

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI TİROİD KANSERLİ HASTALARDA SERUM
OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ**

DR. TAHA ULUTAN KARS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA, 2017

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI TİROİD KANSERLİ HASTALARDA SERUM
OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ**

DR. TAHA ULUTAN KARS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA, 2017

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

24.07.2017

Dr. Taha Ulutan KARS



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU'ya ve hasta numunelerinin çalışılmasında emeklerinden ötürü Yrd. Doç. Dr. İbrahim KILINÇ'a teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, unutulmaz dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Mehmet BARAN ve Dr. Buğra SAĞLAM'a, tez çalışmam sürecinde fikir verme, hasta bulma ve istatistik çalışma konularında yardımlarını esirgemeyen Dr. Ramazan DERTLİ, Dr. Merve YUSİFOV, Dr. Yusuf Kenan BOYRAZ, Dr. Kübra GENÇAĞA ve Dr. Elif Nur YILDIRIM'a teşekkür ederim. Tez sürecinde isimleri bu bölümde yazılmamış olan, hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımları dokunan uzman doktor, asistan doktor, hemşire ve hastane personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Merve YILMAZ KARS' a destek ve sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

YENİ TANI TİROİD KANSERLİ HASTALARDA SERUM OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ

Amaç: Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen kanseridir. Osteopontin, osteoblast diferansiyasyonunda ve kemik formasyonunda rol alan bir glikoproteindir. Osteopontin, hücre migrasyonu ve hücre yaşamının devamında rol almakla birlikte osteopontinin tümörogenesis ve invazyon ile de ilişkisi bilinmektedir. Osteopontin düzeyleri bir çok malignitede yüksek saptanmıştır. Yeni tanı alan tiroid kanserli hastaların serum osteopontin düzeylerinin belirlenmesi, bunların sağlıklı kontrollerin serum osteopontin düzeyleri ile karşılaştırılması ve tiroid kanserli hastalarda bu düzeylerin prognoz ve agresiflik ile ilişkisinin araştırılması amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Yöntem: Mayıs 2016-Nisan 2017 arasındaki bir yıllık süreçte araştırma grubu için tiroid kanseri tanısı almış 40 hasta, kontrol grubu için 40 katılımcı olmak üzere toplam 80 kişi dahil edilmiş, bu kişilerden sabah açlıkta 5 ml venöz kan alınmış, NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarı'nda santrifüj edilmiş ve serum örneği işleme konulacağı zamana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra aynı günde ELISA yöntemi ile serum osteopontin düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun serum osteopontin düzeyleri sırası ile $10,21 \pm 3,67$ ng/mL ve $6,14 \pm 2,29$ ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta grubunda osteopontin düzeyleri daha yüksek görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışmamızda osteopontin ile prognoz ve agresiflik arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Tiroid kanserli hastalarda serum osteopontin düzeyleri kontrollere göre daha yüksek olarak saptandı. Bu durum osteopontinin, tümör gelişiminde rolü olabileceğini gösteriyor olabilir. Prognoz belirleme ve agresiflik tayininde ise anlamlı ilişki saptanmadı. Osteopontinin tiroid kanser gelişiminde ve prognozunda ilişkisini belirlemek için hasta sayısının daha fazla ve tümör evresinin daha ileri olduğu çalışmalar yapılmasının literatüre katkısı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Tiroid kanseri, osteopontin

ABSTRACT

SERUM OSTEOPONTIN LEVELS IN NEWLY DIAGNOSED THYROID CANCER PATIENTS

Purpose: Thyroid cancer is the most common cancer of endocrine system. Osteopontin is a secreted glycoprotein that has a role in osteoblast differentiation and bone formation. Osteopontin has other roles in cell migration and cell survival and its related to tumorigenesis and cell invasion. Osteopontin levels have been determined higher in some malignancies. The purpose of this study is to determine plasma osteopontin levels in patients with new onset thyroid cancer and to compare them with plasma osteopontin levels in healthy people.

Method: In our study we planned to compare two groups. The first group was composed of patients with newly diagnosed differentiated thyroid cancer (40 patients) and the second group was composed of healthy individuals (40 patients). Blood samples (5 ml) for osteopontin were collected for both groups, centrifuged and frozen at -80 C° . Osteopontin levels were studied with ELISA method at once.

Findings: Osteopontin levels were determined $10,21 \pm 3,67$ ng/mL in patients and $6,14 \pm 2,29$ ng/mL in control group. Osteopontin level was found higher in patients according to controls and this difference was statistically significant ($p < 0,001$). There was no significant difference between osteopontin level and due to thyroid cancer prognosis and aggressiveness.

Results: Osteopontin levels were higher in patients with thyroid cancer. This suggests that osteopontin may be related to the pathophysiological role of the tumorigenesis. No significant difference was found in predicting cancer prognosis and aggressiveness. Osteopontin levels were not significant in predicting thyroid cancer prognosis and aggressiveness. Further studies are needed to understand the role and importance of osteopontin in carcinogenesis.

Keywords: Thyroid cancer, osteopontin

TABLÖLAR

Tablo 1 - Tiroid Kanseri TNM Evrelemede T Kategorisi	19
Tablo 2 - Tiroid Kanseri TNM Evrelemede N Kategorisi.....	20
Tablo 3 - Tiroid Kanseri TNM Evrelemede M Kategorisi.....	20
Tablo 4 - TNM Evreleme Sistemi	20
Tablo 5 – Papiller ve Folliküler Tiroid Kanseri <45 Yaş Evre Belirleme.....	20
Tablo 6 – Papiller ve Folliküler Tiroid Kanseri ≥45 Yaş Evre Belirleme.....	20
Tablo 7 – ATA Risk Sınıflandırması.....	21
Tablo 8 – Genel Demografik Bulgular	26
Tablo 9 – TSH Düzeyleri.....	26
Tablo 10 – Düzeltilmiş Kalsiyum Düzeyleri.....	27
Tablo 11 – Kilo, Boy ve VKİ Değerleri	27
Tablo 12 – Tümör Fokalitesi	27
Tablo 13 – Tümör Yerleşim Yerleri	28
Tablo 14 – Hastaların Tanı Dağılımları.....	28
Tablo 15 – Tiroid Papiller Kanseri Hastaların Varyant Dağılımları	27
Tablo 16 – İnvazyon Değerlendirmesi	29
Tablo 17 – Hasta ve Kontrol Gruplarında Serum Osteopontin Düzeyleri	29
Tablo 18 – Tümör Fokalitesi ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki	30
Tablo 19 – Tümör Çapı ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	30
Tablo 20 – Papiller Kanseri Varyantları ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	30
Tablo 21 – Lenfovasküler İnvazyon ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 22 – Kapsül İnvazyonu ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 23 – Lenf Nodu Metastazı ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 24 – TNM Evreleme ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	32
Tablo 25 – ATA Risk Sınıflandırması ve Osteopontin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	32

ŞEKİLLER

Şekil 1 – Tiroid Bezi Anatomisi.....	4
--------------------------------------	---



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
A.B.D.	: Anabilim Dalı
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cm	: Santimetre
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Gy	: Gray
mCi	: miliküri
MEN-2	: Multiple Endokrin Neoplazi-2
ml	: Mililitre
MR	: Manyetik Rezonans
m.ö.	: Milattan Önce
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
OPN	: Osteopontin
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results Program
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TİİAB	: Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
Tg	: Tiroglobulin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
UICC	: Union for International Cancer Control
USG	: Ultrasonografi

İÇİNDEKİLER

BEYANAT	iii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tiroid Bezi Tarihçesi	2
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi	3
3. TİROİD KANSERLERİ.....	5
3.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez	5
3.2. Tanı.....	9
3.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene	9
3.2.2. Laboratuar.....	9
3.2.3. Ultrasonografi.....	9
3.2.4. Sintigrafi	10
3.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	11
3.2.6. Manyetik Rezonans (MRG).....	11
3.2.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB).....	11
3.3. Tiroid Kanseri Tipleri	12
3.3.1. Papiller Kanser	12
3.3.2. Folliküler Kanser	15
3.3.3. Hürthle Hücreli Karsinom	16
3.3.4. Medüller Kanser	17
3.3.5. Anaplastik Karsinom	18
3.3.6. Tiroid Lenfoması	18

3.4. Tiroid Kanseri Evreleme	19
4. OSTEOPONTİN.....	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
5.1. Hasta Seçimi	25
5.2. Yöntem	25
5.3. İstatistiksel Analiz	25
6. BULGULAR	26
7. TARTIŞMA.....	33
8. KAYNAKLAR.....	36



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri, palpe edilen bir tiroid nodülü ile ya da çeşitli nedenlerle yapılan boyun görüntülemeleri esnasında tesadüfen saptanma sonucu ileri tetkiklerin yapılması ile tanı almaktadır. Tüm kanserlerin %1'lik kısmını teşkil etmektedir ve genelde yavaş progresyon gösteren, iyi prognozlu kanserler olarak bilinirler. Tiroid kanseri, ABD'de kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir ve 2016 yılında kadınlarda ve erkeklerde yaklaşık 64.000 üzerinde yeni vaka görülmüştür. İnsidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir.

Papiller ve folliküler tiroid kanserlerini içeren diferansiye tiroid kanseri, tiroid kanserinin en sık görülen alt tipini oluşturmaktadır ve çoğu hastada cerrahi sonrası radyoaktif iyot ya da takip gibi standart tedavi ile başarı elde edilmektedir. Daha az görülen tiroid kanseri tiplerinden olan meduller ve anaplastik tiroid kanseri ise daha ileri düzeyde takip ve tedavi gerektirmektedir.

Tiroid kanseri yavaş progresyon gösteren, iyi prognozlu ve sıklıkla tedavi edilebilir olmakla birlikte nüks ve metastaz görülebilmektedir. Yaş, cinsiyet, patolojik tip, invazyon derecesi, lenf nodu tutulumu metastazı etkileyen faktörlerdendir.

Osteopontin, osteoblast diferansiyasyonunda ve kemik formasyonunda rol alan bir glikoproteindir. Osteopontinin, onkogeneze ve tümör progresyonunda, inflamasyonda, immünitede, kemiğin yeniden yapılandırılmasında, angiogeneze, apoptoz inhibisyonunda patofizyolojik rol oynadığı ve meme kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanser, melanom gibi bir çok malignitede yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada yeni tanı alan tiroid kanserli hastaların serum osteopontin düzeylerinin belirlenmesi, bunların sağlıklı kontrollerin serum osteopontin düzeyleri ile karşılaştırılması ve tiroid kanserli hastalarda bu düzeylerin prognoz ve agresiflik ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Tarihçesi

Latince “boğaz” anlamına gelen “guttur” sözcüğünden türetilen ve tiroid bezinin büyümesini tanımlayan guatr terimi, tiroid bezinin keşfinden çok daha önce, M.Ö. 2700’lerde Hindular tarafından bilinmekteydi. Tiroid terimi ise ilk kez Galenos tarafından, Grekçe “kalkan şekilli” anlamına gelen “thyreoides” kelimesinden türetilerek kullanılmıştır (Lal and Clark 2005).

1811 yılında tiroid bezinin ilk hastalığı olarak tiroid kanseri tanımlandı (Burns and Pattison 1824).

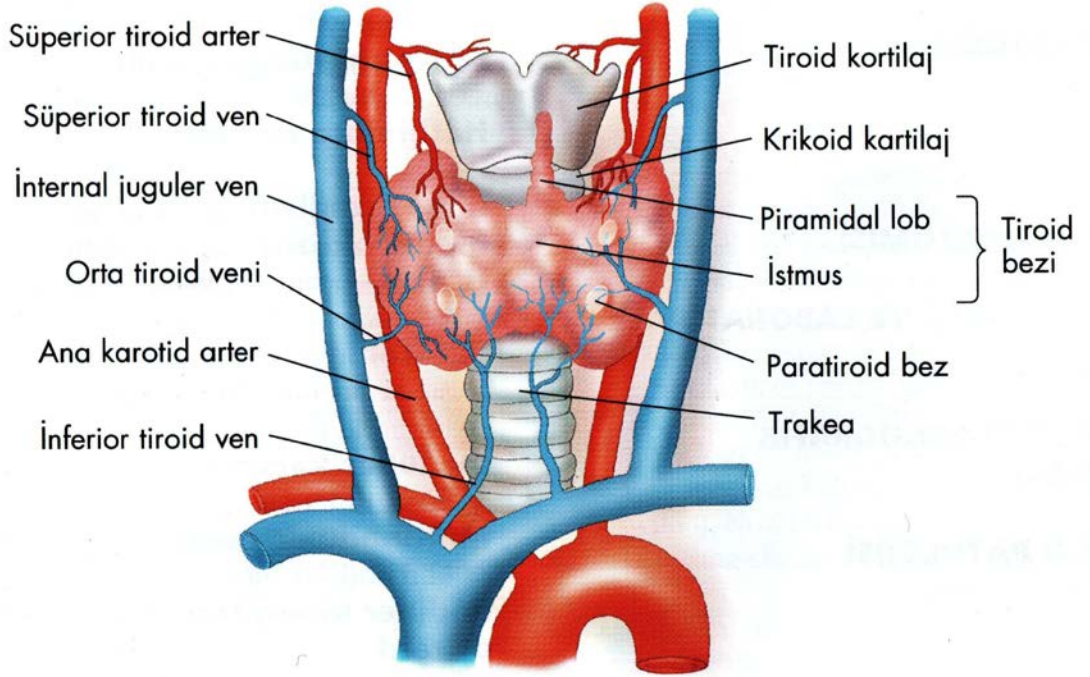
Rekombinant insan TSH geliştirilerek tiroid kanseri tanı ve tedavisine katkı sağlanmıştır (Meier, Braverman ve ark. 1994; Ladenson, Braverman ve ark. 1997).

2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Karşıdan bakıldığında kelebek şeklinde görüntüye sahip olan tiroid bezi, larinksin ve trakeanın anterior ve lateral yüzlerine fibröz doku ile sabitlenmiş haldedir. Anterior yüzü konveks, posterior yüzü konkavdır. Sağ lob, sol lob ve istmus olmak üzere üç bölümden meydana gelir. Bazı bireylerde istmustan hyoid kemiğe uzanan ve piramidal lob adı verilen üçüncü bir lob daha bulunur (Lal and Clark 2005). Krikoid kartilajın hemen altında trakea anteriorunda istmus bulunur. Lateral loblar ise larenksin her iki yanında tiroid kartilajının ortasına kadar konik şekilde uzanır.

Normal bireylerde 6-20 gram ağırlığındadır. İstmusun genişliği ve uzunluğu 20 mm ve kalınlığı 2-6 mm iken, lateral lobların her birinin uzunluğu 4 cm, genişliği 15-20 mm ve kalınlığı 20-40 mm'dir (Pollock 1964).

Tiroid bezi ince, fibröz ve beze yapışık bir kapsülle sarılmıştır ve bu kapsüllerden bez içerisine lobulasyon oluşturan septalar girmektedir. Kapsülün dışındaki pretrakeal fasya, tiroid bezi, trakea, larinks ve özefagusu ortak olarak sarar. Tiroid kapsülü krikoid kırık ve üst trakeal halkalar seviyesinde posterior suspansuar ya da Berry ligament içine doğru kondanse olur. Lateral loblar medialde trakea ile larinks ile komşu iken lateralde karotid kılıf ve sternokleidomastoid kas ile komşuluk yapar. Rekürren laringeal sinir trakea ile lateral loblar arasındaki olukta seyredir. Önlerinde ise şerit şeklindeki infrahyoid kaslar bulunur. Lateral lobların posterior yüzlerinin üst ve alt kısımlarında toplam dört adet paratiroid bezi bulunur.



ŞEKİL 1 – TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Lenfatik sistem: Tiroid bezinin yaygın bir lenfatik ağı bulunur. İntraglandüler lenfatik damarlar hem istmus yoluyla tiroid loblarına bağlanır, hem de peritiroidal yapılara ve lenf nodlarına drene olurlar. Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölgedeki, pretrakeal alandaki, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian Nodu” denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür. Lenf doğrudan doğruya duktus torasikus ve sağ duktus lenfatikusa dökülür (Lal and Clark 2005; Skandalakis and Skandalakis 2013).

3. TİROİD KANSERLERİ

3.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez

ABD’de 2010 yılında kadın %1,4, erkeklerde %4,6 yeni vaka tiroid kanseri rapor edilmiştir. Kötü olmayan prognozu nedeniyle tüm kanserler nedeniyle ölümler arasında kadınlarda %0,24, erkeklerde %0,36 ile düşük bir yüzdeyi oluşturmaktadır (Jemal, Siegel ve ark. 2010). Ancak 1980’den itibaren ABD’de tiroid kanseri insidansı hızla artmaktadır. 1998’den itibaren kadınlarda yılda %6,5 ve erkeklerde yılda %5,3 ile dik bir artış olmuştur ve bu durum tiroid kanserini kadın ve erkeklerde tüm maligniteler arasında en hızlı artan malignite yapmıştır (Howlader, Noone ve ark. 2011).

İnsidansın aksine mortalite oranındaki değişiklikler daha sınırlıdır. 1980’lerden 2007’ye kadar tiroid kanseri için mortalite oranı erkeklerde yılda %1,1 artmıştır; ancak kadınlarda yılda %0,3 olan bu oran değişiklik göstermemiştir. Gelişen tedaviler, anaplastik tiroid kanserindeki azalma ve papiller karsinomlarda tanının erken dönemlerde konması, artan insidansa rağmen neden mortalite ufak değişikliğin olduğunu ya da hiç değişikliğin olmadığını açıklamaktadır (Pettersson, Coleman ve ark. 1996).

Tiroid kanseri değişik bir yaş dağılımına sahiptir. Tüm karsinomlar için ortalama tanı yaşı 66 olmasına rağmen tiroid kanseri için ortalama tanı yaşı 49’dur (Jemal, Siegel ve ark. 2010). ABD’de tiroid kanseri kadınlarda erkeklerde 3 kat daha fazla görülmektedir. Puberte sonrası bu oran en yüksek değere ulaşır ve yaşla birlikte 70 yaş civarında 1,2’ye kadar geriler. Kadın/erkek oranı farklı ırk ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermemektedir; ancak tiroid kanseri insidansı oldukça farklılık göstermektedir (Jemal, Siegel ve ark. 2010). Siyah ırk ile kıyaslandığında tiroid kanseri beyaz ırkta aynı yaş grubunda 2 kat daha sık görülmektedir. En sık görülen histolojik tip papiller karsinomdur (Correa and Chen 1995). Papiller karsinom görülme sıklığı zamanla ABD dahil bir çok ülkede tüm tiroid kanserleri arasında %70 ve üzerine ulaşmıştır. Folliküler karsinomun görülme sıklığı %10 ile 20 arasında değişmektedir. Anaplastik ve meduller karsinomlar ise %5’lik kısmı oluşturmaktadır.

Son 30 yıl içerisinde ABD (Aschebrook-Kilfoy, Ward ve ark. 2011), Kanada (Liu, Semenciw ve ark. 2001), İsrail (Lubina, Cohen ve ark. 2006) gibi gelişmiş ülkelerde ve Avusturya (Segovia, Gallowitsch ve ark. 2004), Litvanya (Smailyte, Miseikyte-Kaubriene ve ark. 2006), Fransa (Colonna, Guizard ve ark. 2007), İspanya (Rego-Iraeta, Pérez-Méndez ve ark. 2009), İngiltere (Olaleye, Ekrikpo ve ark. 2011) gibi bir çok Avrupa

ülkesinde tiroid kanseri insidansında artış görülmüştür. Güney ve Kuzey Amerika, Asya, Avrupa ve Avustralya'dan 19 popülasyonun yer aldığı "Beş Kıtada Kanser İnsidansı" verileri kullanılarak 1973 ile 2002 yılları arasındaki süreçte tiroid kanserinin yaşa göre insidans oranlarını gösteren, bugüne kadar yapılmış en geniş çaplı uluslararası çalışmada 1973-1977 periyodundan 1998-2002 periyoduna kadar olan tiroid kanseri insidansındaki ortalama artış kadınlarda %66,7 ve erkeklerde %48 olarak gösterilmiştir (Kilfoy, Zheng ve ark. 2009). Bu çalışmadan elde edilen veriler ile yapılan histolojik tip ve tümör boyutu analizlerinde papiller tiroid kanseri insidansında özellikle de papiller mikrokarsinom (<1cm) insidansında ABD'de yapılan çalışmalar benzer şekilde keskin bir artış görülmüştür. Tiroid kanseri oranlarında gelişmiş ve az gelişmiş ülkeler arasında dikkat çekici bir fark bulunmuştur. Yaş ile ilişkili mortalite oranları çok benzer olmasına rağmen yaş ilişkili insidans oranları gelişmiş ülkelerde 3 kat daha fazla saptanmıştır (Jemal, Bray ve ark. 2011).

Tiroid kanseri insidansındaki bu artışı anlamak için, çeşitli yaş-dönem-kohort analizleri yapılmıştır. Yaşa bağlı değişiklikler risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş iken, döneme bağlı değişiklikler görüntüleme ve tanı yöntemleri ile ilişkilendirilmiştir. ABD'de Amerikan popülasyonunun %28'ini kapsayan SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) verileri kullanılarak yaş-dönem-kohort analizleri yapılmış ve bu analizlerin sonucunda tiroid kanserindeki artışın papiller tiroid kanseri insidansındaki artışa bağlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca folliküler ve meduller tiroid kanseri insidansındaki artışın da az da olsa bu artışa katkı sağladığı gösterilmiştir. Papiller karsinomların insidansındaki artış, çocuklar hariç tüm yaş gruplarında erkeklere göre kadınlarda daha fazladır. Her cinsiyet ve ırkta tiroid kanseri insidansında gerçek bir artış varmış gibi gözükse de küçük (>1cm) ve lokalize tümörlerde görülme sıklığında artış gösterilmiştir. Ancak büyük ve ileri evre tümörlerde de artış olmasından dolayı insidanstaki bu artış tamamen küçük ve lokalize tümörlerdeki artışa bağlanmamıştır. İlave olarak bazı çalışmalarda 20 yaş üstü her yaşta papiller tiroid kanseri için insidansın bir önceki yaşa göre artmakta olduğu ve bu durumun çevresel faktörlere maruziyete bağlı olabileceği gösterilmiştir (Enewold, Zhu ve ark. 2009; Zhu, Zheng ve ark. 2009). Kanada'da yapılan çalışmada da tiroid kanseri tüm histolojik tipleri için benzer sonuçlar gösterilmiştir (Liu, Semenciw ve ark. 2001).

Tiroid muayenesinde 1980'li yıllarda ultrasonografinin (USG), 1990'lı yıllarda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin (TİİAB) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi yeni görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanılması tiroid

kanseri insidansının artmasına katkıda bulunmuştur. Küçük tümörlere bu yöntemlerle tanının erken konması, insidansta ortaya çıkan keskin artışı açıklamaktadır. Ancak, erken yaştan beri tiroid kanseri insidasında artışa neden olabilecek çevresel faktörlere maruziyet, büyük ve ileri evre tümörlerin insidansı ikiye katlamıştır.

Çocukluk çağında radyasyon maruziyeti, tiroid kanseri ile ilişkili en iyi bilinen patojenik faktördür (Ron, Lubin ve ark. 1995). ABD ve Kanada'da bazı benign çocukluk çağı tümörlerine radyoterapi uygulanması, 1940-1960 yılları arasında yapılan nükleer testlerle meydana gelen nükleer serpintiler ve tanısal amaçlı radyasyon kullanımının artması sonucu 1950'li yıllardan önce doğan bireylerde görülen tiroid kanseri insidansındaki artış radyasyonun patojenik özelliğini desteklemektedir. Çevresel faktörler ve diyet, genetik gibi diğer faktörler de tiroid kanseri etyolojisinde gösterilmiştir. Bu faktörlerin çoğu TSH üzerinden etki göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda uzamış TSH stimülasyonunun tiroid karsinogenezisine yol açtığı gösterilmiştir; ancak insanlarda bu mekanizma net değildir (Harach and Williams 1995). Benign nodülü olan hastalar ile kıyaslandığında malign tiroid nodülü olan hastalarda TSH düzeylerinin daha yüksek olması, uzamış TSH stimülasyonunun insanlarda da karsinogeneziste rol aldığını göstermektedir (Boelaert, Horacek ve ark. 2006; Jonklaas, Nsouli-Maktabi ve ark. 2008; Boelaert 2009). Radyasyon, DNA üzerine olan direk etkisi ile tiroid kanserine neden olur. DNA hasarının olduğu bölge ve karsinom gelişimine giden yol karmaşık olup tam olarak açıklanamamıştır (Kondo, Ezzat ve ark. 2006; Gandhi, Evdokimova ve ark. 2010). Onkojenik düzenlemeleri sağlayan genlere sahip kromozomların çekirdeklerinde meydana gelen değişiklikler karsinogenezde önemli rol oynarlar (Gandhi, Evdokimova ve ark. 2010). Radyasyon, tiroid karsinogenezini başlatırken, kanser gelişimi için başka faktörler de gereklidir. TSH düzeyini düşürmek için tiroid hormon verilmesi gibi önlemler ise klinik olarak önemli tiroid kanseri gelişimini engeller. İyonize radyasyona maruziyetin sağlık üzerine etkisini ortaya koyan kapsamlı bir çok ulusal ve uluslar arası çalışma yapılmıştır (Mettler Jr, Huda ve ark. 2008; Mettler Jr, Bhargavan ve ark. 2009; Schauer and Linton 2009). Tiroid kanseri için büyük bir risk faktörü olmasının saptanması üzerine benign durumlarda radyoterapi uygulaması sona ermiştir. Yine de tanısal görüntüleme yöntemlerinin artmasının sonucu olarak tiroid bezi radyasyon maruziyetine kalmaya devam etmektedir (Sinnott, Ron ve ark. 2010; Schonfeld, Lee ve ark. 2011).

Radyasyon ve tiroid kanseri arasında ilk ilişki 1950 yılında Duffy ve Fitzgerald tarafından tanımlanmıştır (Duffy and Fitzgerald 1950). Çocukluk çağı tiroid kanseri olan hastaların büyük bir kısmında, benign hastalıklar nedeniyle baş ve boyuna radyoterapi

öyküsü saptanmıştır. Bu ilişki daha sonra bir çok vaka-kontrol ve kohort çalışmalarında da gösterilmiştir (Mettler Jr, Bhargavan ve ark. 2009; Schauer and Linton 2009). Ron ve arkadaşları tarafından yapılan, çocukluk çağında eksternal radyasyon maruzeti ve tiroid kanseri ilişkisi ile ilgili en kapsamlı çalışmada maruz kalınan radyasyon dozu ve tiroid kanseri arasında güçlü bir doğru orantılı ilişki olduğu gösterilmiştir. 0,1 Gy (10 rad) gibi düşük dozlarda radyasyon maruziyeti ile tiroid kanseri arasında tutarlı ve güçlü bir ilişki saptanmıştır ve maruz kalınan doz arttıkça riskin de arttığı belirlenmiştir (Ron, Lubin ve ark. 1995). Radyasyona maruziyet yaşı ve tiroid kanseri arasında güçlü bir ters orantılı ilişki bulunur. 5 yaş sonrası radyasyon maruziyetinin etkisinin değerlendirilmesi için çok fazla veri yoktur; ancak atom bombasından kurtulan bireylerden elde edilen veriler, 10 yaş sonrası maruziyet için tiroid kanseri riskinde azalma olmasına rağmen riskin hala önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Preston, Ron ve ark. 2007). 1986 Çernobil faciasından sonra çocukluk çağında radyoaktif iyot, özellikle de iyot-131 maruziyetinin artmış tiroid kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Hatch, Ron ve ark. 2005; Cardis, Howe ve ark. 2006; Ron 2007; Williams 2008). Ancak paradoks olarak, tanı ve tedavi amaçlı iyot-131 kullanımının güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çernobil faciasından önce bile iyot-131'in karsinojenik potansiyeli hakkında tartışmalar mevcuttur. Marshall Adaları'nın belirli kısımlarında yaşayan ve 1954'teki nükleer patlama sonrası serpintilere maruz kalan bireylerde tiroid kanseri de dahil tiroid tümörleri meydana gelmiştir. Ancak bu maruziyet iyot-131'in daha hızlı bozulan bir izotopundan ve eksternal gama ışınlarından kaynaklanmıştır. (Conard 1984; Robbins and Adams 1989; Takahashi, Schoemaker ve ark. 2003; Land, Bouville ve ark. 2010). Çernobil faciasından kısa bir süre sonra, 41-51 MCi miktarında salınan iyot-131'e maruz kalan çocuklarda tiroid kanseri vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Facia sonrası toplanan verilerde tiroid kanseri insidansında keskin bir artış gösterilmiştir ve Belarus, Rusya Federasyonu ve Ukrayna gibi etkilenen bölgelerde 6000'in üzerinde iyot-131 ile ilişkili vaka bulunmaktadır (Balonov, Kaidanovsky ve ark. 2003; Hatch, Ron ve ark. 2005; Cardis, Howe ve ark. 2006; Ron 2007; Radiation 2008; Williams 2008).

Etyolojide yer alan diğer faktörler; diyetle iyot eksikliği, coğrafi bölge (İzlanda, Hawaii, volkanik bölgeler), ırk (Yahudiler), guatrojenler (kimyasal ve diyet), daha önce varolan tiroid hastalıkları (kolloidal nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi), ilaçlar (fenobarbital, difenoksilat, griseofulvin, bisacodil, spironolakton, oral kontraseptifler, prolaktin inhibitörleri, östrojen preparatları), daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş olmak, yaş (genç orta yaşta insidans yüksek, ama prognoz iyi), cinsiyet

(kadınlarda insidans yüksek, ama prognoz iyi), aile öyküsü, obezite, paratiroid adenomu, östrojen, sigara, alkolizm, meme kanseri, Gardner sendromu ve Cowden hastalığıdır (Collins 1997; McDougall 2006).

3.2. Tanı

3.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Çocuklukta veya genç erişkinlik çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti önemli bir bulgudur. Uzun zamandan beri mevcut olan guatrın son zamanlarda hızla büyümesi anaplastik karsinom için uyarıcıdır. Fizik muayenede tiroid kanserini düşündürülen bulguların en önemlisi soliter tiroid nodülüdür. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Nodülün veya kitlenin trakeaya fiksasyonu, sert olması, son zamanlarda hızla büyümesi, disfaji, disfoni veya ses kalınlaşması ve büyümüş servikal lenf bezleri malign nodül olasılığını güçlendirir (Pacini, Schlumberger ve ark. 2006).

3.2.2. Laboratuvar

Tiroid bezi bouklukları tüm toplumda %5 düzeylerinde gözükmekte ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak gösteren en önemli test serum tiroid hormon düzeyleridir. Tiroid hormonlarından ise etkin olan T3'dür. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. TSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir. TSH değerini düşürebilecek hiperfonksiyone nodüllerin benign olma ihtimali yüksektir. Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde kullanılan serum tiroglobulin (Tg) ölçümü tanıda spesifik değildir.

3.2.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde sesin farklı dokularda farklı hızda yayılabilme özelliğinden faydalanılır. Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemidir ve en fazla bilgi veren radyolojik yöntemdir. Tiroidin boyutları, parankim özellikleri hakkında bilgi verirken, tiroiddeki palpe edilemeyen nodülleri de saptayabilir, nodüllerin sayıları,

boyutları, eko özellikleri ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir (Pacini, Schlumberger ve ark. 2006). Çapları 3 mm'ye kadar olan nodüller saptanabilir. Ultrasonografik olarak nodüller; solid, kistik ve mikst yapıda nodül olmak üzere üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler. Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite riski fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir. Palpasyon veya başka bir görüntüleme yöntemiyle saptanan nodülün büyüklüğünü ölçmek, benign olma ihtimali yüksek olan basit kistleri ayırt etmek, malignite ihtimalini arttıran sınır düzensizliği, hipoekojenite, diffüz mikrokalsifikasyonların varlığı ve intranodüler hipervaskülarizasyon gibi özellikleri tespit etmek için ultrasonografi yararlıdır (Hegedüs 2001; Kaplan 2005). Servikal lenf nodlarındaki vaskülarite artışı da metastaz lehine yorumlanabilir.

3.2.4. Sintigrafi

Tiroid sintigrafisi tiroidin hem fonksiyonel durumunu hem de morfolojik özelliklerini ortaya koymasından dolayı özellikle hipertiroidi olgularında çok önemli bir tanı aracıdır. Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken, fonksiyonel nodül normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyonel nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyonel olan nodüllerde malignite olasılığı fonksiyonsuz nodüllere göre daha düşüktür.

3.2.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tetkiktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

3.2.6. Manyetik Rezonans (MRG)

MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzerdir. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajıdır.

3.2.7. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Boyun ultrasonografisi eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmuş, minimal invaziv, güvenli ve ayaktan hastalara uygulanabilen bir yöntemdir. İİAB'de amaç, 0.7 mm'den daha küçük çaplı iğnelerle hedef kitledeki hücreleri ya da çok küçük doku parçalarını, iğne lümeni ve iğnenin enjektörle birleştiği şeffaf bölümün içine almaktır. Bu şekilde alınan materyalin değerlendirmesi malign, benign, şüpheli veya yetersiz materyal şeklinde yorumlanabilir. İİAB yapılacak nodülün seçiminde boyut önemli bir kriterdir. İİAB için esas endikasyon soliter nodül varlığıdır. On milimetreden küçük nodüllerde beklenen yaşam süresinin toplumdan farklı olmaması nedeniyle takip tercih edilmektedir. İİAB'nin önemli bir eksiği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt edememesidir. Bir diğer sorun bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile değişebilmesidir. Malign lezyonlar içinde kesin tanı konabilen patolojiler; papiller, medüller, anaplastik kanserler, metastatik tümörler ve lenfomalardır.

20 yaş altı veya 60 yaş üstü, aile öyküsü, erkek cinsiyet, çocukluk çağında radyasyon maruziyeti öyküsü, 3 cm'den büyük nodül, boyutları artan nodül, nodül ile beraber ses kısıklığı, disfaji, palpe edilebilen lenf nodu varlığı, kişinin kendisinde veya ailesinde feokromasitoma, hiperparatiroidizm gibi MEN-2 ile ilişkili patolojilerin olması nodülün malign olma ihtimalini artıran risk faktörleridir.

3.3. Tiroid Kanseri Tipleri

3.3.1. Papiller Kanser

Papiller, folliküler ve anaplastik tiroid kanserleri, tiroid folliküler epitel hücrelerinden köken alır. Papiller ve folliküler tiroid kanserleri diferansiye tiroid kanserleri olarak bilinirler. Papiller ve follikler tiroid kanserleri çok sayıda biyolojik farklılık içermesine rağmen benzer yöntemlerle tedavi edilirler.

1975-2012 yılları arasındaki SEER verileri kullanarak açıklanan raporda, papiller tiroid kanseri insidansı 100000 kişide 4,8'den 14,9'a yükselmiştir. 2012 yılında ABD'de yaklaşık 600000 tiroid kanserli hasta bulunmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre tiroid kanseri insidansı, son yıllarda diğer malignitelere göre daha hızlı artış göstermektedir. (Horner, Ries ve ark. 2009; Siegel, Naishadham ve ark. 2013). Kadınlarda yıllık artış oranı 1992-1999 yılları arası yılda %4,2, 1999-2009 yılları arası yılda %6,9, 2009-2011 yılları arası yılda %2,2 olarak gerçekleşmiştir (Siegel, Miller ve ark. 2015)

Özellikle 1910-1960 yılları arasında benign çocukluk çağı baş ve boyun tümörlerini tedavi etmek amacıyla sıklıkla kullanılan eksternal radyoterapi son yüzyılın ikinci yarısında tiroid kanseri insidansında artışa neden olmuştur (Mack and Preston-Martin 1998). 1950li yıllardan sonra benign çocukluk çağı tümörleri için radyoterapinin terk edilmesinden itibaren, son 10-15 yılda görülen tiroid kanseri insidansındaki artış çocukluk çağı radyasyon maruziyetine bağlanmamaktadır. Tiroid kanseri insidansındaki bu artış, çok küçük nodüllere bile ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmesi ve boyun ultrasonografisinin yaygın kullanılmasına bağlı olarak küçük tirodi kanserlerinin tespit edilebilmesine bağlanmıştır (Ahn, Kim ve ark. 2014; Davies and Welch 2014; Vaccarella, Franceschi ve ark. 2016). Artan insidans kısmi olarak subklinik hastalığa erken tanı konmasını sağladığı gibi, 4 cm'den büyük tümörler dahil tüm boyutlarda diferansiye tiroid kanseri oranlarında artışa neden olduğu SEER verilerinin analizlerinde gösterilmiştir (Chen, Jemal ve ark. 2009; Enewold, Zhu ve ark. 2009). Papiller tiroid kanserinde kadın/erkek oranı 2,5/1'dir. Kadınların büyük bir kısmında dördüncü ve beşinci dekada meydana gelir. Tiroid kanseri insidansı artmasına rağmen, kadın ve erkekler için 100000'de 0,5 olan mortalite oranları 2003 ve 2012 yılları arasında değişmemiştir.

Çocukluk çağında tiroid bezinin radyasyona maruziyeti, benign ve malign tiroid tümörlerinin oluşumuna neden olan çevresel faktörlerden en net bilinenidir (Schneider and Sarne 2005). Radyasyonun terapötik kullanımı, nükleer silahların kullanımına sekonder

radyasyon maruziyeti (Nagazaki, Hiroşima), nükleer santral kazaları (Çernobil, Fukişima) potansiyet radyasyona maruziyet kaynağıdır. Birinci derece akrabalarda tiroid kanseri öyküsü veya tiroid kanseri sendromu (ailesel polipozis, Carney kompleksi, multipl endokrin neoplazi tip II, Werner sendromu, Cowden sendromu) olan bir aile öyküsünde tespit edilen nodülün malign olma riski yüksektir. Aile öyküsü pozitif olan bireylerde tiroid kanseri riskinin 10 kat artmış olduğu gösterilmiştir (Pal, Vogl ve ark. 2001). Bir çalışmada tiroid kanseri için standartize insidans oranları anne veya babasında tiroid kanseri öyküsü olan bireylerde 3,2; kardeşlerinden birinde tiroid kanseri öyküsü olan bireylerde 6,2; kız kardeşinde tiroid kanseri öyküsü olan bir kadında 11,2 olarak bulunmuştur (Hemminki, Eng ve ark. 2005). Mesleki veya çevresel bir çok faktör (John Jr and Lubin 1997; Nagataki and Nyström 2002), hepatit C ile ilişkili kronik hepatit (Antonelli, Ferri ve ark. 2007), nulliparite ya da geç yaşta gebelik (Rossing, Voigt ve ark. 2000) tamamen netleştirilmeyen, ancak risk artışına küçük de olsa etkisi olan diğer risk faktörleridir.

MAPK yolağındaki proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve düzenlenmeler diferansiye tiroid kanseri oluşumunda ve yayılmasında kritik öneme sahiptir (Fagin 2004; Kondo, Ezzat ve ark. 2006). İyi diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %70'inde RET/PTC, NTRK1, Ras veya BRAF genlerinde mutasyon mevcuttur (Jhiang 2000; Ciampi, Knauf ve ark. 2005; Fagin and Mitsiades 2008).

Papiller Kanseri Varyantları

Klasik form: Papiller tiroid kanseri tipik olarak kapsüle değildir ve bir kısmı kistik olabilir. Mikroskopik olarak çoğu belirgin bir fibrovasküler çekirdeği çevreleyen bir veya iki kat tümör hücrelerinden oluşan papillalar ile karakterizedir ve folliküller ile kolloid yapılar tipik olarak yoktur. Morfolojik tanı, tipik sitolojik özelliklerin bütünü üzerine kurulmuştur; papiller kanserin tek başına patognomonik özelliği bulunmaz. Nükleus geniş ve ovaldir, mikroskopik kesitlerde üst üste binmiş gibi gözüktürler. Hipodens toz halinde kromatinler, gereksiz bir nükleer zara bağlı sitoplazmik psödoinklüzyonlar veya nükleer oluklar içerebilirler. Papiller kanserlerin yarısında enfarktüslü tümör papilla kalıntıları olduğu düşünülen kalsifiye psammoma cisimcikleri bulunur. İnflamatuar hücreler malign büyüme alanlarını çevreleyebilir ya da infiltrate edebilir; ancak bu durum kronik otoimmün tiroidit ile ilişkilendirilmez. Papiller tiroid kanseri çoğunlukla multifokaldir. Bazı vakalarda bu durum intraglandüler metastazlara bağlanmıştır (McCarthy, Wang ve ark. 2006). Multifokal papiller tiroid kanserli 10 kadında yapılan bir çalışmada tümör odaklarının 10 kadından 5'inde bağımsız klonal kaynaklı olduğu gösterilmiştir (Shattuck,

Westra ve ark. 2005). İkinci bir çalışmada, multifokal papiller kanserlerinin % 40'ında uyuşmayan BRAF mutasyonları patenleri bulunmuştur (Lupi, Giannini ve ark. 2007).

Foliküler Varyant: Papiller tiroid kanserinin subtipleri arasında en sık görülen varyantıdır. İnsidansı giderek artmaktadır ve folliküler varyantlı papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %23 ile 40'ını oluşturmaktadır (Jung, Little ve ark. 2013; Faquin, Wong ve ark. 2015). Bu subtip, folliküler tiroid kanserinde görülen küçük-orta folliküller ile karakterizedir; ancak sitolojik olarak hipodens kromatinli üst üste binmiş geniş nükleuslu hücreler, nükleusta psödoinklüzyonlar ve psammoma cisimcikleri içerebilen nükleer oluklanmalar gibi papiller tiroid kanserinde olan tipik özellikler görülmektedir (Tielens, Sherman ve ark. 1994). Nodal metastaz yapmış olan papiller tiroid kanserinin folliküler varyantında BRAF gen mutasyonu gösterilmiştir (Daniels 2011).

Uzun Hücreli (Tall Cell) Varyant: Papiller tiroid kanserinin uzun hücreli varyantı klasik formdan daha agresif seyirli formdur (Johnson, Lloyd ve ark. 1988; Ghossein and Livolsi 2008). Papiller tiroid kanserlerinin %1'inin oluşturmaktadır ve tipik olarak BRAF geninde V600E mutasyonu ile ilişkilidir. Normal genişliğinden iki kat daha uzun olan eozinofilik sitoplazmalı hücreler ile karakterizedir. Primer tümörler geniş olmaya eğilimli olup sıklıkla invazivdir ve çoğu hastada tanı anında hem lokal hem de uzak metastaz mevcuttur (Johnson, Lloyd ve ark. 1988).

İnsüler Varyant: Histolojik olarak fibröz bantlarla ayrılmış solid iç içe geçen yapılar ile karakterizedir; ancak nükleus klasik form papiller tiroid kanseri hücresi ile aynı özelliktedir. Ortalama tanı yaşı 40-60 ile daha ileridir ve tümör boyutu daha büyüktür. Servikal lenf nodu metastazı daha az görülmekte beraber uzak metastaz daha sık görülür (Becker 2001; McDougall 2013).

Kolumnar Varyant: Palizat nükleuslu kolumnar hücrelerden oluşur. Metastazları adenokarsinom metastazları ile karışır. Kapsüllü olduğunda prognozu daha iyidir. Erkeklerde sık görülür ve uzak metastazlara sıklıkla rastlanır. Radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir (Becker 2001; McDougall 2013).

Hurthle Hücreli (Oksifilik Varyant): Hurthle hücreli karsinom özellikleri göstermektedir ancak hücreler papiller formasyonda düzenlenmişlerdir. Familial olma eğilimi vardır. Lenf nodu metastazı az olmasına rağmen nüks hızı ve mortalitesi yüksektir (McDougall 2013).

Diffüz Sklerozan Varyant: Çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür. Her iki lobu da etkiler. Yaygın skuamöz metaplazi, sklerozan alanlar, çok sayıda psammom cisimcikleri, yaygın lenfosittik infiltrasyonlar ile karakterizedir ve bu yönüyle tiroiditten ayırarak

zordur. Ekstratiroidal yayılım ve özellikle akciğere uzak metastaz sıktır (Biersack and Grünwald 2005; Thompson, Wieneke ve ark. 2005).

3.3.2. Folliküler Kanser

Diferansiye tiroid kanserlerinin papiller tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen tipidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin %15-20'sini oluşturur (Muro-Cacho and Ku 2000). Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde insidansı %40'a çıkabildiği gibi, iyot eksikliği yaşanmayan bölgelerde ise %5'e inebilir (Muro-Cacho and Ku 2000; Wartofsky and Van Nostrand 2016). İleri yaşlara ortaya çıkar. Özellikle ileri yaştaki erkeklerde saptanan tiroid nodüllerinin folliküler tiroid kanseri olma olasılığı yüksektir. Ancak kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sıktır (McDougall 2013). 5 yıllık survi %91 iken, 10 yıllık survi %85'tir (Hundahl, Fleming ve ark. 1998). Folliküler epitelden kaynaklanırlar. Genellikle boyutları küçük, kapsüllü, tek ve unisentrik tümörlerdir. Yavaş gelişir ve yavaş seyrederek. Sitolojik olarak adenom veya karsinom ayırımı yapmak zordur. Kansere lehine en önemli bulgu kapsül ve vasküler invazyon dur (Livolsi 1990). Mikroskopik olarak normal tiroid yapısına benzeyen, küçük folliküler yapılar oluşturan, uniform hücrelerden oluşurlar. Patolojik tanıda tümör kapsülü etrafındaki vasküler yapılara invazyon ve kapsülden parankime infiltrasyon varlığı iki önemli kriterdir (Biersack and Grünwald 2005).

Papiller kanser gibi lenf yoluyla metastazın aksine sıklıkla hematojen yolla metastaz yaparlar (Hedinger, Williams ve ark. 1988). Özellikle kemik ve akciğerlere metastaz sık görülür (McDougall 2013). Bazı çalışmalarda odak tiroid dokusu içinde iken bile uzak metastazların olduğu gösterilmiştir ve tanı anında %5-33 uzak metastaz mevcuttur (Emerick, Duh ve ark. 1993). İİAB ile tanı genellikle konulamaz. Tanı için kapsülün farklı yerlerinden alınan kesitlerin incelenmesi gerekir. İİAB sonucu genellikle folliküler neoplazm olarak raporlanır. Bu durumda lezyonun olduğu tarafa lobektomi ve istmusektomi yeterli olabilir. Son çalışmalar bu vakalarda total tiroidektomi yapılması gerektiğini göstermektedir. Total olmayan tiroidektomi yapılan hastalarda patoloji sonucu folliküler tiroid kanseri olarak raporlandığında; tümör çapı 1 cm'den büyük, vasküler invazyon pozitif ve kapsül tutulum mevcut ise tamamlayıcı tiroidektomi endikasyonu konulur ve postoperatif RAI önerilir. Lenf nodu metastazı nadir olduğundan profilaktik lenf nodu diseksiyonu uygulanmaz. Klinik olarak hastalar ötroidiktir ve boyutları çok küçük olduğundan pek sık fizik muayene bulgusuna rastlanmaz. Tanı anında uzak metastaz

olması, tanı yaşının 50 üstü olması, tümör çapının 4 cm'den büyük olması ve belirgin vasküler invazyon kötü prognostik faktörlerdir. Bu faktörlerden en çok birini taşıyan hastalarda 5 yıllık mortalite %1 iken, en az ikisini taşıyan hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %53'tür (Grebe and Hay 1995).

Foliküler Kanser Varyantları

Minimal İnvaziv Tip: Foliküler adenomdan kapsül ve vasküler invazyon ile ayrılır. Tümör çapı 1 cm'den büyük olup mikrofolliküler büyüme paternine sahiptir. Kalın, düzensiz ve iyi sınırlı bir fibröz kapsül mevcuttur ve kapsül etrafında vasküler invazyon varlığı görülmelidir. Prognozu iyidir. 10 yıllık nüks oranı %13,7 ve 10 yıllık mortalite oranı %2,8 olarak gösterilmiştir (Ito, Hirokawa ve ark. 2007).

Yaygın İnvaziv Tip: İnvazyon makroskopik olarak görülebilmektedir ve kapsül ile çevrili değildir. Sınırları düzensizdir. Mikroskobik olarak mitoz ve nekroz içeren hücrelerin oluşturduğu mikrofolliküllerden veya az miktarda kolloid içeren solid tümör adacıklarından oluşurlar. Metastaz oranı yüksek, prognozu kötüdür. On yıllık nüks oranı %34,6, 10 yıllık mortalite oranı ise %15,8 olarak bildirilmektedir (Ito, Hirokawa ve ark. 2007).

İnsüler Tip: Foliküler epitelden kaynaklanan bu tümörler gerek histolojik açıdan gerekse prognoz yönünden iyi diferansiye ve andiferansiye (anaplastik) tümörler arasında bir yere sahiptir (Mazzaferrri and Jhiang 1994; Sasaki, Daa ve ark. 1996). Mikroskobik olarak yaygın mitoz ve nekroz içeren fibröz septalarla ayrılan hücre adacıklarından oluşur. Çoğu kötü diferansiye tiroid karsinomu tiroid bezi çevresinde geniş invazyon yapar. Uzak organ metastazı da sık olup prognoz kötüdür.

3.3.3. Hürthle Hücreli Karsinom

Tüm tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır (Biersack and Grünwald 2005). Foliküler hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hürthle hücreleri büyük ve eozinofilik sitoplazmalı foliküler hücrelerdir ve bu hücelere onkositik ya da oksifilik hücreler de denmektedir (Feldman, Horvath ve ark. 1972). İyi diferansiye tiroid kanserlerine göre daha agresiftir ve uzak metastaz daha fazla görülür (WATSON, BRENNAN ve ark. 1984). %50 vakada bilateral, %30 vakada multifokaldir (Goffredo, Roman ve ark. 2013). 5 yıllık survi %91 iken, 10 yıllık survi %76'dır (Hundahl, Fleming ve ark. 1998). Dünya Sağlık Örgütü tarafında Hürthle hücreli neoplaziler, foliküler hücreli

neoplazilerin oksifilik bir türü olarak kabul edilmiştir. Hürthle hücre neoplazm ile Hürthle hücreli karsinomu birbirinden ayırmak çok güçtür. Çevre doku veya vasküler invazyon ile lenf nodu veya uzak metastazlar Hürthle hücreli karsinom lehine bulgulardır (McDougall 2013). Folliküler kanserlerden radyoaktif iyot tutma özelliği ile ayrılırlar. Kapsül dışı yayılım olmaması ve tümör hücrelerinin %75'inden fazlasını Hürthle hücrelerinin oluşturması ise Hürthle hücreli neoplazi lehine bulgulardır (Stojadinovic, Hoos ve ark. 2002). Çoğunlukla tiroid lojunda ele gelen kitle ile kendisini gösterir. Kadınlarda 2 kat daha sık görülür (McDougall 2013). Vakaların büyük bir kısmında çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti öyküsü bulunur. İİAB ile Hürthle hücreli neoplazm ve karsinom ayırıcı tanısı genelde mümkün olmaz. İİAB ile Hürthle hücreli neoplazm tanısı alan hastalara genel yaklaşım lobektomi ve istmusektomidir. Hurthle hücreli karsinom saptanması halinde tamamlayıcı tiroidektomi yapılır. Tümör çapı 5 cm'den büyük veya tümör çapı 3-5 cm arası ve DNA anöploidi paternde ise santral lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır (Özmen 2000).

3.3.4. Medüller Kanser

Kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Tiroid kanserlerinin %1 ile 3'ünü oluşturmaktadır (Raue 1998). Medüller kanserlerin %25'i familial olup genç yaşta tanı alırken, %75'i sporadik olup 50-60 yaş arasında sık görülür (Biersack and Grünwald 2005). Uzak metastaz lenfatik yolla olur ve latent süre kısa olduğundan sık görülür. Parafoliküler C hücrelerinin nöroendokrin kökenli olması nedeniyle tümör hücreleri kalsitonine ek olarak karsinoembriyjenik antijen, kromogranin A, nörotensin, somatostatin de salgılar. Kalsitonin ve CEA, tanı ve takipte çok değerlidir. Histopatolojik olarak tümör hücreleri eozinofilik, poliglona veya yuvarlak hücrelerden oluşur ve stromal amiloid birikimi sık görülür (Biersack and Grünwald 2005). Tümör solid, sert, kapsülsüzdür ancak belirgin sınırlıdır.

Sporadik Medüller Kanser: Sporadik vakalar ipsilateral ve tek odaklıdır. Tanı anında %50-80'inde lenf nodu metastazı mevcuttur (Biersack and Grünwald 2005). Nadiren hematogen yol ile uzak metastaz yapabilir (Önder, Kapan ve ark. 2012). 5 yıllık survi %80 iken, 10 yıllık survi %75 olarak bildirilmiştir (Hundahl, Fleming ve ark. 1998). İleri evre tümör, erkek cinsiyet, 45 üstü yaş sporadik vakalarda kötü prognostik faktörlerdir.

Famlyal Medüller Kanseri: Famlyal vakalar bilateral ve multifokaldır. Hemen hemen tüm vakalarda sorumlu genin 10. kromozomda yer alan ve 21 eksondan oluşan RET protoonkogeni olduğu gösterilmiştir. Bu gen ile hücre arı tirozin kinaz reseptörü olan RET reseptörü kodlanır. MEN-2A ve MEN-2B, otozomal dominant geçişli ve bir çok organı etkileyen herediter sendromlardır. MEN-2A'da vakaların %97'sinde mutasyon genellikle RET protoonkogeninde 10., 11. ve 13. eksonunda gerçekleşir. MEN-2B'de ise mutasyon vakaların %95'inde RET protoonkogeninde 15. ve 16. eksonunda gerçekleşir. Bu gen ile RET reseptörünün intrasellüler parçasının tirozin kinaz bölgesi kodlanır ve katalitik aktivite gerçekleşir. Famlyal medüller kanserlerin %85-90'ı MEN-2A'dır. Bu vakaların %95'inde medüller tiroid kanseri, %50'sinde feokromasitoma ve %20-30'unda hiperparatiroidi görülür (McDougall 2013). Famlyal medüller kanserlerin %10-15'i ise MEN-2B'dir ve bu vakaların da tamamında medüller tiroid kanseri, %40'ında feokromasitoma görülürken hiperparatiroidi görülmez. MEN-2B'deki medüller tiroid kanseri, MEN-2A'dakış medüller tiroid kanserinden daha agresif seyirlidir ve erken dönemde metastaz yapar. MEN-2B'de profilaktik tiroidektomi ilk 1 yaş içerisinde uygulanması gerekirken, MEN-2A'da 4-6 yaş civarında uygulanmalıdır (Mulligan, Kwok ve ark. 1993; Biersack and Grünwald 2005).

3.3.5. Anaplastik Karsinom

Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur (Biersack and Grünwald 2005). Tiroid kanserlerinin en agresif tipidir ve kısa sürede hematojen ve lenfatik yol ile metastaz yapar. Prognoz kötüdür. Kadınlarda ve 60 yaş üstünde sık görülür (McDougall 2013). Hızlı büyüme eğilimindedir ve trakea bası bulgularına veya metastatik lezyonlara bağı klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir. 2 yıllık survi %0-17 olarak gösterilmiştir (Hundahl, Fleming ve ark. 1998). Tanı anında büyük çoğunlukla inoperabl ve %50 oranında uzak metastaz mevcuttur ve en çok akciğere olmak üzere beyine metastaz yapar (McDougall 2013).

3.3.6. Tiroid Lenfoması

Tüm tiroid kanserlerinin %0,5'ini oluşturur. Genellikle non-Hodgkin lenfoma olarak görülür. Kadınlarda, 60 yaş üstünde ve Hashimoto tiroiditi tansı olanlarda daha sık görülür. Tanı konulduğunda primer ya da sistemik lenfomaya sekonder tutulum olup olmadığı araştırılmalıdır. Primer lenfoma da kemoterapi çoğunlukla küratif olmakla birlikte total tiroidektomi diğer seçenektir.

3.4. Tiroid Kanseri Evreleme

Tümör davranışı belirleyebilmek amacıyla diferansiye tiroid kanserleri için bir çok sınıflandırma mevcuttur.

European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), 1979 yılında tanımladığı indeks ile yaş, karsinom cinsi, hücre tipi, tiroid dışına yayılım ve uzak metastaz parametreleri kullanarak prognoz belirlemeye çalışmıştır. Ancak diferansiye ve indiferansiye kanserler beraber değerlendirildiğinden yaygın olarak kullanılamamıştır.

MACIS sistemi papiller karsinomlar için 1993'te Mayo Klinik tarafından tanımlanmıştır. Ancak bu sistem de yaygın olarak kullanılmamıştır.

De Groot Evrelemesi 1990 yılında Chicago tarafından tanımlanmış olup, kriterler arasında yaşın bulunmaması en önemli eksiğidir. 1995 yılında folliküler karsinomlar için de kullanılmaya başlanmıştır.

Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanseri Mücadele Komitesi (UICC) her tip kanser için TNM evreleme geliştirmişlerdir ve bu evreleme sistemi 2010 yılında 7. revizyon ile kullanılmaya başlanmıştır (Edge, Byrd ve ark. 2010). "T" tümörü, "N" nodüler yayılımı ve "M" metastazı tanımlayan bu sistem ile hastalık evresi ve progresyon takibi tüm dünyada standardize edilmiştir.

TABLO 1 - TİROİD KANSERİ TNM EVRELEMEDE T KATEGORİSİ

T _x	Primer tümör değerlendirilememiştir
T ₀	Primer tümör bulunamamıştır
T ₁	Tümör çapı ≤ 2 cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T _{1a}	Tümör çapı ≤ 1 cm ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T _{1b}	Tümör çapı 1-2 cm arasında ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T ₂	Tümör çapı 2-4 cm arasında ve tümör doku dışına çıkmamıştır
T ₃	Tümör çapı ≥ 4 cm ve tümör doku dışına çıkmıştır
T _{4a}	Tümör çapı önemli değildir ve tümör komşu dokulara yayılmıştır
T _{4b}	Tümör boyutu önemli değildir ve tümör kemik dokular ile vasküler yapılara uzanmıştır

TABLO 2 - TİROİD KANSERİ TNM EVRELEMEDE N KATEGORİSİ

N_x	Komşu lenf nodları değerlendirilememiştir
N_0	Komşu lenf nodu yayılımı yok
N_1	Komşu lenf nodu yayılımı var
N_{1a}	Bölgesel lenf nodu (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal) yayılımı var
N_{1b}	Uzak lenf nodu (servikal, retrofaringeal, superior mediastenal) yayılımı var

TABLO 3 - TİROİD KANSERİ TNM EVRELEMEDE M KATEGORİSİ

M_0	Uzak metastaz yok
M_1	Uzak metastaz var

TABLO 4 - TNM EVRELEME SİSTEMİ

EVRE	5 YILLIK SURVEYİ (%)
1	100
2	100
3	95,8
4 (A, B, C)	45,3

TABLO 5 – PAPİLLER VE FOLLİKÜLER TİROİD KANSERİ <45 YAŞ EVRE BELİRLEME

EVRE	T	N	M
1	T_{1-4}	N_{0-1}	M_0
2	T_{1-4}	N_{0-1}	M_1

TABLO 6 – PAPİLLER VE FOLLİKÜLER TİROİD KANSERİ ≥45 YAŞ EVRE BELİRLEME

EVRE	T	N	M
1	T ₁	N ₀	M ₀
2	T ₂	N ₀	M ₀
3	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁	N _{1a}	M ₀
	T ₂	N _{1a}	M ₀
	T ₃	N _{1a}	M ₀
4A	T _{4a}	N ₀	M ₀
	T _{4a}	N _{1a}	M ₀
	T ₁	N _{1b}	M ₀
	T ₂	N _{1b}	M ₀
	T ₃	N _{1b}	M ₀
	T _{4a}	N _{1b}	M ₀
4B	T _{4b}	N _{1ab}	M ₀
4C	T ₁₋₄	N _{1ab}	M ₁

American Thyroid Association (ATA) tiroid kanserlerini tekrarlama riskine göre; düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırmıştır.

TABLO 7 – ATA RİSK SINIFLANDIRMASI

DÜŞÜK RİSK (Aşağıdakilerin hepsi)	ORTA RİSK (Aşağıdakilerden herhangi biri)	YÜKSEK RİSK (Aşağıdakilerden herhangi biri)
Lokal ve uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokuya invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş	Servikal lenf nodu metastazı	Tümörün tamamen rezeke edilememesi
Lokal invazyon yok	Postop tiroid yatağı dışında I ¹³¹ tutulumu	Uzak metastaz
Agresif histopatolojik bulgu yok	Agresif histopatolojik bulgu olması	Postop serum TG yüksekliği
Damar invazyonu yok	Damar invazyonu olması	
I ¹³¹ tutulumu tiroid yatağının dışında yok		

4. OSTEOPONTİN

OPN, yaklaşık 300 aminoasitten oluşan, 40 kiloDalton (kDa) ağırlığında, negatif yüklü, hidrofilik ve fosforile olmuş asidik bir glikoprotein olup ilk olarak kemikte major sialoprotein olarak tanımlanmıştır. Bone sialoprotein 1 (BSP-1), early T-lymphocyte activation 1 (Eta-1), secreted phosphoprotein 1 (SPP-1) olarak da bilinmektedir (Prince, Oosawa ve ark. 1987; Mazzali, Kipari ve ark. 2002). OPN kodlayan gen insanda 4. Kromozomun uzun kolunun 21 ile 25. Bölgeleri (4q21-q25) üzerindedir. Yaklaşık 11 kilobaz (kb) uzunluğunda olup 7 ekzon içermektedir (Young, Kerr ve ark. 1990). Böbrek, beyin, T lenfositler, makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, epitel hücreleri gibi farklı birçok hücre tipinde eksprese olur (Weber 2001; Higashibata, Sakuma ve ark. 2004). T lenfosit aktivasyonu, inflamasyon, hücre adhezyonu, sitokin ekspresyonu, hücre göçü, doku onarımı gibi birçok biyolojik görevi vardır (Wang and Denhardt 2008).

OPN; aspartik asit, glutamik asit ve serin aminoasitlerince zengin bir glikoprotein olup Small Integrin Binding Ligand N-Linked Glycoprotein (SIBLING) protein ailesi içerisinde yer almaktadır (Fisher, Torchia ve ark. 2001). En önemli karakteristik yapısı arjinin-glisin-aspartik asit dizisinden oluşan hücre bağlanma bölgesidir (Wang and Denhardt 2008). Bu bölgeye çeşitli integrinler ve ekstrasellüler matriks proteinleri bağlanır (Yokosaki, Tanaka ve ark. 2005). Bu bağlanmalar ile OPN hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimleri, hücre göçü, kemotaksi ve hücre içi sinyal yollarını tetiklemektedir (Sodek, Ganss ve ark. 2000). Aynı zamanda bir kalsiyum ve iki heparin bağlanma bölgesine de sahiptir (Wang and Denhardt 2008). Hücre etkileşim bölgelerinin yanı sıra OPN'nin fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli olan proteaz ayrılma bölgeleri de bulunmaktadır. Arjinin-glisin-aspartik asit dizi bölgesinin yakınında birçok türde bulunan oldukça korunmuş diziye sahip trombin ayrılma motifi bulunmaktadır (Senger, Perruzzi ve ark. 1994). Trombin ayrılması ile OPN amino ve karboksil terminal bölgesi olmak üzere farklı sinyal fonksiyonları taşıyan 2 reseptör bağlanma bölgesinin oluşmasında neden olur. CD_{44v6} doğrudan, CD_{44v3} ise heparin köprüleri aracılığı ile karboksil terminal bölgesine bağlanmaktadır (Rangaswami, Bulbule ve ark. 2006). OPN'nin integrin reseptörüne verimli bir şekilde bağlanabilmesi için trombin ayrılması ve fosforilasyon ile arjinin-glisin-aspartik asit dizi bölgesini içeren amino terminal bölgesinin aktivasyonu ilk koşuldur (Salih, Ashkar ve ark. 1997). Yapılan çalışmalarda, bütün hücre dizilerinde trombin ayrılması ile OPN'nin hücrelere bağlanmasını ve ayrılmasını belirgin bir şekilde tetiklediği gösterilmiştir (Senger, Perruzzi ve ark. 1994). Trombinin ayrılmasından sonra gizli bir

integrin bağlanma bölgesi serin-valin-valin-tirozin-glutamat-lösin-arjinin açığa çıkar. Bu bölgeye integrinlerin bağlanması ile hücre adhezyonu ve hücre göçü uyarılmaktadır (Smith, Cheung ve ark. 1996). Son zamanlarda OPN çeşitli metalloproteinazlar için bir substrat gibi nitelendirilmektedir. Metalloproteinazlar ile aktive olmuş OPN, farklı bağlanma bölgeleri ile çeşitli integrinlere bağlanabilmekte ve böylece OPN etkinliğini ve hücre yanıtlarının değişmesini düzenlemektedir (Agnihotri, Crawford ve ark. 2001).

OPN ekspresyonunun düzenlenmesi günümüzde hala anlaşılamamış olup çeşitli hücre tipleri arasında değişiklik göstermektedir. OPN'nin ekspresyonu, transkripsiyon oranı, mRNA sentezi, stabilitesi ve translasyon ve post-translasyonel modifikasyonlar çeşitli hormon, sitokin ve büyüme faktörleri tarafından etkilenir (Denhardt and Noda 1998). Genel olarak steroidler, retinoik asit, glukokortikoidler ve 1,25-dihidroksivitamin D₃ kemik hücrelerindeki OPN ekspresyonunu artırır (Prince and Butler 1987; Kasugai, Zhang ve ark. 1991). OPN ekspresyonu aynı zamanda çeşitli büyüme faktörleri ve differansiasyon faktörleri tarafından regüle edilir. OPN ekspresyonu kemik ve böbrekte bifosfonat ile baskılanır (Sodek, Chen ve ark. 1995; Yasui, Fujita ve ark. 1998).

OPN'nin, kemiğin yeniden şekillendirilmesi ve rezorpsiyonunu düzenleme (Razzouk, Brunn ve ark. 2002), düz kas hücrelerinin kalsifikasyonunu inhibe etme (Jono, Peinado ve ark. 2000), biyomineralizasyonu düzenleme (Gericke, Qin ve ark. 2005), tümör oluşumu ve transformasyonu (Wai and Kuo 2004), apoptoz (Khan, Lopez -Chua ve ark. 2002), indüklenebilir nitrikoksitsentaz ekspresyonunun inhibisyonu (Rollo, Laskin ve ark. 1996) gibi bir çok görevi bulunmaktadır. OPN makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler, natural killer hücreleri, T ve B lenfositlere önemli ölçüde eksprese olur ve hücrel bağışıklıkta rol oynar (Wang and Denhardt 2008).

OPN salınımı dokuya göre spesifite göstermektedir ve regülasyonu birçok hormon, büyüme faktörü, tümör promotorü ve onkogenler tarafından sağlanmaktadır (Brown, Papadopoulos-Sergiou ve ark. 1994). Bu nedenle OPN tümörlerin metastaz potansiyelinde önemli rol oynamaktadır.

OPN molekülünde integrin ve CD₄₄ bağlanma bölgesi içeren proteazlara duyarlı bir bölge bulunmaktadır. Birçok malignitede CD₄₄ izoformları eksprese edilmektedir. OPN matriks metalloproteinazlarına yüksek oranda bağlanma ve aktive etme özelliğinden dolayı tümör progresyonunun erken bulgusu olan ekstrasellüler matriks degradasyonu ve yapılandırılmasında rol almaktadır. CD₄₄ ve OPN bağlanması ile integrin yolağı uyarılır, bir çok kinaz (fosfoinozimid 3-kinaz, NIK, PLC, PKC, MAPK) aktive olur ve integrin aracılı adhezyon ve kanser hücrelerinin transendotelial migrasyonu gerçekleşir.

OPN, onkogenezde ve tümör progresyonunda, inflamasyonda, immünitelerde, kemiğin yeniden yapılandırılmasında, anjiogenezde, apoptoz inhibisyonunda patofizyolojik rol oynar (Donati, Boldrini ve ark. 2005). Proteolitik enzimlerin aktivasyonu ile bazal membran dahil ekstrasellüler matriks yıkımı kanserin progresyonu için gerekli olduğundan OPN, hücre proliferasyonunda, hücre migrasyonunda ve invazyonda rol alır.

Meme kanseri, prostat kanseri, osteosarkom, glioblastom, kolorektal kanser ve melanom gibi birçok malignitede OPN'nin yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir (Bramwell, Tuck ve ark. 2005). OPN moleküllerinin malign hücreler ile endotelial hücreler arasında etkileşimde bulunduğu, artmış salınımının uzak dokulara metastazı regüle ettiği ve tümör gelişimindeki anjiogenez için gerekli olduğu gösterilmiştir (Bramwell, Tuck ve ark. 2005).

OPN, patolojik olarak alfa integrinler ile etkileşmekte, böylelikle hem hücreye tutunmaya hem de hücre sinyalizasyonuna aracılık etmektedir. OPN salınımının metastatik potansiyel ile de ilgili olduğu düşünülmektedir (Debucquoy, Goethals ve ark. 2006). OPN'nin hem primer bronkojenik karsinomda hem de akciğer metastazın gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (Debucquoy, Goethals ve ark. 2006).

Meme kanserinde OPN'nin artmış ekspresyonunun diğer prognostik faktörlerden bağımsız şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rudland, Platt-Higgins ve ark. 2002). OPN'nin artmış salınımı agresiflikle ilişkili olduğu ve kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Artmış OPN, tümör hücrelerinde gösterilerek ya da ELISA yöntemi ile kanda ölçülerek malignite tanı ve takibinde belirteç olarak kullanılabilir (Fedarko, Jain ve ark. 2001).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada Mayıs 2016-Nisan 2017 ayları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ile Genel Cerrahi Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, hiçbir tedavi almamış, obez olmayan ve ek hastalığı bulunmayan yeni tanı tiroid kanserli 40 hasta ile yine bu kriterleri taşıyan 40 sağlıklı birey olmak üzere toplam 80 birey iki grup olarak ele alındı. Çalışmaya dahil edilen 80 kişinin tamamı tiroid hormonlarının kemik metabolizması üzerine etkilerinin minimum düzeyde tutulması amacıyla ötiroid idi ve düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri normaldi.

5.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı bireylerden sabah açlıkta 5 ml venöz kan alınmış, NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Laboratuvarı'nda santrifüj edilmiş ve serum örneği işleme konulacağı zamana kadar -80 santrigrad derecede saklanmıştır. Tüm örnekler toplandıktan sonra aynı günde ELISA yöntemi ile serum osteopontin düzeyleri çalışılmıştır. Hasta grup opere edildikten sonra patoloji raporları incelenmiş ve mikroskopik bulgular verilere aktarılmıştır.

5.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 16 yazılımı ve Excel 2010 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı bulgular sürekli verilerde ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum ile kategorik verilerde sayı ve yüzdelerle gösterilmiştir. Normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapılmıştır. Sürekli verilerin çoklu gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi, ikili gruplar arası karşılaştırmasında ise bağımsız gruplarda T Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi, sayısal veriler arası ilişkiyi belirlemede ise Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Mayıs 2016 – Nisan 2017 arasında araştırma grubu için 40 katılımcı, kontrol grubu için 40 katılımcı olmak üzere toplam 80 kişi ele alındı. İİAB ile tiroid kanseri tanısı almış, ancak hiçbir tedavi almamış hastalar ile sağlıklı bireylerden kan alındı ve karşılaştırıldı. Serum TSH, düzeltilmiş kalsiyum ve İİAB ile tanı aldıktan sonra çalışma için kanları alınan ve daha sonra da opere olan hastaların Patoloji raporları için Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Poliklinikleri ile Genel Cerrahi Anabilim Dalı Poliklinikleri'ndeki veriler alındı.

Hasta grubu incelendiğinde hastaların yaş ortalaması $46,25 \pm 15,33$ yıl (min 18, maks 82) idi. Kontrol grubu incelendiğinde yaş ortalaması $46,63 \pm 15,9$ yıl (min 19, maks 80) idi. Hastaların 32'si (%80'i) kadın, 8'i (%20'si) erkek idi. Kontrol grubu da hasta grubuna benzer şekilde 32 kadın ve 8 erkek ile oluşturuldu.

TABLO 8 – GENEL DEMOGRAFİK BULGULAR

Yaş	
Hasta (ortalama, min-maks)	$46,25 \pm 15,33$ (18-82)
Kontrol (ortalama, min-maks.)	$46,63 \pm 15,94$ (19-80)
Cinsiyet	
Kadın	32 (%80)
Erkek	8 (%20)

Hasta grubunda TSH düzeyi ortalaması $2,12 \pm 1,35$ μ IU/mL (min 0,5 μ IU/mL, maks 5,32 μ IU/mL) idi. Kontrol grubunda TSH düzeyi ortalaması $1,86 \pm 1,06$ μ IU/mL (min 0,38 μ IU/mL, maks 5,09 μ IU/mL) idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,662$).

TABLO 9 – TSH DÜZEYLERİ

TSH Düzeyleri (μ IU/mL)		
Hasta ortalama (min-maks)	$2,12 \pm 1,35$ (0,5-5,32)	$p=0,662$
Kontrol ortalama (mins-maks)	$1,86 \pm 1,06$ (0,38-5,09)	

Hasta grubunda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalaması $9,38 \pm 0,34$ mg/dL (min 8,68 mg/dL, maks 10,11 mg/dL) idi. Kontrol grubunda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalaması $9,49 \pm 0,32$ mg/dL (min 8,62 mg/dL, maks 10,17 mg/dL) idi. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,151$).

TABLO 10 – DÜZELTİLMİŞ KALSIYUM DÜZEYLERİ

Düzeltilmiş Kalsiyum Düzeyleri (mg/dL)		
Hasta (min-maks)	9,38 ± 0,34 (8,68-10,11)	p=0,151
Kontrol (mins-maks)	9,49 ± 0,32 (8,62-10,17)	

Hasta grubunda kilo ortalaması 70,02 ± 10,15 kg (min 48 kg, maks 89 kg) idi. Kontrol grubunda kilo ortalaması 69,3 ± 6,98 kg (min 50 kg, maks 85 kg) idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,711). Hasta grubunda boy ortalaması 164,1 ± 6,67 cm (min 150 cm, maks 178 cm) idi. Kontrol grubunda boy ortalaması 164,8 ± 5,94 cm (min 155 cm, maks 180 cm) idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,609). Hasta grubunda VKİ ortalaması 25,93 ± 2,91 (min 20,4, maks 29,76) idi. Kontrol grubunda VKİ ortalaması 25,45 ± 2,46 (min 20,57, maks 29,64) idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,425).

TABLO 11 – KİLO, BOY VE VKİ DEĞERLERİ

Kilo (kg)		
Hasta ortalama (min-maks)	70,02 ± 10,15 (48-89)	p=0,711
Kontrol ortalama (mins-maks)	69,3 ± 6,98 (50-85)	
Boy (cm)		
Hasta ortalama (min-maks)	164,1 ± 6,67 (150-178)	p=0,609
Kontrol ortalama (mins-maks)	164,8 ± 5,94 (155-180)	
VKİ		
Hasta ortalama(min-maks)	25,93 ± 2,91 (20,4-29,76)	p=0,425
Kontrol ortalama (mins-maks)	25,45 ± 2,46 (20,57-29,64)	

Hastalarda tümör fokalitesi incelendiğinde 27 (%67,5) hastada tümör tek odaklı idi. Tümör 11 (%27,5) hastada iki odaklı, 1 (%2,5) hastada üç odaklı, 1 (%2,5) hastada ise beş odaklı idi.

TABLO 12 – TÜMÖR FOKALİTESİ

Tek odak	27 (%67,5)
Çok odak	13 (%32,5)

Tümör yeri değerlendirildiğinde, tümör 15 (%37,5) hastada sağ lob, 13 (%32,5) hastada sol lob, 8 (%20) hastada sağ ve sol lob birlikte, 1 (%2,5) hastada istmus, 1 (%2,5) hastada sağ lob ve istmus birlikte, 1 (%2,5) hastada sol lob ve istmus birlikte, 1 (%2,5) hastada sağ ve sol lob ve istmus birlikte yerleşimli bulundu.

TABLO 13 – TÜMÖR YERLEŞİM YERLERİ

Sağ lobda	15 (%37,5)
Sol lobda	13 (%32,5)
İstmusta	1 (%2,5)
Sağ lobda ve sol lobda birlikte	8 (%20)
Sağ lobda ve istmusta birlikte	1 (%2,5)
Sol lobda ve istmusta birlikte	1 (%2,5)
Sağ lobda, sol lobda ve istmusta birlikte	1 (%2,5)

Tanıların incelenmesinde 38 (%95) hasta papiller tiroid kanseri, 1 (%2,5) hasta folliküler tiroid kanseri, 1 (%2,5) hasta medüller tiroid kanseri idi. Papiller tiroid kanserlerinin varyantlarına bakıldığında 28 (%70) hasta klasik varyant, 9 (%22,5) hasta folliküler varyant, 1 (%2,5) hasta insüler varyant idi.

TABLO 14 – HASTALARIN TANI DAĞILIMI

Papiller Tiroid Kanseri	38 (%95)
Folliküler Tiroid Kanseri	1 (%2,5)
Medüller Tiroid Kanseri	1 (%2,5)

TABLO 15 – TİROİD PAPİLLER KANSERLİ HASTALARIN VARYANT DAĞILIMI

Klasik Varyant	28 (%73,6)
Folliküler Varyant	9 (%23,7)
İnsüler Varyant	1 (%2,7)

Tüm tiroid kanserli hastaların 28'inde (%70) lenfovasküler invazyon yok iken, 12'sinde (%30) lenfovasküler invazyon mevcuttu. 36 (%90) hastanın perinöral invazyonu yok iken 4 (%10) hastanın perinöral invazyonu mevcuttu. 20 (%50) hastada kapsül invazyonu vardı, 20 (%50) hastada ise kapsül invazyonu yoktu. 39 (%97,5) hastada çevre tiroid doku invazyonu görülürken 1 (%2,5) hastada görülmedi. 35 hastada cerrahi sınır

temiz idi (%87,5), 5 (%12,5) hastada ise cerrahi sınır pozitif idi. 10 (%25) hastada lenf nodu metastazı saptanmış idi, 30 (%75) hastada ise lenf nodu metastazı saptanmadı.

TABLO 16 – İNVAZYON DEĞERLENDİRMESİ

Lenfovasküler İnvazyon	
Var	12 (%30)
Yok	28 (%70)
Perinöral İnvazyon	
Var	4 (%10)
Yok	36 (%90)
Kapsül İnvazyonu	
Var	20 (%50)
Yok	20 (%50)
Çevre Tiroid Doku İnvazyonu	
Var	39 (%97,5)
Yok	1 (%2,5)
Cerrahi Sınır	
Var	5 (%12,5)
Yok	35 (%87,5)
Lenf Nodu Metastazı	
Var	10 (%25)
Yok	30 (%75)

Hasta grubunda serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,21 \pm 3,67$ ng/mL; ortancası 10,29 ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) idi. Kontrol grubunda serum osteopontin düzeyi ortalaması $6,14 \pm 2,29$ ng/mL; ortancası 6,55 ng/mL (min 1,85 ng/mL, maks 10,51 ng/mL) idi. Hasta grubunun serum osteopontin düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

TABLO 17 – HASTA VE KONTROL GRUPLARINDA SERUM OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Hasta ortalama (min-maks)	$10,21 \pm 3,67$ (3,69-22,47)	$p < 0,001$
Kontrol ortalama (min-maks)	$6,14 \pm 2,29$ (1,85-10,51)	

Tümör fokalitesi ile osteopontin düzeyi arasındaki ilişki ele alındığında tek odaklı tümörlerde osteopontin düzeyi ortalaması $9,79 \pm 3,02$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 14,24 ng/mL) iken çok odaklı tümörlerde osteopontin düzeyi ortalaması $11,09 \pm 4,77$ ng/mL (min 4,78 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,301$).

TABLO 18 – TÜMÖR FOKALİTESİ VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Tek odaklı tümörlerde ortalama	9,79 ± 3,02 (3,69-14,24)	p=0,301
Çok odak tümörlerde ortalama	11,09 ± 4,77 (4,78-22,47)	

Ortalama tümör çapı $2,55 \pm 2,58$ cm (min 0,2 cm, maks 10,7 cm) olarak ölçüldü. Papiller tiroid kanserli grup mikropapiller (≤ 10 mm) ve makropapiller (>10 mm) olmak üzere iki gruba ayrılarak bu iki grup ile serum osteopontin düzeyi ortalaması arasındaki ilişki incelendi. Mikropapiller grupta serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,21 \pm 3,05$ ng/mL (min 3,73 ng/mL, maks 13,54 ng/mL) ve makropapiller grupta serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,08 \pm 4,08$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 22,7 ng/mL) olarak ölçüldü. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,923$).

TABLO 19 – TÜMÖR ÇAPI VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Mikropapiller grup ortalama (min-maks)	10,21 ± 3,05 (3,73-13,54)	p=0,923
Makropapiller grup ortalama (min-maks)	10,08 ± 4,08 (3,69-22,47)	

Papiller tiroid kanserli olup 28 klasik varyant, 9 folliküler varyant ve 1 insüler varyantlı olan hastalar, klasik varyant (%73,6) ve klasik olmayan varyant (%26,4) olmak üzere iki grup halinde ele alındı ve bu iki grupta ortalama osteopontin düzeyleri karşılaştırıldı. Klasik varyantlı hastalarda serum osteopontin düzeyleri ortalaması $9,92 \pm 4,04$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 22,47 ng/mL), klasik olmayan varyantlı hastalarda serum osteopontin düzeyleri ortalaması $10,30 \pm 2,73$ ng/mL (min 5,56 ng/mL, maks 16,94 ng/mL) olarak ölçüldü. Bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,793$).

TABLO 20 – PAPİLLER KANSER VARYANTLARI VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Klasik varyant ortalama (min-maks)	9,92 ± 4,04 (3,69-22,47)	p=0,793
Klasik olmayan varyant ortalama (min-maks)	10,3 ± 2,73 (5,56-16,94)	

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda lenfovasküler invazyon varlığı ile ortalama osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki irdelendiğinde lenfovasküler invazyonu olan 12 hastanın serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,20 \pm 3,75$ ng/mL (min 4,78 ng/mL, maks 16,94 ng/mL) iken lenfovasküler invazyonu olmayan 28 hastanın serum osteopontin

düzeyi ortalaması $10,22 \pm 3,71$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,988$).

TABLO 21- LENFOVASKÜLER İNVAZYON VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Lenfovasküler invazyon pozitif ortalama (min-maks)	$10,20 \pm 3,75$ (4,78-16,94)	$p=0,988$
Lenfovasküler invazyon negatif ortalama (min-maks)	$10,22 \pm 3,71$ (3,69-22,47)	

Kapsül invazyonu olan tiroid kanserli hastalarda ortalama osteopontin düzeyleri ile kapsül invazyonu varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, kapsül invazyonu olan tümörlerde serum osteopontin düzeyi ortalaması $9,81 \pm 3,59$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 16,94 ng/mL), kapsül invazyonu olmayan tümörlerde serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,61 \pm 3,80$ ng/mL (min 3,73 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) olarak ölçüldü. Bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,500$).

TABLO 22 – KAPSÜL İNVAZYONU VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Kapsül invazyonu pozitif ortalama (min-maks)	$9,81 \pm 3,59$ (3,69-16,94)	$p=0,500$
Kapsül invazyonu negatif ortalama (min-maks)	$10,61 \pm 3,80$ (3,73-22,47)	

Lenf nodu metastazı olan ve olmayan tiroid kanserli hastalar ile ortalama serum osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki irdelendiğinde lenf nodu metastazı pozitif olan tümörlerde serum osteopontin düzeyi ortalaması $9,24 \pm 3,56$ ng/mL (min 4,78 ng/mL, maks 16,94 ng/mL), negatif olan tümörlerde serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,54 \pm 3,71$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,340$).

TABLO 23 – LENF NODU METASTAZI VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Lenf nodu metastazı pozitif ortalama (min-maks)	$9,24 \pm 3,56$ (4,78-16,94)	$p=0,340$
Lenf nodu metastazı negatif ortalama (min-maks)	$10,54 \pm 3,71$ (3,69-22,47)	

Perinöral invazyonu olan, çevre doku invazyonu olmayan ve cerrahi sınır temiz olan hasta sayısının az olması nedeniyle bu gruplar ile osteopontin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirme dışı bırakıldı.

TNM evrelemeye göre papiller tiroid kanserli 38 hastanın 26'sı (%68,5) evre 1, 1'i evre 2 (%2,6), 6'sı (%15,8) evre 3 ve 5'i (%13,1) evre 4 olarak bulundu. Evre 1 ve 2 olan

hastalar bir grup, evre 3 ve 4 olan hastalar başka bir grup olarak ele alındı ve bu iki grupta serum osteopontin düzeyi ortalamalarına bakıldı. İlk grupta serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,22 \pm 3,98$ ng/mL (min 3,73 ng/mL, maks 22,47 ng/mL) olarak, ikinci grupta ise $9,90 \pm 3,26$ ng/mL (min 3,69 ng/mL, maks 14,24 ng/mL) olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,819$).

TABLO 24 – TNM EVRELEME VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Evre 1 ve evre 2 ortalama (min-maks)	$10,22 \pm 3,98$ (3,73-22,47)	p=0,819
Evre 3 ve evre 4 ortalama (min-maks)	$9,90 \pm 3,26$ (3,69-14,24)	

ATA risk sınıflandırmasına göre papiller tiroid kanserli 38 hastanın 13'ü (%34,2) düşük riskli, 20'si (%52,6) orta riskli, 5'i (%13,2) ise yüksek riskli olarak bulundu. Düşük riskli grupta serum osteopontin düzeyi ortalaması $10,91 \pm 4,45$ ng/mL (min 3,73 ng/mL, maks 22,47 ng/mL), orta riskli grupta $9,77 \pm 2,89$ ng/mL (min 3,69 ng/ml, maks 14,24 ng/mL), yüksek riskli grupta ise $9,50 \pm 4,96$ ng/mL (min 4,78 ng/mL, maks 16,94 ng/mL) olarak saptandı. Bu gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,698$).

TABLO 25 – ATA RİSK SINIFLANDIRMASI VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Serum Osteopontin (ng/mL)		
Düşük riskli grup ortalama (min-maks)	$10,91 \pm 4,56$ (3,73-22,47)	p=0,698
Orta riskli grup ortalama (min-maks)	$9,77 \pm 2,89$ (3,69-14,24)	
Yüksek riskli grup ortalama (min-maks)	$9,50 \pm 4,96$ (4,78-16,94)	

7. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri endokrin sistemin en yaygın tümörüdür. Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90ını oluşturur (Jameson and Weetman 2001; Carling and Udelsman 2005).

Boyun ultrasonografisi eşliğinde yapılan İİAB günümüzde tiroid nodülüne standart yaklaşım olmuştur ve minimal invaziv, güvenli ve ayaktan uygulanabilen bir yöntemdir. İİAB'nin önemli bir eksikliği benign folliküler tümör ile folliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant papiller tiroid kanserini ayırt edememesidir. Bir diğer sorun bazı biyopsilerde tanı için yeterli materyal elde edilememesi ve işlemin sonucunun biyopsiyi yapan hekim ve sitopatoloğun deneyim ve yeteneği ile değişebilmesidir. Yine her ne kadar İİAB kolay bir işlem ve minimal invaziv olsa da işlem sırasında hastalarda meydana gelen anksiyete işlemi zorlaştırabilmektedir.

Osteopontin anjiogenez ve tümör invazyonunda rol alması nedeniyle bir çok malignite ile ilişkisinin olduğu gösterilmiş bir glikoproteindir. Literatürde serum osteopontin düzeyi ile tüm tiroid kanserleri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Hastalar yaş olarak değerlendirildiğinde yaş ortalaması $46,25 \pm 15,33$, ortanca yaş ise 49 olarak bulunmuştur ve literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Merhy ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada diferansiye tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı 49 olarak saptanmıştır (Merhy, Driscoll ve ark. 2001).

Hastaların cinsiyetine bakıldığında hastaların %80'i kadın, %20'si erkek olarak saptanmıştır ve kadın cinsiyetin çok baskın olduğu dikkati çekmiştir. Literatürde de tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere oranla 2 ile 4 kat daha fazla olduğu görülmektedir (Merhy, Driscoll ve ark. 2001; Nagataki and Nyström 2002) ve çalışmamızda da benzer oran tespit edilmiştir.

Tiroid kanseri tipleri incelendiğinde hastaların %95'inde papiller karsinom, %2,5'inde folliküler karsinom, %2,5'inde ise medüller karsinom tespit edilmiştir. Literatürde Hundahl ve arkadaşları tarafından 1985-1995 yılları arasında ABD'de 53,856 tiroid kanserli vaka üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %90'ını diferansiye tümörler (%80'i papiller ve %10'u folliküler tip), %7'sini medüller tip, geri kalan kısmını da anaplastik tip, lenfoma ve diğer nadir tipler oluşturmaktadır (Hundahl, Fleming ve ark. 1998). Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle literatürde belirtilen nadir tiplere rastlanılmamıştır; ancak literatüre benzer olarak papiller karsinom hakimiyeti mevcuttur.

Hasta ve sağlıklı grup arasındaki serum osteopontin düzeylerine bakıldığında hasta grubunda ortalama osteopontin düzeyi $10,21 \pm 3,67$ ng/mL, ortancası 10,29 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Sağlıklı grupta ise ortalama osteopontin düzeyi $6,14 \pm 2,29$ ng/mL, ortancası 6,55 ng/mL olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki osteopontin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grupta osteopontin düzeyleri daha yüksektir ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Literatürde bu konuyla ilgili çok sınırlı çalışma mevcut olup daha çok doku osteopontin ekspresyonu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Briese ve arkadaşları tiroid kanserli dokular ile sağlıklı tiroid dokularında osteopontin ekspresyonunu incelemiş ve tiroid kanserli dokularda osteopontin ekspresyonunun yüksek olduğunu göstermişlerdir (Briese, Cheng ve ark. 2010). Park ve arkadaşlarının 67 papiller tiroid karsinomlu hasta ile 24 sağlıklı bireyi karşılaştırarak yapmış olduğu çalışmada serum osteopontin düzeyleri hasta grupta yüksek bulunmuştur (Park, Park ve ark. 2015).

İİAB ile tanı konduktan sonra osteopontin çalışılmak üzere kanları alınan ve daha sonra opere edilen, patoloji raporları incelenen hastaların tümör fokalitesine bakıldığında %67,5'inde tek odak, %27,5'nde iki odak, %2,5'inde üç odak ve %2,5'inde beş odak saptanmıştır. Tek odaklılar ve çok odaklılar olmak üzere iki grup oluşturularak bunlar ile osteopontin düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,301$). Literatürde bu konuda elde edilmiş bir veri bulunamamıştır.

Hastalarda tümör çapı ortalaması $2,55 \pm 2,58$ cm olarak ölçülmüştür. Papiller tiroid kanserli grup kendi arasında mikropapiller (≤ 10 mm) ve makropapiller (> 10 mm) olmak üzere iki gruba ayrılarak bu iki grup ile serum osteopontin düzeyi ortalaması arasındaki ilişki incelenmiştir ve elde edilen veriler doğrultusunda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,923$). Literatürde bu konuda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Papiller karsinomlu hastaların varyantları değerlendirildiğinde %70'inde klasik, %22,5'inde folliküler, %2,5'inde insüler varyant saptanmıştır. Diğer varyantlar görülememiştir. Çalışmamızda klasik varyant sık görülmüştür. Literatürde çalışmamızdan farklı olarak folliküler varyant, papiller tiroid kanserinin subtipleri arasında en sık görülen varyantıdır ve papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %23 ile 40'ını oluşturmaktadır (Jung, Little ve ark. 2013; Faquin, Wong ve ark. 2015). Bu durumun hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Papiller karsinom varyantları klasik ve klasik olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu iki grup ile osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir ancak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,793$). Literatürde papiller tiroid kanseri varyantları ile osteopontin düzeylerinin karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Operasyon sonrası patoloji raporlarındaki mikroskopik bulgular incelendiğinde hastaların %70'inde lenfovasküler invazyon bulunmamakta, %30'unda bulunmaktadır. Lenfovasküler invazyon ile osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($p=0,988$). Literatürde bu ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastaların %50'sinde tümör kapsüle invaze iken %50'sinde invaze değildir. Bu iki grup ile osteopontin düzeyleri arasındaki ilişki irdelendiğinde fark anlamlı değildir ($p=0,500$).

%25 hastada lenf nodu metastazı saptanmıştır, %75 hastada lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Lenf nodu metastazı varlığının osteopontin düzeyi ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,340$).

Perinöral invazyonu olan, çevre doku invazyonu olmayan ve cerrahi sınır temiz olan hasta sayısının az olması nedeniyle bu gruplar ile osteopontin düzeyi arasındaki ilişki inceleme dışı bırakılmıştır.

TNM evrelemeye göre papiller tiroid kanserli evre 1 ve evre 2 hastalar bir grup, evre 3 ve evre 4 hastalar bir grup olmak üzere iki grupta ele alınmış; bu iki grupta serum osteopontin düzeyi ortalamaları ile anlamlı ilişki kurulamamıştır ($p=0,819$).

ATA risk sınıflandırmasına göre papiller tiroid kanserli hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç grupta ele alınmış ve bu üç grupta ortalama serum osteopontin düzeyleri ile anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,698$).

Tüm bu veriler ışığında osteopontin düzeylerinin TNM evreleme ve ATA sınıflandırması ile ilişkisi saptanamamıştır. Çalışmamız doğrultusunda osteopontin düzeylerinin prognozu ve tümör agresifliğini göstermede yeterli olmadığı düşünülmektedir. Literatürde osteopontinin prognozu ve agresifliği tayin etmede kullanılabileceği tartışılrsa da tiroid kanserinde yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

Sonuç olarak, tiroid kanseri olan hastalarda, kontrollere göre osteopontin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ki bu da osteopontinin tümör gelişimini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional. 2005.
2. Burns A, Pattison GS. Observations on the surgical anatomy of the head and neck. Wardlaw & Cunninghame, 1824.
3. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase i/ii study). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78: 188-196.
4. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, Degroot LJ, Daniels GH. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1997;337: 888-896.
5. Pollock WF. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surgical Clinics of North America*. 1964;44: 1161-1173.
6. Skandalakis LJ, Skandalakis JE. Surgical anatomy and technique: A pocket manual. Springer Science & Business Media, 2013.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60: 277-300.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse S, Kosary C, Ruhl J, Tatalovich Z. Seer cancer statistics review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2011;19.
9. Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *International journal of cancer*. 1996;65: 13-19.
10. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. *CANCER-PHILADELPHIA-*. 1995;75: 338-338.
11. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the united states by histologic type, 1992–2006. *Thyroid*. 2011;21: 125-134.
12. Liu S, Semenciw R, Ugnat A, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in canada, 1970–1996: Time trends and age-period-cohort effects. *British journal of cancer*. 2001;85: 1335.
13. Lubina A, Cohen O, Barchana M, Liphshiz I, Vered I, Sadetzki S, Karasik A. Time trends of incidence rates of thyroid cancer in israel: What might explain the sharp increase. *Thyroid*. 2006;16: 1033-1040.
14. Segovia IG, Gallowitsch H, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger W, Lind P. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in carinthia, austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: Population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid*. 2004;14: 277-286.
15. Smailyte G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in lithuania in 1978–2003. *BMC cancer*. 2006;6: 284.
16. Colonna M, Guizard AV, Schwartz C, Velten M, Raverdy N, Molinie F, Delafosse P, Franc B, Grosclaude P. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumour size: A study of data from six cancer registries in france (1983–2000). *European journal of cancer*. 2007;43: 891-900.
17. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV. Time trends for thyroid cancer in northwestern spain: True rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19: 333-340.
18. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, Mitchell D. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in south east england: 1987–2006. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268: 899-906.
19. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes & Control*. 2009;20: 525-531.
20. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61: 69-90.
21. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the united states by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18: 784-791.
22. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, Bai Y, Wang R, Zhu Y, Zhang Y. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the united states, 1973–2004. *Thyroid*. 2009;19: 1061-1066.

23. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice Jr JD. Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies. *Radiation research*. 1995;141: 259-277.
24. Harach H, Williams E. Childhood thyroid cancer in england and wales. *British journal of cancer*. 1995;72: 777.
25. Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91: 4295-4301.
26. Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18: 943-952.
27. Boelaert K. The association between serum tsh concentration and thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009;16: 1065-1072.
28. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6: 292-306.
29. Gandhi M, Evdokimova V, Nikiforov YE. Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: The model of papillary thyroid carcinoma. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;321: 36-43.
30. Mettler Jr FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: A catalog 1. *Radiology*. 2008;248: 254-263.
31. Mettler Jr FA, Bhargavan M, Faulkner K, Gilley DB, Gray JE, Ibbott GS, Lipoti JA, Mahesh M, McCrohan JL, Stabin MG. Radiologic and nuclear medicine studies in the united states and worldwide: Frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950–2007 1. *Radiology*. 2009;253: 520-531.
32. Schauer DA, Linton OW. National council on radiation protection and measurements report shows substantial medical exposure increase 1: Radiological Society of North America, Inc., 2009.
33. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: A review of its current extent, risks, and implications. *Endocrine reviews*. 2010;31: 756-773.
34. Schonfeld S, Lee C, de Gonzalez AB. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2011;23: 244-250.
35. Duffy B, Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence. A report on twenty - eight cases.
Cancer. 1950;3: 1018-1032.
36. Preston D, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiation research*. 2007;168: 1-64.
37. Hatch M, Ron E, Bouville A, Zablotska L, Howe G. The chernobyl disaster: Cancer following the accident at the chernobyl nuclear power plant. *Epidemiologic reviews*. 2005;27: 56-66.
38. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, Carr Z, Chumak V, Davis S, Demidchik Y. Cancer consequences of the chernobyl accident: 20 years on. *Journal of radiological protection*. 2006;26: 127.
39. Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the chernobyl accident. *Health Physics*. 2007;93: 502-511.
40. Williams D. Radiation carcinogenesis: Lessons from chernobyl. *Oncogene*. 2008;27: S9-S18.
41. Conard R. Late radiation effects in marshall islanders exposed to fallout 28 years ago. *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance*, 1984.
42. Robbins J, Adams WH. Radiation effects in the marshall islands. *Radiation and the Thyroid. Proceedings of the 27th Annual Meeting of the Japanese*, 1989.
43. Takahashi T, Schoemaker M, Trott K, Simon S, Fujimori K, Nakashima N, Fukao A, Saito H. The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the marshall islands. *Journal of epidemiology*. 2003;13: 99-107.
44. Land CE, Bouville A, Apostoaei I, Simon SL. Projected lifetime cancer risks from exposure to regional radioactive fallout in the marshall islands. *Health Physics*. 2010;99: 201.
45. Balonov M, Kaidanovsky G, Zvonova I, Kovtun A, Bouville A, Luckyanov N, Voillequé P. Contributions of short-lived radioiodines to thyroid doses received by evacuees from the chernobyl area estimated using early in vivo activity measurements. *Radiation protection dosimetry*. 2003;105: 593-599.
46. Radiation UNSCotEoA. Report of the united nations scientific committee on the effects of atomic radiation: Fifty-sixth session (10-18 july 2008). United Nations Publications, 2008.
47. Collins S. Thyroid cancer: Controversies and etiopathogenesis. *Thyroid Disease. Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997: 495-564.

48. McDougall IR. Management of thyroid cancer and related nodular disease. Springer Science & Business Media, 2006.
49. 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. *European journal of endocrinology*. 2006;154: 787-803.
50. Hegedüs L. Thyroid ultrasound. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2001;30: 339-360.
51. Kaplan M. Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 996-1010.
52. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse S, Feuer E, Huang L, Mariotto A. *Seer cancer statistics review, 1975-2006*, national cancer institute. Bethesda, md, 2009.
53. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63: 11-30.
54. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65: 5-29.
55. Mack WJ, Preston-Martin S. Epidemiology of thyroid cancer. *Thyroid cancer*: Springer, 1998:1-25.
56. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis. *The New England journal of medicine*. 2014;371: 1765.
57. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the united states. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2014;140: 317-322.
58. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *The New England journal of medicine*. 2016;375: 614-617.
59. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the united states, 1988–2005. *Cancer*. 2009;115: 3801-3807.
60. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nature Reviews Endocrinology*. 2005;1: 82-91.
61. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, Sanders K, Kantemiroff T, Bagha S, Goldgar DE. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: A hospital-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86: 5307-5312.
62. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90: 5747-5753.
63. John Jr D, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes & Control*. 1997;8: 309-322.
64. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12: 889-896.
65. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid cancer in hcv-related chronic hepatitis patients: A case-control study. *Thyroid*. 2007;17: 447-451.
66. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *American journal of epidemiology*. 2000;151: 765-772.
67. Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics—role of ret/ptc and braf in tumor initiation: *Endocrine Society*, 2004.
68. Jhian SM. The ret proto-oncogene in human cancers. *Oncogene*. 2000;19: 5590.
69. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE. Oncogenic akap9-braf fusion is a novel mechanism of mapk pathway activation in thyroid cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115: 94-101.
70. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: Diagnostic and clinical implications. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2008;22: 955-969.
71. McCarthy RP, Wang M, Jones TD, Strate RW, Cheng L. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clinical cancer research*. 2006;12: 2414-2418.
72. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352: 2406-2412.

73. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, Materazzi G, Elisei R, Santoro M, Miccoli P. Association of braf v600e mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92: 4085-4090.
74. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA, Sigurdson AJ, Nikiforov YE. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of braf mutations and a sharp increase in ras mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;99: E276-E285.
75. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, Ali SZ, Bishop JA, Bongiovanni M, Pusztaszeri MP, VandenBussche CJ, Gourmaud J, Vaickus LJ. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer cytopathology*. 2015.
76. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994;73: 424-431.
77. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid*. 2011;21: 1199-1207.
78. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1988;12: 22-27.
79. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18: 1179-1181.
80. Becker KL. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
81. McDougall IR. Thyroid disease in clinical practice. Springer, 2013.
82. Biersack H-J, Grünwald F. Thyroid cancer. Springer Science & Business Media, 2005.
83. Thompson LD, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocrine Pathology*. 2005;16: 331-348.
84. Muro-Cacho C, Ku N. Tumors of the thyroid gland: Histologic and cytologic features--part 1. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2000;7: 276.
85. Wartofsky L, Van Nostrand D. Thyroid cancer: A comprehensive guide to clinical management. Springer, 2016.
86. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83: 2638
87. Livolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. WB Saunders Company, 1990.
88. Hedinger C, Williams E, Sobin L, Organization WH. WHO international histological classification of tumours: Histological typing of thyroid tumours: Berlin: Springer Verlag, 1988.
89. Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 1993;72: 3287-3295.
90. Grebe S, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1995;24: 761-801.
91. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: Importance of postoperative pathological examination. *World Journal of Surgery*. 2007;31: 1417-1424.
92. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American Journal of Medicine*. 1994;97: 418-428.
93. Sasaki A, Daa T, Kashima K, Yokoyama S, Nakayama I, Noguchi S. Insular component as a risk factor of thyroid carcinoma. *Pathology International*. 1996;46: 939-946.
94. Feldman P, Horvath E, Kovacs K. Ultrastructure of three Hürthle cell tumors of the thyroid. *Cancer*. 1972;30: 1279-1285.
95. WATSON RG, BRENNAN MD, GOELLNER JR, van HEERDEN JA, McCONAHEY WM, TAYLOR WF. Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Natural history and management. *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, 1984:851-855.
96. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma. *Cancer*. 2013;119: 504-511.
97. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, Urist MJ, Leung DH, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Singh B, Shaha AR. Hürthle cell carcinoma: A 60-year experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9: 197-203.
98. Özmen V. Hürthle hücreli tümörler İn: Ünal G. Ed. Tiroid Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 2000: 354-358.
99. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 1998;383: 334-336.

100. Önder A, Kapan M, Girgin S, Aliosmanoğlu İ, Gül M, Taşkesen F, Arıkanoglu Z, Baş Ö. Tek lobda lokalize adenoma bağlı sekonder hiper-paratiroidizmde sedasyon ve lokal anestezi ile paratiroidektomi. *Journal of Dialog in Endocrinology/Endokrinolide Diyalog Dergisi*. 2012;9.
101. Mulligan LM, Kwok J, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L. Germ-line mutations of the ret proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a. *Nature*. 1993;363: 458.
102. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F. Trotti a, editors: *Ajcc cancer staging manual*. New York: Springer. 2010.
103. Prince CW, Oosawa T, Butler W, Tomana M, Bhowan A, Bhowan M, Schrohenloher R. Isolation, characterization, and biosynthesis of a phosphorylated glycoprotein from rat bone. *Journal of Biological Chemistry*. 1987;262: 2900-2907.
104. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson J, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecule for all seasons. *Qjm*. 2002;95: 3-13.
105. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW. Cdna cloning, mrna distribution and heterogeneity, chromosomal location, and rflp analysis of human osteopontin (opn). *Genomics*. 1990;7: 491-502.
106. Weber GF. The metastasis gene osteopontin: A candidate target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2001;1552: 61-85.
107. Higashibata Y, Sakuma T, Kawahata H, Fujihara S, Moriyama K, Okada A, Yasui T, Kohri K, Kitamura Y, Nomura S. Identification of promoter regions involved in cell stage ~~espost~~ osteopontin expression in bone, kidney, placenta, and mammary gland: An analysis of transgenic mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19: 78-88.
108. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: Role in immune regulation and stress responses. *Cytokine & growth factor reviews*. 2008;19: 333-345.
109. Fisher L, Torchia D, Fohr B, Young M, Fedarko N. Flexible structures of sibling proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;280: 460-465.
110. Yokosaki Y, Tanaka K, Higashikawa F, Yamashita K, Eboshida A. Distinct structural requirements for binding of the integrins $\alpha\beta6$, $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha5\beta1$ and $\alpha9\beta1$ to osteopontin. *Matrix Biology*. 2005;24: 418-427.
111. Sodek J, Ganss B, McKee M. Osteopontin. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11: 279-303.
112. Senger DR, Perruzzi C, Papadopoulos-Sergiou A, Van de Water L. Adhesive properties of osteopontin: Regulation by a naturally occurring thrombin-cleavage in close proximity to the grgds cell-binding domain. *Molecular biology of the cell*. 1994;5: 565-574.
113. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: Role in cell signaling and cancer progression. *Trends in cell biology*. 2006;16: 79-87.
114. Salih E, Ashkar S, Gerstenfeld LC, Glimcher MJ. Identification of the phosphorylated sites of metabolically ^{32}p -labeled osteopontin from cultured chicken osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272: 13966-13973.
115. Smith LL, Cheung H-K, Ling LE, Chen J, Sheppard D, Pytela R, Giachelli CM. Osteopontin n-terminal domain contains a cryptic adhesive sequence recognized by $\alpha9\beta1$ integrin. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271: 28485-28491.
116. Agnihotri R, Crawford HC, Haro H, Matrisian LM, Havrda MC, Liaw L. Osteopontin, a novel substrate for matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) and matrix metalloproteinase-7 (matrilysin). *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276: 28261-28267.
117. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: Role in bone remodeling. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1998;72: 92-102.
118. Prince CW, Butler WT. 1, 25-dihydroxyvitamin d3 regulates the biosynthesis of osteopontin, a bone-derived cell attachment protein, in clonal osteoblast-like osteosarcoma cells. *Collagen and related research*. 1987;7: 305-313.
119. Kasugai S, Zhang Q, Overall CM, Wrana JL, Butler WT, Sodek J. Differential regulation of the 55 and 44 kda forms of secreted phosphoprotein 1 (spp-1, osteopontin) in normal and transformed rat bone cells by osteotropic hormones, growth factors and a tumor promoter. *Bone and mineral*. 1991;13: 235-250.
120. Sodek J, Chen J, Nagata T, Kasugai S, Todescan R, Li IW, Kim RH. Regulation of osteopontin expression in osteoblasts. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;760: 223-241.
121. Yasui T, Fujita K, Sasaki S, Iguchi M, Hirota S, Nomura S, Azuma Y, Ohta T, Kohri K. Alendronate inhibits osteopontin expression enhanced by parathyroid hormone-related peptide (pthrp) in the rat kidney. *Urological research*. 1998;26: 355-360.

122. Razzouk S, Brunn J, Qin C, Tye C, Goldberg H, Butler W. Osteopontin posttranslational modifications, possibly phosphorylation, are required for in vitro bone resorption but not osteoclast adhesion. *Bone*. 2002;30: 40-47.
123. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275: 20197-20203.
124. Gericke A, Qin C, Spevak L, Fujimoto Y, Butler W, Sørensen E, Boskey A. Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization. *Calcified tissue international*. 2005;77: 45-54.
125. Wai PY, Kuo PC. The role of osteopontin in tumor metastasis. *Journal of Surgical Research*. 2004;121: 228-241.
126. Khan S, Lopez Denhardt D, Zhang L, Fisher L, Sørensen E,
apoptosis of adherent endothelial cells deprived of growth factors. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2002;85: 728-736.
127. Rollo EE, Laskin DL, Denhardt DT. Osteopontin inhibits nitric oxide production and cytotoxicity by activated raw264. 7 macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*. 1996;60: 397-404.
128. Brown LF, Papadopoulos-Sergiou A, Berse B, Manseau EJ, Tognazzi K, Perruzzi CA, Dvorak HF, Senger DR. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. *The American journal of pathology*. 1994;145: 610.
129. Donati V, Boldrini L, Dell'Omodarme M, Prati MC, Faviana P, Camacci T, Lucchi M, Mussi A, Santoro M, Basolo F. Osteopontin expression and prognostic significance in non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research*. 2005;11: 6459-6465.
130. Bramwell VH, Tuck AB, Wilson SM, Stitt LW, Cherian AK, Rorke SC, Al-Katib W, Postenko CO, Postenko CO, Chambers AF. Expression of osteopontin and hgf/met in adult soft tissue tumors. *Cancer biology & therapy*. 2005;4: 1336-1341.
131. Debucquoy A, Goethals L, Geboes K, Roels S, Mc Bride WH, Haustermans K. Molecular responses of rectal cancer to preoperative chemoradiation. *Radiotherapy and oncology*. 2006;80: 172-177.
132. Rudland PS, Platt-Higgins A, El-Tanani M, de Silva Rudland S, Barraclough R, Winstanley JH, Howitt R, West CR. Prognostic significance of the metastasis-associated protein osteopontin in human breast cancer. *Cancer research*. 2002;62: 3417-3427.
133. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Eman MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clinical cancer research*. 2001;7: 4060-4066.
134. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. *Harrisons principles of internal medicine*. 2001;2: 2060-2083.
135. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 2005;9: 1457-1472.
136. Merhy J, Driscoll HK, Leidy Jr JW, Chertow BS. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in huntington, west virginia. *Thyroid*. 2001;11: 1063-1069.
137. Briese J, Cheng S, Ezzat S, Liu W, Winer D, Wagener C, Bamberger A-M, Asa SL. Osteopontin (opn) expression in thyroid carcinoma. *Anticancer research*. 2010;30: 1681-1688.
138. Park S-H, Park C-S, Kim Y-I, Nam-Goong I-S, Kim Y-S, Lee J-C, Choi J-I, Park J-W, Kim E-S. Osteopontin levels in patients with papillary thyroid cancer according to the presence of hashimoto's thyroiditis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16: 2447-2451.