda sol lob, 3 (%10) olguda istmus idi. Oyama'nın çalışmasında 38 olgudan 17'si sol lobda, 18 'i sağ lobda, 3'ü istmusta idi. Olgularda sağ lateralitesi baskınlığı her iki çalışmada da dikkat çekici idi.

Olumlu prognostik faktörler kadın cinsiyet, genç yaş, uzak metastaz ve ekstratiroidal yayılım yokluğu, 4 cm'den küçük boyuttur. Bazı otörlere göre fokalite, lenf nodu metastazının prognoz üzerine istatistiksel önemi yoktur (Shaha AR ve ark, 1996).

Ito ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada 56 Japon ve 56 Ukraynalı PTK'lu olgularla yaptıkları çalışmada Japon ve Ukraynalı olgularda sırasıyla ortalama yaş 49/47.8, tümör çapı 2.13/ 1.60 cm, ekstratiroidal yayılım sıklığı % 37.5/ % 14.3, lenf nodu metastaz sıklığı %48.2/%14.3 olarak bulundu (Ito M ve ark, 2014). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 49.13, tümör çapı 1.95 cm, ekstratiroidal yayılım oranı % 30, lenf nodu metastaz oranı % 50 idi. Genel bulgularımız nispeten literatür ile uyumlu idi.

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 (Bruce 1997, Steven 2006). Çalışmamızda değerlendirilen

nükleer özelliklerin karşılaştırıldığı prognostik belirleyiciler hasta yaşı, tümör çapı, tümör odak sayısı, ekstriroidal yayılım ve servikal lenf nodu metastazıdır. Tümör boyutu çok minik olabileceği gibi (>1 mm) bir kaç cm büyüklükte de olabilir. Bizim değerlendirdiğimiz 30 olgunun 7'sinde (%23.3) tümör çapı 3 cm'in üzerinde izlenirken 23 adet (%76.7) olguda ise 1-3 cm aralığında değişmektedir.

14 adet (%46.7 ) olguda tümör tek odakta görülmektedir. 16 adet (%53.3) olguda ise multifokal tümör odağı mevcuttur. Jiang ve ark.nın 916 olguyu kapsayan çalışmalarında %37,56 oranında multipl odakta tümör kitlesi gözlenirken, soliter tümör mevcut olan olguların oranı %62,44 olarak belirtilmiştir (Jiang 2014). Rao ve ark. nın yaptığı 798 olguyu içeren çalışmada olguların % 92'si tek odaklı idi (Rao R. ve ark, 2017). Bizim çalışmamızda multifokal tümör odaklı olgu sayısı daha fazla idi. Çalışmamızdaki olgu sayısının daha az olması nedeni ile benzer rakamlar elde edilememiş olabilir.

PTK'da görülen çeşitli nükleer özelliklerin tanısal önemini değerlendiren çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Hatta nükleer özelliklerin metodik kantifikasyonuna ilişkin çalışma literatürde yok denecek kadar azdır.

Rejyonel lenf nodu metastazı PTK'da ilk tanı anında yaklaşık % 50'sinde mevcuttur. 45 yaşın altındaki hastalarda uzun dönem prognozu etkilemez ( LiVolsi ve ark, 2011). Erkek cinsiyet, klasik varyant, 10 mm'den büyük tümör boyutu, multifokalite, ekstriroidal yayılım; lenf nodu metastazı için prediktif, 45 yaşından büyük olmak ve foliküler varyant lenf nodu metastazı için protektiftir (Can ve ark, 2015).

Servikal lenf nodu metastazı 15 adet (%50) olguda karşımıza çıkarken 15 adet (%50) olguda ise lenf nodu metastazı gözlenmemiştir. Oyamanın çalışmasında 38 olgunun 27'sinde (%71) bölgesel lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Rao'nun çalışmasında PTK'lu olguların % 23.9'unda lenf nodu metastazı saptandı. Carcangiu ve Shrikhande' nin çalışmalarında bu oran sırasıyla %32.4 ve % 36.5 idi. Bhudaraja ve ark. nın çalışmasında ise bu oran % 34 idi (Rao R. ve ark, 2017).

Çalışmamızda ekstriroidal yayılım, olguların % 30'unda (n:9) mevcut iken % 70'inde (n:21) mevcut değildi. Oyama' nın çalışmasında 38 olgunun 17' sinde (%45) ekstriroidal yayılım mevcut idi. 25 PTK'lu olgu ile yapılan başka bir çalışmada ise olguların 4'ünde ekstriroidal yayılım saptanmışken, 21'inde ekstriroidal yayılım

izlenmemiştir (Calangiu ve ark, 2014). Bizim olgularımızda ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan hastalarda hücre nüvelerinde kalabalıklaşma ve berraklaşma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. 50 BBA' da mitoz sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ancak ekstratiroidal yayılım mevcut olan olgularda ortalama mitoz sayısı ve maksimum mitoz sayısı, olmayan olgulara göre daha yüksek idi. Yanı sıra ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgular arasında 50 BBA' da İNSİ sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi. Ekstratiroidal yayılım mevcut olan olgularda İNSİ ortalama ve ortanca değeri daha yüksek saptandı.

Bir başka çalışmada, PTK'nda papiller karsinom nüve özelliklerinin ekstratiroidal yayılım gösteren olguların % 100 ünde belirgin olduğu, olmayan olguların da % 62.5'inde belirgin olduğu tespit edildi. Ekstratiroidal yayılımın iyi gelişmiş PTK nüve özellikleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ekstratiroidal yayılımın, lokal rekürrens ve lenf nodu metastazı için prediktif risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte BRAFV600E varlığıyla da ilişkilidir. Hücre spesifik parametrelerin (iyi gelişmiş nüve özellikleri gibi) BRAFV600E varlığı için yüksek prediktif olduğu ortaya konmuştur (Adela ve ark, 2015).

Çalışmamızda 50 adet BBA'da mitoz sayısı median değeri 1 (min;0-max;7), ortalama değeri 1.23 idi. 50 adet BBA'da 2 kere taranmış olmakla birlikte 30 adet olgumuzdan 10' unda (olguların % 33'ü) hiç mitoz görülmemiştir. Kunjumon ve arkadaşlarının 23 PTK'lu olgu içeren çalışmasında olguların % 36'sında mitoz izlenmiştir. Mitoz görülen olguların % 98'inde her 10 BBA'da 0-1, geri kalan olgularda her 10 BBA'da 1'den fazla mitoz izlenmiştir (Kunjumon DT ve ark, 2018).

Lee ve arkadaşlarının 127 tiroid karsinomlu olgu ile yaptığı başka bir çalışmada her olguda 100 BBA taranmış ve papiller karsinomlarda ortalama  $17.3 \pm 2.4$  mitoz tespit edilmiştir. Düşük mitoz oranlarının daha düşük invazyon potansiyeli ve daha yüksek sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (Lee TK ve ark, 1985).

Akslen ve arkadaşlarının 70 olgu ile yaptıkları çalışmada 10 BBA' da ortalama 0.54 adet mitoz izlenmiştir (Akslen ve ark, 1985). Calangiu' nun 25 PTK olgusu ile yapılan çalışmasında 10 BBA'da olguların 3'ünde 2'den fazla, 22'sinde 2 ve altında mitoz izlenmiştir (Calangiu ve ark, 2014). Bizim çalışmamızda hastaların yaşı, tümör çapı, odak sayısı ile 50 BBA' da mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır. Ayrıca ekstratiroidal yayılım ve servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda mitoz sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Papiller tiroid karsinomunun karakteristik özeliği olan nükleer groovelar, nükleer zarın longitudinal invajinasyonlarıdır. Patogenezleri net değildir, ancak RET protoonkogen sinyal yolağının etkilenmesine dair deliller mevcuttur (Batistattou A ve ark, 2009). Nükleer membranın invajinasyonu aşırı ve nükleer yapı düzensizliğini yansıtacak seviyede olduğunda bu invajinasyonlar, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzionları (Kaneko 1996, Deligeorgi-Politi 1987, Chan 1986), kısaca 'intranükleer inklüzionları' oluşturur. İtranükleer inklüzionlar papiller karsinom için yüzde yüz olmasa da, yüksek spesifiteye sahiptir. Manjula K. ve arkadaşlarının PTK'da çeşitli nükleer özellikleri irdelediği bir çalışmada diğer tiroid lezyonları ile karşılaştırıldığında PTK'da en diagnostik nükleer özellik İNSİ olarak tespit edilmiştir (Manjula K ve ark, 2018).

Çalışmamızda intranükleer inklüzion sayısına 50 BBA' da adet olarak sayılarak ulaşıldı. Bu işlem 2 kez tekrarlandı ve elde edilen değerlerden en yükseği kaydedildi. Oyama ve arkadaşlarının 38 olgu ile yaptığı çalışmada İNSİ sıklığı iki yöntemle belirlenmiştir:

İlk yöntemde, 40 BBA'da nispeten yüksek insidans gösteren 3 alanda İNSİ'lu nüveler sayılmıştır ve sonuçlar 4 gruba ayrılmıştır:

- (+++) her alanda 10'dan fazla İNSİ
- (++) her alanda 3-9 adet İNSİ
- (+) her alanda 1-2 adet İNSİ
- (-) İNSİ mevcut değil

İkinci yöntemde 70'lik büyütmeye nispeten yüksek frekansda İNSİ içeren 3 alanda 300- 400 nüvedeki İNSİ sayısı tespit edildi. İNSİ'lu hücre sayısı toplam hücre sayısına bölündü (İNSİ/nüve) ve böylece İNSİ insidansı hesaplandı.

Olgularımızda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzion sayısı median değeri 4 (min;0-max;12), ortalama değeri 4.37 idi. Gould E. ve arkadaşlarının çalışmasında papiller karsinomlu olguların % 100'ünde groove gözlenirken olguların % 70'inde inklüzion tespit edilmiştir (Gould ve ark, 1989). Bizim olgularımızın % 93'ünde inklüzion mevcuttu. Elde ettiğimiz değer literatürden daha yüksek idi. Shurbaji ve arkadaşlarının 11 PTK olgusunun sitolojik incelemesinde bütün olgularda nüvede çentiklenme ve olguların % 82' sinde intranükleer inklüzion izlendi (Shurbaji ve ark, 1988). Bir başka çalışmada PTK'lu

olguların % 91' inde intranükleer psödoinklüzyon görülmüştür (Christ ML ve ark, 1979). Chris ve arkadaşlarının 1979'da, Hanawa ve arkadaşlarının 1979'da, Toriya ve arkadaşlarının 1984' de yaptığı çalışmalarda PTK'lu olguların % 70-90'ında İNSİ tespit edilmiştir.

Oyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTK'lu 38 olguda İNSİ sıklığı ve İNSİ sıklığının klinik ve histolojik bulgular ile ilişkisi araştırılmıştır. 40 BBA'da ortalama İNSİ sıklığı %3.9(min-max; 1,3-11,6) olarak bulunmuştur; yanısıra İNSİ sıklığı ile tümör boyutu, lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Oyama T ve ark, 1988). Yine Oyama ve arkadaşlarının 1989 da yaptığı başka bir çalışmada parafin bloktan hazırlanan kesitlerden elde edilen mikroskopik fotoğraflarda İNSİ içeren nüve sayısı, toplam nüve sayısına bölündüğünde İNSİ insidansı 0.013-0.116 olarak saptandı. Serideki olguların tümünde İNSİ saptandı. Oyamanın çalışmasındaki ilk yöntemle göre İNSİ insidansı olguların 3'ünde (% 8) +++, 11'inde (%29) ++, 24'ünde (%67) + olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada rejyonel lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan gruplar arasında İNSİ insidansı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. 4 cm'den büyük tümörü olan, rejyonel lenf nodu metastazı olan, ekstratiroidal yayılım olan olgularda ortalama İNSİ insidansı 0.039 bulundu. Buna rağmen küçük boyutlu (2 cm'den küçük) tümörü olan, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılımı olmayan olgularda İNSİ insidansı 0.043 idi. 2 cm'den küçük ve büyük tümöre sahip gruplar arasında ise İNSİ insidansı açısından anlamlı fark bulunamamıştır. İNSİ frekansı, ilginç olarak, ekstratiroidal yayılım olmayan grupta, olan gruba göre daha yüksek idi. Yine aynı çalışmada nüvelerinde berraklaşma olan hücrelerde İNSİ frekansının nispeten yüksek olduğu dikkati çekmiştir (Oyama T ve ark, 1988).

Oyamanın çalışmasında 38 olgunun tümünde İNSİ'lar görülse de Söderström 1973 de rutin histolojik spesmenlerde inklüzyon bulmanın zor olduğunu ifade etmiştir. İNSİ insidansının smearlerde histolojik kesitlerden daha yüksek olduğu düşünülse de Oyama'nın çalışmasında dikkatli bir inceleme ile olguların hepsinde İNSİ bulunmuştur. Oyama'nın çalışmasına göre İNSİ'nin sıklığı tümör evresi ile ilişkili görünmemektedir (Oyama ve ark, 1989).

Deligeorgi-Polit ve arkadaşlarının 37 adet PTK olgusu ile yaptığı çalışmada İİAB'de olguların % 92'sinde İNSİ görülmüş olup her 1000 hücrede ortalama 5-20 hücrede İNSİ görülmüştür (Deligeorgi-Polit ve ark, 2018). Manjula K. ve arkadaşlarının PTK'da çeşitli nükleer özellikleri irdelediği bir çalışmada diğer tiroid lezyonları ile

karşılaştırıldığında PTK'da en diagnostik nükleer özellik İNSİ olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada 20 BBA'da olgular değerlendirilmiş olup 1 BBA'da herhangi bir nükleer özellik varsa skor 1, 5 BBA'da varsa skor 2, 10 BBA'da varsa skor 3 olarak değerlendirilmiştir. PTK'lu olguların % 100'ünde nüvelerde İNSİ mevcut olup bu olguların % 82.3'ünde skor 1-2, % 5.7 sinde skor 3 oranında İNSİ saptandı (Manjula K ve ark, 2018).

Rao ve ark. nın 798 olguyu dahil ettiği çalışmada olguların %45.07'sinde İNSİ tespit edilirken, Chan'in çalışmasında bu oran % 46 idi (Rao R. ve ark, 2017). Kunjumon ve arkadaşlarının 41 olguluk çalışmasında olgulara ait kesitler 2 farklı patolojist tarafından değerlendirilmiştir. İki gözlemcinin elde ettiği sonuçların ortalamaları değerlendirilmiştir. 41 olgudan 23'ü klasik tiroid papiller karsinomu idi. Bu olguların % 63'ünde % 0-11 oranında İNSİ görülürken kalan olgularda İNSİ görülmemiştir (Kunjumon DT ve ark, 2018).

Bizim çalışmamızda olguların 50 BBA'da İNSİ sayısı ile yaş, çap, odak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ekstratiroidal yayılımı olan olgularda 50 BBA'da İNSİ ortalama ve ortanca değeri daha yüksek idi ve bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlı idi. Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda İNSİ sayımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ancak servikal lenf nodu metastazı olan olgularda ortalama İNSİ sayısı daha yüksek idi. Yine bizim serimizde inklüzyon sayısı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda 50 BBA'da hücre nüvelerinde berraklaşma oranı gruplandırıldığında olguların % 30 (n:9)'u grade 2, % 46.7 (n:14)'si grade 3, % 23.3 (n:7) 'ü grade 4 olarak tespit edildi. Hapke ve arkadaşlarının bir raporunda papiller karsinomlu olguların % 83'ünde berrak nüve tespit edilirken, kanser dışı diğer olgularda % 65 oranında tespit edilmiştir (Hapke ve ark, 1979). Başka bir çalışmada papiller karsinomlu olguların %64.6'sında optik olarak berrak hücre olduğu bildirildi (Naganuma ve ark, 2000). LiVolsi ve arkadaşlarının derlemesinde olguların % 80'inde berraklaşma tespit edilmiştir (LiVolsi ve ark, 2011). 2018 yılında yapılan bir çalışmada olguların % 100'ünde hücre nüvelerinde berraklaşma saptanmıştır (Kunjumo 2018). Bizim serimizde bütün olgularda berraklaşma mevcut olup olguların yaşı, çapı ve odak sayıları ile aralarında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Ekstratiroidal yayılım ve servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında hücre nüvelerinde berraklaşma oranları arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı.

50 BBA'da hücre nüvelerinde kalabalıklaşma oranı gruplandırıldığında olgularımızın % 16.7 (n:5)'si grade 1, % 53.3 (n:16)'ü grade 2, % 20 (n:6)'si grade 3, % 10 (n:3)'ü grade 4 olarak tespit edildi. Manjula K. ve arkadaşlarının PTK'da çeşitli nükleer özellikleri irdelediği bir çalışmada 20 BBA'da olgular değerlendirilmiş olup 1 BBA'da herhangi bir nükleer özellik varsa skor 1, 5 BBA'da varsa skor 2, 10 BBA'da varsa skor 3 olarak değerlendirilmiştir. PTK'lu olguların % 100'ünde nüvelerde kalabalıklaşma mevcut olup bu olguların % 57.4'ünde skor 1 -2 , % 42.85'inde skor 3 oranında kalabalıklaşma saptandı (Manjula K ve ark, 2018). Rao ve arkadaşlarının serisinde nükleer kalabalıklaşma oranı % 91.54 idi (Rao R. ve ark, 2017).

Kunjumon ve arkadaşlarının çalışmasında klasik PTK'lu olguların % 100'ünde hücre kalabalıklaşma saptandı. 3 olguda, % 50'den fazla kalabalıklaşma, 17 olguda %31-50 oranında, 3 olguda da %11-30 oranında kalabalıklaşma tespit edilmiştir (Kunjumon DT ve ark, 2018).

Bizim olgularımızın yaş, çap ve odak sayısı ile hücre nüvelerindeki kalabalıklaşma oranları arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ekstratiroidal yayılım ve servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgular arasında hücre nüvelerinde kalabalıklaşma oranları açısından istatistiksel bir ilişki saptanmadı. Hücre nüvelerinde kalabalıklaşma ve berraklaşma arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon tespit edildi.

RET protoonkogeninin somatik düzenlenmesi PTK'daki en sık görülen genetik anormalliktir. Yeni çalışmalar RET/PTC geninin PTK daki spesifik nükleer değişikliklerin sebebi olabileceğini öne sürmektedir (Baloch ZWi ve ark, 2011). Çalışmamızda tespit ettiğimiz hücre nüvelerinde kalabalıklaşma ve berraklaşma arasındaki pozitif yönde orta derecedeki korelasyon ve ekstratiroidal yayılım olan olgularda İNSİ insidansındaki anlamlı yükseklik, bu genetik değişimin sonucunu destekler nitelikte bulgular idi.

Çalışmamız; içeriği ve sonuçları bakımından literatürdeki sayılı birkaç çalışmadan biridir. Klasik PTK'ndaki nükleer özelliklerin prognostik önemini benzer şekilde değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. PTK'nda nükleer değişikliklere sebep olan bir takım genetik alterasyonların prognozu da etkilediğini bildiren yayınlar mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda nüvesel özelliklerin kantitatif değerlerinin çeşitli prognostik faktörler ile ilişkisini araştırmayı, klasik PTK'na yeni bir bakış açısı sunmayı ve literatüre yeni bir katkı sağlamayı hedefledik.

Çalışmamızın zayıf yönleri olgu sayımızın sınırlı oluşu ve histopatolojik değerlendirmelerin tek gözlemci tarafından yapılmasıdır. Geniş serilerle ve birden çok gözlemci ile yapılacak araştırmalar, bu konuda literatüre daha çok katkıda bulunacaktır.



## 6. SONUÇ

- Olguların cinsiyetlere göre dağılımında 30 adet hastanın 28 (%93.3) adeti kadın iken 2 (%6.7) adeti erkekti.
- Ortalama tanı yaşı 49.13, ortanca tanı yaşı ise 47.50 olarak tespit edildi. Yaş aralığı 20-74 idi.
- Tümör çapları 1 cm ile 4,7 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör çapı 1,95 cm olarak tespit edildi.
- Tümör yerleşim yerleri 16 (%53.3) olguda sağ lob, 11 (%36.7) olguda sol lob, 3 (%10) olguda istmus idi.
- Serimizde 14 adet olguda (%46.7) tek odakta tümör mevcuttu. Tümör 16 (%53.3) adet olguda ise multifokal olarak görülmekteydi.
- Servikal lenf nodu metastazı 15 adet (%50) olguda mevcuttu. 15 Adet (%50) olguda ise lenf nodu metastazı izlenmedi.
- Ekstratiroidal yayılım 9 adet (%30) olguda mevcut iken 21 adet (%70) olguda ekstratiroidal yayılım görülmedi.
- Olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı median değeri 1 (min;0-max;7), ortalama değeri 1.23 idi.
- Olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısı median değeri 4 (min;0-max;12), ortalama değeri 4.37 idi.
- 50 BBA'da hücre nüvelerinde berraklaşma oranı gruplandırıldığında olguların %30 (n:9)'u grade 2, %46.7 (n:14)'si grade 3, %23.3 (n:7)'ü grade 4 olarak tespit edildi.
- 50 BBA'da hücre nüvelerinde kalabalıklaşma oranı gruplandırıldığında olguların %16.7 (n:5)'si grade 1, %53.3 (n:16)'sı grade 2, %20 (n:6)'si grade 3, %10 (n:3)'ü grade 4 olarak tespit edildi.
- Hastaların yaşı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla; r:0.104, p:0.584; r:0.025, p:0.895).
- Hastaların yaşı ile 50 BBA da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla r:-0.180, p:0.34; r:0.279, p:0.135).

- Olguların tümör çapı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla;  $r:0.104$ ,  $p:0.584$ ;  $r:0.025$ ,  $p:0.895$ ).
- Olguların tümör çapı ile 50 BBA'da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:-0.026$ ,  $p:0.892$ ;  $r:0.128$ ,  $p:0.501$ ).
- Olgularda tümör odak sayısı ile hücre nüvelerinde berraklaşma ve kalabalıklaşma oranlarının sayısal verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:0.150$ ,  $p:0.427$ ;  $r:0.323$ ,  $p:0.081$ ).
- Olgularda tümör odak sayısı ile 50 BBA'da mitoz ve inklüzyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (sırasıyla  $r:-0.230$ ,  $p:0.221$ ;  $r:0.281$ ,  $p:0.132$ ).
- Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.499$ ).
- Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda nüvelerde kalabalıklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.192$ ).
- Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.519$ ).
- Ekstratiroidal yayılım olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ( $p:0.002$ ). Ekstratiroidal yayılım olan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon ortalama ve ortanca değeri daha yüksekti.
- Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda nüvelerde berraklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.431$ ).
- Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda nüvelerde kalabalıklaşma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.126$ ).
- Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da mitoz sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p:0.554$ ).
- Servikal lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda 50 BBA'da intranükleer psödoinklüzyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ( $p:0.950$ ).

- 50 BBA'da mitoz sayısı ile hücre nüvelerinde berraklaşma arasında negatif yönde orta derecede ilişki saptandı ( $r:-0.386$ ,  $p:0.035$ ).
- Hücre nüvelerinde berraklaşma ve hücre nüvelerinde kalabalıklaşma arasında pozitif yönde orta derecede ilişki saptandı ( $r:0.437$ ,  $p:0.016$ ).



## 7. KAYNAKLAR

- Abd-El Raouf SM, Ibrahim TR. Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis of follicular-derived thyroid nodules. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec;210(12):971-8.
- Adela N, Distinct Morphological Features Predictive for Aggressiveness of Papillary Thyroid Microcarcinoma: a Study of 72 Cases and 80 Tumor Foci *Acta Medica Marisiensis* 2016;62(1):51-55
- Algeciras-Schimmich A., Milosevic D., McIver B., Flynn H., Reddi H. V., Eberhardt N. L., Grebe, S. K. Evaluation of the PAX8/PPARG translocation in follicular thyroid cancer with a 4-color reverse-transcription PCR assay and automated highresolution fragment analysis. *Clinical chemistry*, 2010; 56(3), 391-398.
- Alshenawy, H. A. Utility of immunohistochemical markers in differential diagnosis of follicular cell-derived thyroid lesions. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2014; 2(3), 127-136.
- Arıncı K, Elhan A, *Anatomi Kitabı*. 1. Cilt 2. Baskı 1995; s.: 349-351
- Asa S. L. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular patterned lesions of the thyroid. *Endocrine pathology*, 2005; 16(4), 295-309.
- Baloch ZW , Etiology and significance of the optically clear nucleus. *Endocr Pathol*. 2002 Winter;13(4):289-99.
- Baloch ZW et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the national cancer institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference. *Diag Cytopathol*. 2008;36(6):425-437.
- Baloch ZW, LiVolsi VA: *Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Mills SE (ed): ed 4: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Vol 1, pp 557-619
- Barut F, Onak Kandemir N, Bektas S, Bahadır B, Keser S, Ozdamar SO. Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19. *Endocr Pathol*. 2010;21(2):80-9.

- Batistatou A., MD, PhD, and Chrisoula D. Scopa, MD, PhD: Pathogenesis and Diagnostic Significance of Nuclear Grooves in Thyroid and Other Sites, *International Journal of Surgical Pathology* / Vol. 17, No. 2, April 2009
- Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 70: 830-36.74
- Berho M, Suster S. Clear nuclear changes in Hashimoto's thyroiditis. A clinicopathological study of 12 cases. *Ann Clin Lab Sci* 1995;25:513-521
- Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 1-10.
- Boerner Scott L, Asa Sylvia L., *Biopsy Interpretation of The Thyroid*, Lippincott Williams & Wilkins , p96-151
- Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. *Atlas of Endocrin Pathology*, W.B.Saunders Company, 1997; 8: 83-160.
- Calangiu C, The assessment of prognostic histopathological parameters depending on histological patterns of papillary thyroid carcinoma. *Curr Health Sci J*. 2014 Jan;40(1):37-41. doi: 10.12865/CHSJ.40.01.06. Epub 2013 Dec 29
- Can N, Histopathological Evidence of Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol*. 2015 Sep;26(3):218-28. doi: 10.1007/s12022-015-9382-7
- Carcangiu ML: Thyroid. In Mills SE (eds). *Histology for Pathologist*. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1129-1145
- Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita V.T. Hellman S., Rosenberg S.A. eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; ch 1502-1519.
- Cassol CA, Asa SL. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagnostic Histopathology*, 2011;17(3),124-139.
- Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U et al: Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:654-658.
- Chan JKC, Saw D. The grooved nucleus: a useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1986;10:672-679

- Cheung CC, Ezzat S, Freemann JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*, 2001; 14: 338-342.
- Christ ML, Haja J, Intranuclear cytoplasmic inclusions (invaginations) in thyroid aspirations. Frequency and specificity., *Acta Cytol*. 1979 Jul-Aug;23(4):327-31.
- Cinti R, Yin L, Ilc K, Berger N, Basolo F., Cuccato S., Corvi R. RET rearrangements in papillary thyroid carcinomas and adenomas detected by interphase FISH. *Cytogenetic and Genome Research*, 2000; 88(1-2), 56-61.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
- Das DK, Sharma PN, Intranuclear cytoplasmic inclusions and nuclear grooves in fine needle aspiration smears of papillary thyroid carcinoma and its variants: advantage of the count under an oil-immersion objective over a high-power objective. *Anal Quant Cytol Histol*. 2005 Apr;27(2):83-94.
- De Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal M.A. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol*, 2012; 7(1), 97-97.
- DeEllis RA, Williams ED: Thyroid and parathyroid tumors: introduction: *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 51-56
- Deligeorgi-Polit, Helen. Nuclear Crease as a Cytodiagnostic Feature of Papillary Thyroid Carcinoma in Fine-Needle Aspiration Biopsies. *Diagnostic Cytopathology*, Vol3, No 4, December 1987
- Dencic TM, Savin SB, Selemetjev SA, Paskas SD, Zivaljevic VR, Bozic VD, Cvejic DS. Strong Expression of HBME-1 Associates with High-Risk Clinicopathological Factors of Papillary Thyroid Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2015
- Dere F. Glandula Thyroidea ve parathyroidea. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı* 1999;s:759-763

- Dosset M, Vauchy C, Beziaud L, Adotevi O, Godet Y: Universal tumorreactive helper peptides from telomerase as new tools for anticancer vaccination. *Oncoimmunology* 2013, 2:e23430.
- Dvorak K, Aggeler B, Palting J, McKelvie P, Ruszkiewicz A, Waring P: Immunohistochemistry with the anti-BRAF V600E (VE1) antibody: impact of pre-analytical conditions and concordance with DNA sequencing in colorectal and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2014,46:509-17.
- Eberhardt NL, Grebe SK, McIver B, Reddi HV. The role of the PAX8/PPAR $\gamma$  fusion oncogene in the pathogenesis of follicular thyroid cancer. *Molecular and cellular endocrinology*, 2010; 321(1), 50-56.
- Ede T, Tiroid Cerrahisinde Tiroid Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi).Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006,İstanbul.
- Fagin JA, Mitsiades N. Molecular Pathoogy of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Practice & Reasearck Clinical Endocrinology &Metabolism*. 2008; 22 (6), 955-969.
- Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E: Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery* 2005, 241:640-6.
- Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):359-72.
- Fischer AH, Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol*. 1998 Nov;153(5):1443-50
- Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Ca Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283
- Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD: Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 2000, 126:309-12.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology, and results program,1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
- Glazer RI, Yuan H, Xie Z, Yin Y. PPAR  $\gamma$  and PPAR  $\delta$  as Modulators of Neoplasia and Cell Fate. *PPAR research*, 2008.

- Gonzalez-Suarez E, Flores JM, Blasco MA: Cooperation between p53 mutation and high telomerase transgenic expression in spontaneous cancer development. *Molecular and cellular biology* 2002, 22:7291-301.
- Gould E, Watzak L, Chamizo W, Albores-Saavedra J: Nuclear grooves in cytologic preparations. A study of the utility of this feature in the diagnosis of papillary carcinoma, *Acta Cytol.* 1989 Jan-Feb;33(1):16-20.
- Hapke MR, Dehner LP: The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid?, *Am J Surg Pathol.* 1979 Feb;3(1):31-8.
- Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985 Jan;108(1):55-60.
- Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T et al: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980-987.
- Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990; 19:545-76.
- Hudelist G, Singer CF, Kubista E, et al. presence of nanobacteria in psammoma bodies in ovarian cancer. *Histopathology* 2004;45:633-637
- Isic Dencic T, Cvejic D, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Savin S. Cytokeratin19 expression discriminates papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions and predicts its aggressive behavior. *Med Oncol.* 2013;30(1):362. doi: 10.1007/s12032-012-0362-1.
- Ito M, Morphological difference in adult thyroid papillary carcinoma between Japan and Ukraine. *Endocrine Journal* 2014, 61 (12), 1221-1228
- İşgör A: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları, 2000.
- Jiang L, Clinical Characteristics Related to Central Lymph Node Metastasis in cN0 Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 916 Patients. *International Journal of Endocrinology* Volume 2014, Article ID 385787, 6 pages
- Johannessen JV; Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest* 1980;43

- Kaneko C, Shamoto M, Niimi H, et al. Studies on intranuclear inclusions and nuclear rooves in papillary thyroid cancer by light, scanning electron and transmission electron microscopy. *Acta Cytol* 1996;40:417-422
- Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585.
- Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, et al. cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1980;24:511-521
- Kroll T G, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA. PAX8-PPAR $\gamma$ 1 fusion in oncogene human thyroid carcinoma. *Science*,2000; 289(5483), 1357-1360.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 1178-1180.
- Kunjumon DT, Upadhyaya K. Histopathological features of Papillary Thyroid Carcinoma with special emphasis on the significance of nuclear features in their diagnosis. *Arch Med Health Sci* 2014;2:16-22.
- Kuzey Gamze Mocan, Şükrü Oğuz Özdamar, Sema Zergenoğlu. *Temel Patoloji*, 2007:757-767.
- Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogenes and thyroid tumors. *BullCancer* 2005; 92(1):37-43.
- Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimasic T, Ghossein RA, Fagin JA: Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, 98:E1562-6.
- Lars A. , Prognostic Significance of Histologic Grading Compared with Subclassification of Papillary Thyroid Carcinoma. *CANCER* April 15, 2000 / Volume 88 / Number 8
- Lee TK, The significance of mitotic rate: a retrospective study of 127 thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* 1985 Oct;16(10):1042-6.
- Lee YS, Kim SW, Kim SK et al: Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31:1954-1959.

- Liao ZL, Tang XD, Lu MH, Wu YY, Cao YL, Fang DC, Yang SM, Guo H: Antitumor effect of new multiple antigen peptide based on HLA-A0201-restricted CTL epitopes of human telomerase reverse transcriptase (hTERT). *Cancer science* 2012,103:1920-8.
- Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, Murugan AK, Guan H, Yu H, Wang Y, Sun H, Shan Z, Teng W, Xing M: TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, 99:E1130-6.
- LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B, DeLellis RA, Cady B, Mazzaferri EL, Hay I, Fagin JA, Weber AL, Caruso P, Voutilainen PE, Franssila KE, Williams ED, Schneider AB, Nikiforov Y, Babes HM, Akslen L, Ezzat S, Santoro M, Eng C, Harach HR. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 57-66.
- LiVolsi VA, Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology* volume 24, pages S1–S9 (2011)
- LiVolsi VA, Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. *Am J Clin Pathol* 1992;97:426-434
- Loretta LY, Tse John KC, Chan. Thyroid and Parathyroid. In: Noel Weidner, Richard J. Cote, Saul Suster, Lawrence M. Weiss eds. *Modern Surgical Pathology*, 2003:1659-1781.
- Luiz Carlos Junqueira, MD, PhD: *Basic Histology*, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies, 2003. 423-424
- Ma H, Xu S, Yan J, Zhang C, Qin S, Wang X, Li N. The value of tumor markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma alone and in combination. *Pol J Pathol*. 2014;65(3):202-9.
- Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robbins *Basic of Pathology*. 8th ed. Saunders 2008.
- Manjula K, Prasad CSBR, Kumar HML. Study of various nuclear features of papillary thyroid carcinoma in other thyroid lesions. *J Diagn Pathol Oncol*. 2018;4(3):141-144.

- Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, Leite V. Expression of PAX8-PPAR $\gamma$ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002; 87(8), 3947-3952.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
- Mc Nicol A. Pathology of thyroid tumors. *Surgery* 2007; 25:458–62
- Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carneiro M, Maximo V, Sobrinho-Simoes M, Soares P: TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, 99:E754-65.
- Mills SE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572.
- Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology, 6th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1998; 230-232.
- Naganuma H, Murayama H, Ohtani N, Takaya K, Mori Y, Sakai N, Kakudo K: Optically clear nuclei in papillary carcinoma of the thyroid: demonstration of one of the fixation artifacts and its practical usefulness. *Pathol Int.* 2000 Feb; 50(2): 113-8.
- Nassar A, Gupta P, LiVolsi VA, et al. Histiocytic aggregates in benign nodular goiters mimicking cytologic features of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2003; 29: 243-245
- Nasrin Yazdani, Forough A. Sayahpour, Vahid Haghpanah, Parvin Amiri, Maryam Shahrabi-Farahani, Mehran Moradi, Arienne Mirmiran, Mohammad-Taghi Khorsandi, Bagher Larijani, Leila V. Mostaan, Mahsa M. Amoli. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. *Pathology – Research and Practice* 208 (2012) 100– 103.
- Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Borson-Chazot F, Lifante JC, Sturm N, Lavérierre MH, Berger N, Decaussin-Petrucci M.

Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol Res Pract.* 2013;209(9):585-92. doi: 10.1016/j.prp.2013.06.012.

- Niederer-Wust SM, Jochum W, Forbs D, Brandle M, Bilz S, Clerici T, Oettli R, Muller J, Haile SR, Ess S, Stoeckli SJ, Broglie MA: Impact of clinical risk scores and BRAF V600E mutation status on outcome in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2015,157:119-25.
- Nikiforov Y, Biddinger PW, Thompson LDR. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid, 2nd edition. Ed: Nikiforov Y. pp.183-247. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2012.
- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, Barletta JA, Wenig BM, Al Ghuzlan A, Kakudo K, Giordano TJ1, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-Naggar AK, Gooding WE, Hodak SP, Lloyd RV, Maytal G, Mete O, Nikiforova MN, Nosé V, Papotti M, Poller DN, Sadow PM, Tischler AS, Tuttle RM, Wall KB, LiVolsi VA, Randolph GW, Ghossein RA. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9.
- Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009:94-102.
- Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 94-102.
- Oyama T, Joshita T, Tanami Y, Ishida T, Izuo M, A clinico-pathological study regarding the incidence of intranuclear cytoplasmic inclusions (ICI) in cases of papillary thyroid carcinoma. *Gan No Rinsho.* 1988 Dec;34(15):2067-74
- Öz F, *Tiroid Lezyonları Atlası*, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2005.
- Özduman Cin M, Güllü S. *Endokrinolojide Diyalog.* 2006; 3 :2

- Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988; 119:373- 80.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803.
- Papotti M, Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei. *Virchows Arch* (2004) 444:350–355
- Patel KN, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer control*, 2006;13(2), 111.
- Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter: study of 299 case. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713-20.
- Poller DN, Stelow EB, Yiangou C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better ?. *Cytopathol.* 2008;19:4-10
- Raman P, Koenig R J Pax-8-PPAR-[gamma] fusion protein in thyroid carcinoma. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014.
- Rao R, Giriyan SS, Rangappa PK. Clinicopathological profile of papillary carcinoma of thyroid: A 10-year experience in a tertiary care institute in North Karnataka, India. *Indian J Cancer.* 2017 Jul-Sep;54(3):514
- Rasha M. Abd El Atti, Lobna S. Shash. Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *Journal of the Egyptian National Cancer institute* (2012) 24, 175–184.
- 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
- 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 Press Lyon, 2004; 2:49-134.
- Rosai J, Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 11th ed. Vol I, Elsevier, 2018;278-355

- Rosai J, Carcangui M, De Lellis RA. Tumor of the thyroid gland. In: Rosai J, Sobbin L, editors. Atlas of Tumor Pathology. 3rd series. Fasc. 5. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology; 1992
- Rosai J, Albores-Saavedra J, Asioli S., et al. Papillary carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura Ry, Klöppel G., Rosai J. eds. WHO classification of tumors, pathology and genetics-tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2017, 81-91
- Ross DS, Litofsky D, Ain KB et al: Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1043-1048.
- Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G: Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathology* 2006, 48:795–800.
- Rupp M, Ehya H. Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1989;33:21-26
- Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-08.
- Sadler T W Thyroid. Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins, 7th ed. Baltimore, Maryland, 1999;131.
- Saleh HA, Hammoud J, Zakaria R, Khan AZ. Comparison of thin-prep and cell block preparation for the evaluation thyroid epithelial lesions on fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal*. 2008; 5: 3
- Saraçoğlu GV. Çernobil Nükleer Kazası Sonrası Türkiye'de Kanser. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*, 1. Baskı 2000; s:23.
- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Treatment distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 170-72.
- Schlumberger MJ. Papillary Thyroid Carcinoma. *Orphanet Encyclopedia*, March, 2004
- Schröder S, Schwarz W, Rehbenning W, et al. Dendritic cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988;89:295-300
- Seller M, Benken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of servical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164:578-81.

- Shaha AR, Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol.* 1996 Nov;3(6):534-8
- Shurbaji MS<sup>1</sup>, Gupta PK, Frost JK., Nuclear grooves: a useful criterion in the cytopathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma, *Diagn Cytopathol.* 1988;4(2):91-4.
- Siironen P, Louhimo J, Nordling S, Ristimaki A, Maenpaa H, Haapiainen R, Haglund C. Prognostic factors in papillary thyroid cancer an evaluation of 601 consecutive patients. *Tumour Biol* 2005 Mar-Apr; 26(2): 57-64. Epub 2005.
- Smith DL, Lamy A, Beaudenon-Huibregtse S, Sesboue R, Laosinchai-Wolf W, Sabourin JC, Labourier E: A multiplex technology platform for the rapid analysis of clinically actionable genetic alterations and validation for BRAF p.V600E detection in 1549 cytologic and histologic specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2014,138:371-8.
- Sternberg S S. *Histology for Pathologist.* Raven Press, New York, 1992; 301-310.
- Sywak M, Cornford L, Roach P et al: Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006;140:1000-1005.
- Oyama T, A histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of intranuclear cytoplasmic inclusions in thyroid papillary carcinoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* (1989) 414:91-104
- Vickery AL. Thyroid papillary carcinoma. Pathological and philosophical controversies. *Am J Surg Pathol* 1983;7:797-807
- Vinagre J, Almeida A, Populo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, Coelho R, Celestino R, Prazeres H, Lima L, Melo M, da Rocha AG, Preto A, Castro P, Castro L, Pardal F, Lopes JM, Santos LL, Reis RM, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M, Lima J, Maximo V, Soares P: Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nature communications* 2013, 4:2185.
- Virk RK, Theoharis CG, Prasad A, Chhieng D, Prasad ML: Morphology predicts BRAF (V(6)(0)(0)E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2014,464:435-42.

- Wang JH, Zhang WP, Liu HX, Wang D, Li YF, Wang WQ, Wang L, He FR, Wang Z, Yan QG, Chen LW, Huang GS. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98: 611-8.
- Woolner LB, Lemmon ML, Beahrs OH, Black BM, Keating FR: Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:89-105.
- Wu G, Wang J, Zhou Z, Li T, Tang F. Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: improvement in the sensitivity or specificity? *J Int Med Res*. 2013;41(4):975-83.
- Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, Pai S, Bishop J: BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014,32:2718-26.
- Yang GC, Greenebaum E. Clear nuclei of papillary thyroid carcinoma in thyroid carcinoma conspicuous in fine needle aspiration and intraoperative smears processed by ultrafast PAP stain. *Mod Pathol* 1997;10
- Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE: Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *American journal of clinical pathology* 2003, 120:71-7.