

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PAPİLLER TİROİD KANSERİNDE STC1 VE STC2 İFADE  
DÜZEYLERİNİN HASTALIK PROGNOZUNU BELİRLEMEDE  
Kİ ROLÜNÜ DEĞERLENDİRMEK**

**Dr. Sevinç ŞENGÜN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Hakan KORKMAZ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Tarafından  
TTU-2020-8216 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA-2021**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin ortaya çıkmasında her daim yanımda olan, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, çalışkanlığını ve disiplinini örnek aldığım, değerli tez hocam Doç. Dr. Hakan Korkmaz'a,

Hekimlik sanatını öğrendiğimiz bu zorlu süreçte bizlere yol gösteren, yanımızda olduğunu her zaman hissettiren, usta çırak ilişkisi ile bilgilerini, deneyimlerini bizlere aktaran Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Muhammet Cem Koçkar'a,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini aktaran başta Prof. Dr. Bülent Çetin ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin patoloji çalışmalarını yapan Prof. Dr. İbrahim Metin Çiriş'e ve Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Asistanlığım boyunca her zaman destek ve yardımlarını eksik etmeyen eş kıdemlim Dr. Ömer Şahin Dedebağı'na, beraber çalışmaktan mutlu olduğum Dr. Sultan Tokgöz İnce'ye, Dr. Burcu Bacak'a, Dr. Ece Özkan Acar'a ve diğer tüm araştırma görevlisi meslektaşlarıma,

Hayatımın en büyük destekçileri olan annem Ummahan Şengün'e, babam İbrahim Şengün'e, en büyük şansım olan, yaşamımda, meslek hayatımda, eğitimimde, tez süresince beni yalnız bırakmayan canım kardeşim Dr. Yasemin Şengün'e,

Sonsuz teşekkürler...

**Dr. Sevinç ŞENGÜN**

**Isparta/2021**

## İÇİNDEKİLER

|                                                              |      |
|--------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                               | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                            | iii  |
| KISALTMALAR .....                                            | v    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                        | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                        | viii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                      | 3    |
| 2.1. Tiroid Karsinomları .....                               | 3    |
| 2.1.1. Etiyoloji .....                                       | 3    |
| 2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji .....                       | 3    |
| 2.1.3. Sınıflandırma .....                                   | 4    |
| 2.2. Tanı .....                                              | 4    |
| 2.3. Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması .....          | 6    |
| 2.4. TNM Sınıflaması ve Evreleme .....                       | 7    |
| 2.5. Papiller Tiroid Kanserde Prognostik Faktörler .....     | 8    |
| 2.5.1. Yaş .....                                             | 8    |
| 2.5.2. Cinsiyet .....                                        | 9    |
| 2.5.3. Tümör Boyutu .....                                    | 9    |
| 2.5.4. Yumuşak Doku İnvazyonu .....                          | 9    |
| 2.5.5. Uzak Metastaz .....                                   | 10   |
| 2.5.6. Lenf Nodu Metastazı .....                             | 10   |
| 2.5.7. Histolojik Altıtip .....                              | 10   |
| 2.5.8. Diğer Prognostik Faktörler .....                      | 11   |
| 2.5.9. Moleküler Özellikler .....                            | 11   |
| 2.5.9.1. B tipi Raf Kinaz (BRAF) mutasyonu .....             | 11   |
| 2.5.9.2. Ki 67 Proliferasyon İndeksi .....                   | 11   |
| 2.5.9.3. Müsin 15 (MUC15) .....                              | 12   |
| 2.5.9.4. Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP9) .....             | 12   |
| 2.5.9.5. Galektin-3 .....                                    | 12   |
| 2.5.9.6. Rho-associated Protein Kinaz 1 (ROCK1) .....        | 12   |
| 2.5.9.7. Hector Battifora Mezotelyal Epitop-1 (HBME-1) ..... | 13   |
| 2.5.9.8. Sitokeratin-19 (CK-19) .....                        | 13   |

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.5.9.9. RET/PTK Kromozomal Yeniden Düzenlenmesi .....                                           | 13        |
| 2.5.9.10. MikroRNA (miRNA) .....                                                                 | 14        |
| 2.5.9.11. Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) Promotör Mutasyonu.....                           | 14        |
| 2.6. Tedavi .....                                                                                | 14        |
| 2.6.1. Tiroid Cerrahisi.....                                                                     | 15        |
| 2.6.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi .....                                                      | 15        |
| 2.6.3. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi.....                                                        | 16        |
| 2.7. STC1.....                                                                                   | 19        |
| 2.8. STC2.....                                                                                   | 21        |
| <b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>                                                                 | <b>23</b> |
| 3.1. Hasta Seçimi .....                                                                          | 23        |
| 3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi .....                                            | 23        |
| 3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....                                                     | 23        |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....                                                            | 25        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                         | <b>26</b> |
| 4.1. Normal Tiroid Dokusunun İmmünohistokimyasal STC1 ve STC2 Ekspresyon Sonuçları .....         | 28        |
| 4.2. Papiller Tiroid Karsinom Dokusu İmmünohistokimyasal STC1 ve STC2 Ekspresyon Sonuçları ..... | 28        |
| 4.3. PTK Prognozunu Öngörmeye STC1 ve STC2'nin Ekspresyonunun Rolü .....                         | 33        |
| 4.4. PTK Tanısında STC1 ve STC2 Ekspresyonunun Rolü.....                                         | 33        |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>                                                                | <b>35</b> |
| <b>ÖZET.....</b>                                                                                 | <b>40</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                            | <b>41</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>                                                                           | <b>42</b> |

## KISALTMALAR

|                  |                                                                                                |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AJCC UICC</b> | : Amerikan Ortak Kanser Komitesi, Uluslararası Kanserle Savaş Birliği                          |
| <b>AMES</b>      | : Yaş, Metastaz, Ekstratiroidal Yayılım, Tümör Büyüklüğü                                       |
| <b>AMPK</b>      | : Adenozin Monofosfat Protein Kinaz                                                            |
| <b>ATA</b>       | : Amerikan Tiroid Cemiyeti                                                                     |
| <b>BRAF</b>      | : B tipi Raf Kinaz                                                                             |
| <b>BT</b>        | : Bilgisayarlı tomografi                                                                       |
| <b>CA125</b>     | : Kanser Antijeni 125                                                                          |
| <b>CK-19</b>     | : Sitokeratin-19                                                                               |
| <b>DNMT3A</b>    | : DNA Metiltransferaz 3a                                                                       |
| <b>DSÖ</b>       | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                          |
| <b>DTK</b>       | : Diferansiye Tiroid Kanseri                                                                   |
| <b>FAP</b>       | : Ailesel Adenomatöz Polipozis                                                                 |
| <b>FN</b>        | : Folliküler Neoplazm                                                                          |
| <b>FTK</b>       | : Folliküler Tiroid Karsinomu                                                                  |
| <b>HBME1</b>     | : Hector Battifora Mesothelial Cell                                                            |
| <b>HCC</b>       | : Hepatasellüler Karsinom                                                                      |
| <b>HIF-1</b>     | : Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1                                                              |
| <b>İİAB</b>      | : İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi                                                               |
| <b>MACIS</b>     | : Uzak Metastaz, Yaş, Cerrahi Rezeksiyon Yeterliliği, Ekstratiroidal İnvazyon, Tümör Büyüklüğü |
| <b>Mci</b>       | : Milicurie                                                                                    |
| <b>MEN 2A</b>    | : Multiple Endokrin Neoplazi 2A                                                                |
| <b>MEN 2B</b>    | : Multiple Endokrin Neoplazi 2B                                                                |
| <b>Mi RNA</b>    | : Mikro RNA                                                                                    |
| <b>MMP9</b>      | : Matriks Metalloproteinaz 9                                                                   |
| <b>MNG</b>       | : Multinodüler Guatr                                                                           |
| <b>MRG</b>       | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                                                |
| <b>MTK</b>       | : Medüller Tiroid Karsinomu                                                                    |
| <b>MUC 15</b>    | : Müsin 15                                                                                     |
| <b>NPC2</b>      | : Niemann-Pick tip C hücre içi kolesterol taşıyıcısı 2                                         |
| <b>NIFTP</b>     | : Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi                                                     |

|               |                                                            |
|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>NPD</b>    | : Negatif Prediktif Değer                                  |
| <b>ÖBA</b>    | : Önemi Belirsiz Atipi                                     |
| <b>ÖBFL</b>   | : Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon                         |
| <b>PDGF</b>   | : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü                        |
| <b>PKCa</b>   | : Protein Protein Kinaz C Alfa                             |
| <b>PPARD</b>  | : Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör Delta |
| <b>PPD</b>    | : Pozitif Prediktif Değer                                  |
| <b>PPM1D</b>  | : Fosfataz Magnezyum Bağımlı 1 Delta                       |
| <b>PTK</b>    | : Papiller Tiroid Kanseri                                  |
| <b>RAİ</b>    | : Radyoaktif İyot                                          |
| <b>RHK</b>    | : Renal Hücreli Karsinom                                   |
| <b>rhTSH</b>  | : Rekombinant Tiroid Stimulan Hormon                       |
| <b>ROCK 1</b> | : Rho-Associated Protein Kinase 1                          |
| <b>SFN</b>    | : Şüpheli Folliküler Neoplazi                              |
| <b>SLND</b>   | : Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu                           |
| <b>STC1</b>   | : Stanniokalsin 1                                          |
| <b>STC2</b>   | : Stanniokalsin 2                                          |
| <b>TEMD</b>   | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği             |
| <b>TERT</b>   | : Telomeraz Revers Transkriptaz                            |
| <b>Tg</b>     | : Tiroglobulin                                             |
| <b>TNM</b>    | : Tümör, Nod, Metastaz                                     |
| <b>TPO</b>    | : Tiroid Peroksidaz                                        |
| <b>TSH</b>    | : Tiroid Stimulan Hormon                                   |
| <b>TTx</b>    | : Total Tiroidektomi                                       |
| <b>TVIT</b>   | : Tüm Vücut İyot Taraması                                  |
| <b>US</b>     | : Ultrasonografi                                           |
| <b>VEGF</b>   | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü                       |

## TABLÖLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Tiroid Kanseri Sınıflaması (DSÖ) .....                                                                                           | 4  |
| <b>Tablo 2.</b> ATA 2015'e göre sonografik özellikler ve İİAB önerileri.....                                                                     | 5  |
| <b>Tablo 3.</b> PTK ATA Risk Sınıflaması .....                                                                                                   | 7  |
| <b>Tablo 4.</b> AJCC UICC 8. Baskı Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının sınıflaması ve evrelemesi .....                              | 8  |
| <b>Tablo 5.</b> TTx Yapılmış ve RAI Almış DTK'lı Hastalarda Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi .....                                                  | 18 |
| <b>Tablo 6.</b> TTx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Uygulanmamış ya da Lobektomi Yapılmış DTK'lı Hastalarda Tedavi Cevabı Değerlendirmesi..... | 18 |
| <b>Tablo 7.</b> PTK hastalarının klinikopatolojik özellikleri.....                                                                               | 27 |
| <b>Tablo 8.</b> PTK dokusu ve normal tiroid dokusu immünohistokimyasal STC1 ve STC2 ekspresyon sonuçları.....                                    | 30 |
| <b>Tablo 9.</b> PTK'da klinikopatolojik özellikler ile STC1 ekspresyonu arasındaki ilişki.....                                                   | 31 |
| <b>Tablo 10.</b> PTK'da klinikopatolojik özellikler ile STC2 ekspresyonu arasındaki ilişki.....                                                  | 32 |
| <b>Tablo 11.</b> PTK'da klinikopatolojik prognostik faktör ve STC1 boyanma skorunun lenf nodu metastaz riski üzerine etkisi .....                | 33 |
| <b>Tablo 12.</b> PTK'nın normal tiroid dokusundan ayrımında STC1 ve STC2 ekspresyonunun diagnostik değeri .....                                  | 34 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. PTK’da ve normal tiroid dokusunda STC1 boyanması..... | 28 |
| Şekil 2. STC1 ve STC2 kontrol doku boyanmaları .....           | 28 |
| Şekil 3. PTK’da STC1’in boyanma yoğunlukları.....              | 29 |
| Şekil 4. STC2 ile makrofaj boyanması .....                     | 30 |



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid kanseri, 2015 yılı verilerine göre dünya genelinde 3.2 milyon kişiyi etkileyen, en yaygın görülen endokrin kanser türüdür (1). Tiroid kanseri vakalarının %80-85'ini papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturur. Son zamanlarda tiroid kanseri insidansında hızlı bir artış mevcuttur. Bu artışın kesin sebebi bilinmemekle birlikte iyonize radyasyon maruziyetindeki artış, kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki ve ultrasonografideki gelişmeler ile birlikte insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesi olarak görülmektedir (2, 3).

PTK vakalarının insidansında artışlara rağmen tiroid kanseri ile ilişkili mortalitede önemli bir değişiklik olmamış ve 10 yıllık sağkalım oranlarının %98'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Mortaliteye neden olmayan düşük riskli PTK olgularının artışı ile birlikte son yıllarda bu hastalık için aşırı tanı (overdiagnosis) ve aşırı tedavinin (overtreatment) yapıldığına dair endişeler gelişmeye başlamıştır (4).

PTK prognozunun daha doğru tahmin edilmesi, tedavi planının doğru yapılması önemlidir. Hastalık prognozunu belirlemede tiroid kanseri dokularından galektin-3, katepsin-B, sitokeratin-19 ve E-cadherin gibi potansiyel protein biyobelirteçlerin rolü araştırılmıştır. Ancak bunların hiçbirinin PTK riskini belirlemede yararları kanıtlanmamıştır (5-7). Birçok araştırmada BRAF mutasyonlarının, özellikle de BRAF V600E'nin PTK agresifliği ile ilişkisi araştırılmış; BRAF V600E mutasyonunun PTK hastalarında artmış ekstratiroidal invazyon ve nodal metastaz gibi agresif klinik seyir ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (8). Ancak başka bir çalışma ise BRAF V600E mutasyonunun prognostik faktör olarak kullanılamayacağı ileri sürülmüştür (9). Yapılan çalışmalar gözönünde bulundurularak; hastalık ile prognoz arasındaki ilişkiyi öngörmeye daha güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Stanniokalsin 1 (STC1) kalsiyum, fosfat homeostazı regülatörü bir glikoprotein olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda ise insan tiroid bezinin de yer aldığı, bir çok doku ve organda ekspresyonu tespit edildiği, özafagus kanseri, mide kanseri gibi çeşitli kanserlerde hastalık tanısı ve prognoz ilişkisi gösterilmiştir (10, 11).

STC1'in bir diğ er homoloğu Stanniokalsin 2 (STC2)'dir (12). Bu renal hücreli karsinom (RHK), kolorektal kanser gibi çeşitli kanserlerin tanı ve prognozunda bir belirteç olabileceği konusunda görüşler ileri sürülmüştür (13, 14).

Bugüne kadar STC1 ve STC2 genlerinin PTK hastalığının tanısı ve prognozunu tahmin etmedeki rolleri değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmadaki amacımız; PTK dokularında immünohistokimyasal olarak STC1 ve STC2 ekspresyonlarındaki değerşimlerin hastalık tanısındaki rolü ve klasik klinikopatolojik prognostik faktörleri (lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, multifokalite, tümör boyutu, agresif histoloji, TNM evrelemesi, mikroskopik ekstratiroidal yayılım, kapsüler invazyon ve makroskopik invazyon) ile ilişkisini değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tiroid Karsinomları**

#### **2.1.1. Etiyoloji**

II. Dünya Savaşında Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombası maruziyeti sonrası tiroid kanseri insidansında artışın görülmesi ile radyasyona maruziyetin hastalık gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (15). Çernobil kazası sonrası radyasyona maruz kalan çocuklarda tiroid kanseri görülme sıklığının artması bu görüşü desteklemiştir (16). Çocukluk döneminde lösemi, lenfoma gibi hastalıklar için terapötik dozlarda radyasyona maruziyetin bile tiroid kanseri insidansında artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (17, 18).

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) genellikle kalıtsal değildir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar, DTK olan hastaların birinci derece akrabalarında %3-10 oranında DTK gelişme riski olduğunu göstermiştir (19, 20). Hastalık ile ilişkili spesifik bir mutasyon tanımlanmamış olmasına rağmen, DTK'ya genetik yatkınlığın sebebi olarak hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaların olduğu ileri sürülmüştür (21).

DTK etiyojisinde Cowden sendromu, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Carney kompleksi gibi kalıtsal tümör sendromlar da sorumlu tutulmaktadır (22). Ayrıca diğer bir faktör ise iyot eksikliği olup Folliküler Tiroid Kanseri (FTK) gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (23).

#### **2.1.2. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılına ait kanser istatistikleri verilerine göre tiroid kanseri insidansı erkeklerde 6,2/100.000, kadınlarda 22,9/100.000'dir. Hastalık genellikle yaşamın 4-5. dekatlarında görülmekte ve kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir (24).

### 2.1.3. Sınıflandırma

2004 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tiroid kanserleri sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir (25).

**Tablo 1.** Tiroid Kanserleri Sınıflaması (DSÖ) (25)

| <b>TİROİD KARSİNOMLARI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ</b>                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Papiller karsinom (PTK)<br>Foliküler karsinom (FTK)<br>Az diferansiye karsinom<br>Medüller karsinom (MTK)<br>Skuamoz hücreli karsinom<br>Mukoepidermoid karsinom<br>Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom<br>Müsinöz karsinom<br>Medüller-foliküler mikst tümör<br>Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör<br>Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom | Teratom<br>Primer lenfoma ve plazmasitom<br>Ektopik timoma<br>Anjiosarkom<br>Düz kas tümörleri<br>Periferik sinir kılıfı tümörleri<br>Paraganglioma<br>Soliter fibröz tümör<br>Foliküler dendritik hücreli tümör<br>Langerhans hücreli histiyositozis |
| <b>TİROİD ADENOMU VE BENZER TÜMÖRLER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>SEKONDER (METASTATİK) TİROİD TÜMÖRLERİ</b>                                                                                                                                                                                                         |
| Foliküler adenom<br>Hyalinize trabeküler adenom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tiroid kanserlerinin %94,4’ü PTK, %3,4’ü FTK, %1,9’u Medüller Tiroid Karsinomdur (MTK). Geri kalanları diğer tiroid kanserleri (anaplastik karsinom, saydam hücreli adenokarsinom, karışık hücreli adenokarsinom, mikst medüller-foliküler karsinom, kapsülsüz karsinom, mukoepidermoid karsinom, asiner hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom) oluşturmaktadır (24).

DTK grubunda yer alan PTK, tiroid kanserleri arasında en yaygın histolojik alt tipidir ve en iyi prognoza sahiptir (2).

### 2.2. Tanı

Hastalar genellikle tiroid nodülü ile başvurmaktadır. Tüm tiroid nodülleri ultrasonografi (US) ile değerlendirmeli ve gerekli olanlardan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmalıdır (26). ATA’nın 2015 yılında yayınladığı İİAB endikasyonları Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** ATA 2015’e göre sonografik özellikler ve İİAB önerileri (26)

| Sonografik patern | US özellikleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Biyopsi için önerilen çap                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Yüksek risk       | Solid hipoekoik nodül veya solid komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltratif, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoekoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına yayılımın kanıtı | >1 cm                                                  |
| Orta risk         | Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoekoik solid nodüller                                                                                                                                                                                                   | >1 cm                                                  |
| Düşük risk        | Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı yayılım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoekoik/hipoekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül                                                                                                                             | >1,5 cm                                                |
| Çok düşük risk    | Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller                                                                                                                                                                                      | >2 cm yapılabilir<br>İİAB yapılmadan izlem yapılabilir |
| Benign            | Pür kistik nodüller (solid komponent içermeyen)                                                                                                                                                                                                                                                                   | Biyopsi gereksiz                                       |

İİAB sonucu “Bethesda 2007” sınıflandırmasına göre malignite ile uyumlu, malignite için kuşkulu, folliküler neoplazi için kuşkulu veya Hurtle hücreli neoplazi için kuşkulu bulunan hastalara operasyon önerilmelidir. İİAB sonucu, önemi belirsiz atipi (ÖBA)/önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) olarak gelen hastalar takibe alınır ve üç ay sonra tekrar biyopsi ile değerlendirilir (27).

Operasyon planlanan hastalarda cerrahi öncesi metastatik servikal lenf nodlarını araştırmaya yönelik boyun US yapılmalıdır. US’de tespit edilen şüpheli lenf nodlarından İİAB ve/veya tiroglobulin (Tg) yıkama yapılmalıdır (27). İnvazyon şüpheli tümörlerde, boyun ve üst mediastende büyük lenf nodu varlığında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yol gösterici olmaktadır (26).

Tiroid cerrahisi sonrasında histopatolojik değerlendirme sonucunda PTK'nın histolojik varyantları DSÖ tarafından; klasik, mikrokarsinom, enkapsüle, folliküler, diffüz sklerozan, tall cell, kolumnar cell, kribriform-morular, hobnail, fibromatozis, solid/trabeküler, onkositik, clear cell, warthin benzeri, iğsi hücreli olarak isimlendirilmiştir (28). Prognostik açıdan PTK'nın agresif özellik gösteren varyantları diffüz sklerozan, tall cell, solid/trabeküler ve yeni tanımlanan hobnail varyantlardır. Mikrokarsinom ve enkapsüle varyantlar ise daha iyi prognozlu olanlardır. Folliküler ve Whartin benzeri varyantların klasik varyant ile benzer prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Kolumnar cell'in prognozunun klasik varyanta göre çeşitli farklılıklar sergilediği saptanmıştır. Diğer varyantlar hakkında ise kesinleşmiş net bir görüşün olmadığı belirtilmiştir (28).

### **2.3. Papiller Tiroid Kanseri Risk Sınıflaması**

Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) 2015 yılında PTK'lı hastaları klinikopatolojik prognostik özelliklerine göre risk gruplarına sınıflandırmıştır (26).

**Tablo 3. PTK ATA Risk Sınıflaması (26)**

| <b>Düşük Risk</b>                                                                         | <b>Orta Risk</b>                                                                          | <b>Yüksek Risk</b>                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Lokal veya uzak metastaz yok                                                              | Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu                                 | Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu                         |
| Makroskopik tümörün tamamı çıkarılmış                                                     | Vasküler invazyon olan PTK                                                                | İnkomplet tümör rezeksiyonu                                                       |
| Çevre doku ve yapılara tümör invazyonu yok                                                | I131 tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum | Uzak metastaz                                                                     |
| Agresif tümör histolojisi yok                                                             | Agresif tümör histolojisi                                                                 | Uzak metastaz düşündüren postoperatif serum Tg yüksekliği                         |
| I131 verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok               | Klinik olarak N1 veya en büyük çapı <3 cm olan >5 patolojik N1                            | Herhangi birinde en büyük çapı $\geq 3$ cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu |
| Vasküler invazyon yok                                                                     | Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım, BRAF V600E                      | Yaygın vasküler invazyonu olan (>4 odak) FTK                                      |
| Klinik olarak N0 veya $\leq 5$ patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı <0,2 cm)      |                                                                                           |                                                                                   |
| İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant PTK                                           |                                                                                           |                                                                                   |
| Kapsüler invazyonu olan <4 vasküler invazyon odağı olan iyi diferansiye FTK               |                                                                                           |                                                                                   |
| İntratiroidal, tek veya multifokal papiller mikrokarsinom, BRAF V600E mutasyonlular dahil |                                                                                           |                                                                                   |

#### 2.4. TNM Sınıflaması ve Evreleme

DTK'da AJCC UICC (Amerikan Ortak Kanser Komitesi, Uluslararası Kanseri Savaş Birliği) tarafından yapılan TNM (tümör, lenf nodu ve metastaz) sınıflaması ve evrelemesi Tablo 4'te gösterilmiştir (29).

**Tablo 4.** AJCC UICC 8. Baskı Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Karsinomlarının sınıflaması ve evrelemesi (29)

| Primer Tümör (T)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bölgesel Lenf Nodu (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TX</b> Primer tümör değerlendirilememiş<br><b>T0</b> Primer tümöre ait bulgu yok<br><b>T1</b> Tümörün en büyük boyutu $\leq 2$ cm ve tiroide sınırlı<br><b>T1a</b> Tümörün en büyük boyutu $\leq 1$ cm ve tiroide sınırlı<br><b>T1b</b> Tümörün en büyük boyutu $>1$ cm $\leq 2$ cm ve tiroide sınırlı<br><b>T2</b> Tümörün en büyük boyutu $>2$ cm $\leq 4$ cm ve tiroide sınırlı<br><b>T3</b> Tümörün en büyük boyutu $>4$ cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var<br><b>T3a</b> Tümör $>4$ cm ve tiroide sınırlı<br><b>T3b</b> Tümör herhangi bir boyutta strap kaslara invazyon<br><b>T4</b> Strap kaslarını aşarak ekstratiroidal invazyon<br><b>T4a</b> Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özafagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş<br><b>T4b</b> Tümör herhangi bir çapta prevertebral fasya veya karotik arter veya mediastinal damarları invaze etmiş | <b>NX</b> Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş<br><b>N0</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok<br><b>N1</b> Bölgesel lenf nodu metastazı var<br><b>N1a</b> Level VI veya VII (Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian lenf nodu ) lenf nodlarına metastaz<br><b>N1b</b> Unilateral veya bilateral servikal ya da kontralateral boyun lenf nodu (level I, II, III, IV, or V) ya da retrofaringeal lenf nodu metastazı |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Uzak Metastaz (M)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>M0</b> Uzak metastaz yok<br><b>M1</b> Uzak metastaz var                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>55 yaş altı</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Evre 1:</b> Herhangi bir T ve N, M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Evre 2:</b> Herhangi bir T ve N, M1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>55 yaş üzeri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Evre 1:</b> T1a, N0, M0<br>T1b, N0, M0<br>T2, N0, M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Evre 3:</b> T4a, Herhangi bir N, M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Evre 2:</b> T1, N1, M0      T3, N0, M0<br>T2, N1, M0      T3, N1, M0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Evre 4A:</b> T4b, Herhangi bir N, M0<br><b>Evre 4B:</b> Herhangi bir T ve N, M1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 2.5. Papiller Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler

### 2.5.1. Yaş

AMES [Age(yaş), Metastaz, Ekstratiroidal yayılım, Size (tümörün büyüklüğü)], MACIS [Uzak Metastaz, Age (yaş), Completeness of original surgical resection (cerrahi rezeksiyonun yeterliliği), Extratiroidal İnvazyon, Size (tümörün büyüklüğü)] ve TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) gibi sınıflandırma sistemlerinde yaş PTK hastaları için prognostik bir faktör olarak kabul edilmiştir (30-32)(Tablo 4).

İleri ( $\geq 60$  yaş) ve genç ( $<30$  yaş) yaşlarda hastalık daha kötü seyretmekte olup nüks ve ölüm oranları artmaktadır (33-36).

### 2.5.2. Cinsiyet

Tiroid kanserinde erkek cinsiyet kötü prognoz ile ilişkilidir (37). DTK'lı hastalarla cinsiyet ve yaşın birlikte hastalık prognozuna etkisinin değerlendirildiği çalışmada 55 yaş altında erkek cinsiyetin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış. Ancak 55 yaş ve üzeri vakalarda erkek cinsiyetin prognoza etkisi olmadığı gösterilmiştir (38). Jonklaas ve ark. da benzer sonuçlara ulaşmış, bunun nedeni olarak da menapoz öncesi dönemdeki hormonal durumun kadınlarda PTK prognozunu olumlu etkileyebileceğini öne sürmüştür (39).

### 2.5.3. Tümör Boyutu

PTK'da tümör boyutu arttıkça hastalık daha kötü seyretmektedir (31). Mazzaferri ve ark. PTK ve FTK'lı 1355 hastayı 30 yıl takip etmişler. İzlem sonunda tümör boyutu arttıkça ölüm oranı ve metastaz olasılığının arttığını saptamışlardır (40).

Tran ve ark. PTK tanısı alan 574 hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada; hastaları 55 yaş altı ve 55 yaş ve üzeri olarak gruba ayırmıştır. Çalışmanın altgrup analizinde 55 yaş ve üzeri hastalarda tümör boyutunun >2 cm olmasının rekürrens riskini 5 kat arttırdığı gösterilmiştir (41).

AMES sınıflandırmasına göre 5 cm üzeri tümör boyutu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (30). Ancak çoğu çalışmada cut-off değeri olarak 2-4 cm kullanılmıştır (42-44).

### 2.5.4. Yumuşak Doku İnvazyonu

PTK'da ekstratiroidal yayılımın olması kötü prognostik faktördür (45). PTK hastalarında yumuşak doku invazyonu varsa ölüm riski artmaktadır. Trakea, özafagus, rekürren laringeal sinir tutulumu var ise önemli morbitideye neden olabilmektedir (46).

Lin ve ark. 3267 PTK'lı hastayı retrospektif olarak incelemişler ve ekstratiroidal invazyonu olan 269 olguyu TNM evrelemesine göre minimal invazyon (T3) ve geniş invazyon (T4) olarak alt gruplara ayırmışlar. Sonuç olarak geniş ekstratiroidal invazyon gösterenlerde mortalitenin 6.9 kat arttığını göstermişlerdir

(47). Başka bir çalışmada 4 cm'den küçük, metastatik olmayan PTK'lı 2084 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Hastalar ekstratiroidal invazyon, peritiroidal yumuşak dokulara invazyon ve strap kaslarına invazyonuna göre 3 gruba ayrılmış. Strap kaslarına ve peritiroidal yumuşak dokuya invazyon olmasının lokal nüksü öngörmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür (48).

#### **2.5.5. Uzak Metastaz**

PTK'da hava yoluna, boyun büyük damar, lenf, sinir yapılarına invazyon olması ve uzak metastaz ölüm riskini artırmaktadır (49). Casara ve ark. akciğer metastazı olanlarda 10 yıllık sağkalımı %30-50 saptamışlardır (50). Durante ve ark. DTK'da kemik metastazı olanların akciğer metastazına sahip olanlara göre daha kötü prognoz sahip olduğunu göstermişlerdir (51). En kötü prognoz ise beyin metastazı olanlarda olup ortalama sağkalım süresi 1 yıl saptanmıştır (52).

#### **2.5.6. Lenf Nodu Metastazı**

PTK'da sentinel lenf nodu metastazı görülme oranı %20-90'dır (53). PTK'lı hastalarda lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (54). Metastatik lenf nodunun sayısı ve büyüklüğü, ektranodal yayılımı hastalık prognozunu belirlemede önemlidir (33). Metastatik lenf nodu boyutunun 3 cm'den büyük olması rekürrens ve uzak organ metastaz riskini artırmaktadır (55).

#### **2.5.7. Histolojik Altıtip**

Agresif histolojik varyanta sahip PTK olgularında hastalık daha kötü seyretmektedir. Agresif histolojik varyantlar arasında tall cell, kolumnar cell, diffüz sklerozan, solid/trabeküler varyant yer almaktadır. Bu varyantlar kapsül dışına yayılım, büyük tümör boyutu ve uzak metastaz gibi özelliklerle diğer histolojilerden ayrılır (56).

PTK'nın en agresif varyantı Tall Cell'dir. Tall cell genellikle BRAF V600E mutasyonu ile ilişkili olup, daha invazivdir. Tanı anında hem lokal hem de uzak metastaz görülme olasılığı yüksektir (57). Kolumnar varyant özellikle yaşlı hastalarda görülmekte ve daha geniş invazyon göstermektedir. Solid varyant ise

radasyon maruziyeti sonrasında gelişen PTK'da daha sık görülür (58). Aynı zamanda solid varyantın akciğer uzak metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

#### **2.5.8. Diğer Prognostik Faktörler**

Total tiroidektomi (TTx) sonrası serum tiroglobulin seviyesinin yüksek olması hastalar için artmış rekürrens riski oluşturmaktadır (60).

Diğer bir prognostik faktör tümörün multifokal olmasıdır. Multifokal tümörler daha agresiftir ve daha sık santral ve lateral lenf nodu metastazı yapmaktadır (61). Multifokalitenin kötü prognozla ilişkisini destekleyen başka bir çalışmada; multifokalitenin hastalıksız sağkalım için PTK'da bağımsız prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür. Multifokalite insidansının artması ile birlikte hastalık rekürrensinde artış, sağkalımda azalma saptanmıştır (62). Diğer yandan başka bir çalışmada multifokalitenin prognozla ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (63).

#### **2.5.9. Moleküler Özellikler**

PTK prognozunu öngörmede çeşitli belirteçlerin rolü araştırılmıştır.

##### **2.5.9.1. B tipi Raf Kinaz (BRAF) mutasyonu**

PTK'da en sık görülen genetik değişiklik BRAF nokta mutasyonlarından en yaygını BRAF V600E mutasyonudur. BRAF V600E mutasyonunun PTK invazyonu, metastazı, nüksü gibi agresif klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi prognostik öneminin olmadığı çalışmalar da bildirilmiştir (9, 64, 65).

##### **2.5.9.2. Ki 67 Proliferasyon İndeksi**

Hücre proliferatif aktivitesini değerlendirmede Ki 67 önemli rol oynamaktadır. Proliferatif aktivitenin belirlenmesi kanser biyolojik davranışını açıklamada önemlidir. Ki 67 proliferasyonu indeksi benign malign ayrımında ve kanser prognozunu öngörmede kullanılmaktadır. PTK'da Ki 67 proliferasyon indeksi genellikle düşük olmakla birlikte yüksek olması durumunda hastalığın kötü seyriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Öte yandan Lim ve ark. ki 67 ile PTK'nın klinikopatolojik özellikleri arasında ilişki bulunmadığını göstermişlerdir (67).

#### **2.5.9.3. Müsin 15 (MUC15)**

Membran ilişkili müsinler epitel hücrelerinde enfeksiyonlara ve dehidratasyona karşı koruma sağlar. Hücre yüzeyinde reseptör olarak apoptoz, hücre farklılaşması gibi olaylarda rol oynar. Kanseri hücrelerinde de buna benzer yollarla invazyon ve metastazdan korunma sağlar (68). Nam ve ark. yaptığı bir çalışmada, 45 yaş ve üzerindeki PTK olgularında ve kötü prognozlu PTK'da artmış MUC15 ekspresyonu gösterilmiştir. Aşırı ekspresyonun PTK'da uzak metastaz, multifokalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69).

#### **2.5.9.4. Matriks Metalloproteinaz 9 (MMP9)**

MMP'ler tümör anjiyogenezi, invazyonu ve metastazında rol oynarlar. En önemlilerinden biri, jelatinaz B tip IV kolajenaz olarak da bilinen MMP9'dur (70). PTK'de immünohistokimyasal olarak artmış saptanan MMP9'un santral lenf nodu metastazı, lateral lenf nodu metastazı, ileri evre, azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak az sayıda vaka ile yapılması çalışmayı kısıtlamaktadır (71).

#### **2.5.9.5. Galektin-3**

Galektin-3, tümörlerde bir adhezyon molekülü olarak hareket eder ve tümör hücreleri arasındaki bağlantıyı zayıflatarak metastaza yol açar (72). Galektin-3'ün PTK prognozunu öngörmedeki rolü konusunda çelişkili çalışmalar yapılmıştır. 168 PTK'lı hasta ile yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada; Galektin-3 ekspresyonunun ekstrasitoid yayılım, lenf nodu metastazı gibi kötü prognostik belirteçler ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (73). Ancak bir metaanalizde lenf nodu metastazı olan PTK olgularında Galektin-3'ün daha yüksek oranda eksprese edildiği saptanmıştır (74).

#### **2.5.9.6. Rho-associated Protein Kinaz 1 (ROCK1)**

ROCK genindeki somatik mutasyonlarının insan kanser gelişiminde rol oynadığı, ROCK1 ekspresyonu artışının ise kanser kötü prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75). Luo ve ark. 356 PTK'lı hasta ile yaptıkları çalışmada normal

dokulara göre daha yüksek ROCK1 ekspresyonunu tespit etmişler. ROCK1 ekspresyon artışının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (76).

#### **2.5.9.7. Hector Battifora Mezotelyal Epitop-1 (HBME-1)**

HBME-1, mezotel hücre zarı üzerinde bulunan antijene yönelik gelişen bir monoklonal antikordur. PTK'da HBME-1 immünohistokimyasal boyanmasının artmış kapsül invazyonu riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77). Diğer taraftan benign ve malign tiroid nodülleri ile yapılan bir çalışmada HBME-1 ekspresyonu ile tümör boyutu, lenf nodu metastazı gibi agresif özellikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (78).

#### **2.5.9.8. Sitokeratin-19 (CK-19)**

Sitokeratinler epitel hücrelerinde hücre iskeletini oluşturan proteinlerden biridir ve hücre sinyali ve apoptozise yanıt verirler. CK-19, 40-56 kDa arasında değişen moleküler ağırlığa sahip sitokeratin grubunda yer almakta ve tümör markeri olarak kullanılmıştır (79). PTK'da CK-19'un rolü konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Tijana ve ark. tiroid karsinomunda CK-19 ekspresyon artışının yaş, multifokalite, ekstratiroidal yayılım, TNM evrelemesi gibi agresif klinikopatolojik özelliklerle anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlar (80). Ancak diğer bir çalışmada CK-19 ekspresyonu ile PTK prognozu arasında ilişki gösterilememiştir (81).

#### **2.5.9.9. RET/PTK Kromozomal Yeniden Düzenlenmesi**

En yaygın görülen RET/PTK kromozomal yeniden düzenlenmesi RET/PTK1 ve RET/PTK3'dir. RET/PTK3 Çernobil faciası sonrası meydana gelen PTK olgularında daha sık görülmüş ve solid varyant ile ilişkilendirilmiştir (82). Öte yandan 1970-1985 yılları arasında takip edilen 127 PTK'lı hastada RET/PTK kromozomal yeniden düzenlenmesinin klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (83).

#### **2.5.9.10. MikroRNA (miRNA)**

miRNA'lar, gen ekspresyonunun negatif düzenleyicileri olarak işlev görmektedirler. Bu işlevin tümörün başlamasına ve ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir. miRNA ekspresyon seviyelerinin meme ve akciğer kanserinde klinikopatolojik parametreler ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (84, 85). PTK hastalarında ise tümör dokusunda mir-221, mir-222, mir-146b'nin ekspresyon artışının ekstratiroidal invazyon ile pozitif ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (86).

#### **2.5.9.11. Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) Promotör Mutasyonu**

Telomerik DNA uzamasından telomeraz sorumludur. TERT telomeraz aktivitesini kontrol ederek telomer uzamasını kontrol altına alır ve malign hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını engeller (87). TERT promoter mutasyonunun, PTK'da proliferasyon ve metabolik değişim ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Agresif tiroid kanserlerinde TERT promoter mutasyonunun arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (88, 89). TERT mutasyonu ile BRAF V600E mutasyonun bir arada bulunduğu PTK vakalarının daha agresif seyredebileceği gösterilmiştir (90). Myung ve ark. da TERT promoter mutasyonunun; ileri evre ve uzak metastazlarla ilişkili olduğunu ve bunun sonucu olarak da tümör nüksünü ve mortaliteyi etkilediğini öne sürmüşlerdir (91). Ancak de Biase ve ark. TERT mutasyonlarının PTK mikrokarsinom varyantının prognozunu etkilemediğini ileri sürmüşlerdir (92).

### **2.6. Tedavi**

PTK'lı hastaların tedavi planlarında karar verilmesi gereken 2 önemli durum vardır. Birincisi cerrahinin nasıl yapılacağı ve ikincisi de cerrahi sonrasında radyoaktif iyot (RAİ) tedavisinin hangi hastalara verileceğidir. Hastalığın temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi TTx veya totale yakın tiroidektomi olarak uygulanır. Ayrıca lenf nodu varlığında lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Cerrahi sonrasında seçilmiş hastalara RAİ uygulanır ve tiroid stimülan hormon (TSH) baskılayıcı tiroid hormonu replasmanı yapılır. Tedavi rutininde kemoterapi ve radyoterapinin yeri yoktur. Ancak bazı olgularda palyatif olarak uygulanabilir (26).

### 2.6.1. Tiroid Cerrahisi

Tiroid cerrahisi büyüklüğü primer tümörün boyutuna ve lenf nodu metastazı durumuna göre değişir (64). ATA 2015 kılavuzuna göre PTK hastalarında cerrahi tedavi önerileri aşağıda özetlenmiştir (26).

A. Tümör boyutu >4 cm olan, büyük ekstratiroidal yayılımı olan (T4), lenf nodlarına aşık metastazı olan (N1) veya uzak metastazı olan (M1) hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak herhangi bir kontrendike durum yoksa, TTx veya totale yakın tiroidektomi önerilir (26).

B. Tümör boyutu >1 cm ve <4 cm olup ekstratiroidal yayılımı olmayan, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç tedavi olarak TTx veya totale yakın tiroidektomi olabileceği gibi lobektomi de olabilir (26).

C. Tümör boyutu <1 cm, ekstratiroidal yayılımı ve lenf nodu metastazı olmayan hastalarda başlangıç cerrahi tedavi olarak lobektomi önerilir. Ancak bu durumda karşı lobun çıkarılması için açık bir endikasyon, daha önce baş boyuna radyasyon öyküsü, ailesel tiroid kanseri öyküsü olmamalıdır (26).

Hangi vakalara profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılma gerekliliği ise hala tartışma konusudur. Bazı T1 ve T2 tümörlerinde santral lenf nodu metastazı olma ihtimali vardır. Morbitideye olumsuz etkisi olmayacak ise deneyimli cerrah tarafından (yıllık 100 vakadan fazla tiroidektomi yapan) TTx ile birlikte SLND de uygulanabilir (27).

Lenf nodu metastazı saptanmayan T3 ve T4 tümörlerde veya lateral lenf nodu metastazı olan herhangi bir boyutta ki tümörde santral bölgede lenf nodu olsun olmasın SLND yapılmalıdır (27).

### 2.6.2. Radyoaktif İyot (RAİ) Tedavisi

RAİ tedavisi, TTx sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu, adjuvan (nüksü/ mortaliteyi azaltmak için) tedavi ve persistan hastalığın tedavisi için uygulanmaktadır (27). Cerrahi sonrası dört ile altıncı haftadan itibaren verilir. Tedavi öncesinde TSH düzeyini 30 mU/mL üzerine getirmek gerekir. Bu, hastanın kullandığı levotiroksin tedavisini kesilerek yapılabileceği gibi rekombinant tiroid

stimulan hormon (rhTSH) uygulaması ile de yapılabilir. Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi ciddi kalp hastalığı veya psikiyatrik hastalık varlığında levotiroksin kesilmesi problem yaratabileceği için rhTSH tercih edilebilir (27). RAİ tedavisinden 5-8. günler arasında sonra ise tüm vücut iyot taraması (TVIT) yapılmalıdır (27).

Postoperatif kimlere RAİ tedavisi verileceğinin kararı vakanın klinikopatolojik özelliklerine göre ATA risk sınıflaması yapıldıktan sonra alınmaktadır (26). Düşük risk grubundaki hastalara rutin RAİ tedavisi önerilmemektedir. Ancak hastanın ve tümör dokusunun özelliklerine bağlı olarak verilecekse de düşük doz (30 mCi) önerilmektedir (27). Orta risk grubunda RAİ tedavisi uygulanabilir. Bakiye doku ablasyonu için 30 mCi, adjuvan tedavi amacıyla ise 150 mCi'ye kadar RAİ verilebilir (27). Yüksek risk grubu hastalarında ise adjuvan tedavi olarak 150 mCi'ye kadar RAİ verilebilir. Yaygın vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, yaygın lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığında ise 150-200 mCi dozlar seçilmelidir (27).

RAİ tedavisi gebelik ve emzirme durumlarında kontraendikedir. Klinik duruma bağlı olarak, RAİ tedavisi emziren kadınlar için en az 3 ay süreyle emzirmeyi bırakana kadar ertelenebilir ve RAİ aldıktan sonra 6-12 ay boyunca da gebelikten kaçınılmalıdır (26).

### **2.6.3. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi**

Tedavi yanıtının erken dönem değerlendirmesinde fizik muayene, LT4 tedavisi altında TSH ölçümü, serum Tg ve antiTg ölçümleri ve boyun US kullanılır. Takiplerde lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, uyarılmış Tg ve/veya TVİT ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemlerine (BT, MRG, FDG-PET/BT) başvurulur. Takip zamanı olarak RAİ sonrası 3. ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3-6. aylarda boyun US değerlendirmesi önerilmektedir. Orta, yüksek riskli hastalarda ek olarak 3-6. aylarda boyun US, Tg, anti-Tg ölçümlerine 9-12. aylarda rhTSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak yapılan Tg stimülasyonunun da eklenmesi önerilir. Takiplerde yeni saptanan anti-Tg yükselmesi ya da başlangıçtaki anti-Tg'nin düşmemesi durumunda nüks düşünülmelidir (26, 27).

TTx yapılmış, RAİ almış hastalarda tedavi yanıtı; mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmektedir (27). (Tablo 5)

Anti-Tg antikorları negatif olanlarda stimüle Tg düzeyinin <1 ng/ml olması tam ablasyondur. Stimüle Tg seviyeleri 1-10 ng/ml arasında olan, TVİT'da tutulumu olmayan, boyun US normal olan hastalar Tg düzeyleri ile takip edilebilir. Bu hastalarda TSH baskılı tutulmalıdır, stimüle Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık için uyarıcıdır. Stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan ve TVİT'de tutulum olmayanlarda FDG-PET/BT kullanılabilir (26, 27).

PTK hastalarının uzun dönem takiplerinde de erken dönemdeki parametreler kullanılır. Düşük ve orta riskli grup tam remisyonda ise TSH düzeyinin 0,5-2 mU/L arasında olması önerilir. Yüksek riskli hastalar remisyonda ise TSH düzeylerinin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/L düzeylerinde olması önerilmektedir. Boyun US'de şüpheli lenf nodlarından biyopsi almak ve aspirattan Tg yıkaması yapmak lenf nodu metastazını saptamada en değerli yöntemdir. Orta ile yüksek riskli hastalarda; tedaviye cevabın biyokimyasal, yapısal yetersiz veya indetermine olması durumunda Tg düzeylerinin en az 6-12 ayda bir ölçülmesi önerilmektedir. Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda TSH <0,1 mU/L, biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda TSH 0,1-0,5 mU/L, indetermine cevabı olan hastalarda ise TSH 0,5-2 mU/L olması önerilmektedir (27).

TTx yapılmış, ancak RAİ almamış veya lobektomi yapılmış hastalarda Tablo 6'da gösterilen tedavi yanıt değerlendirmesi kullanılabilir (27).

**Tablo 5.** TTx Yapılmış ve RAI Almış DTK'lı Hastalarda Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi (27)

| Kategori                           | Tanımlama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mükemmel cevap</b>              | Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması<br>Negatif görüntüleme ve suprese Tg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Biyokimyasal yetersiz cevap</b> | Lokelize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması<br>Negatif görüntüleme ve suprese Tg $\geq 1$ ng/mL veya stimüle Tg $\geq 10$ ng/mL veya yükselen anti-Tg antikorları                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Yapısal yetersiz cevap</b>      | Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>İndetermine cevap</b>           | Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması<br>Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar<br>Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular<br>TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum<br>Bazal Tg ölçülebilir ama $< 1$ ng/mL<br>Stimüle Tg ölçülebilir ama $< 10$ ng/mL<br>Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları |

**Tablo 6.** TTx Yapılmış ve RAI Ablasyon Tedavisi Uygulanmamış ya da Lobektomi Yapılmış DTK'lı Hastalarda Tedavi Cevabı Değerlendirmesi (27)

| Kategori                           | TTx Yapılmış, RAI uygulanmamış                                                                                                                                                                                                                         | Lobektomi                                                                                                                                     |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mükemmel cevap</b>              | Negatif görüntüleme ve anti-Tg negatif ve bazal Tg $< 0,2$ ng/mL veya stimüle Tg $< 2$ ng/mL                                                                                                                                                           | Negatif görüntüleme ve bazal Tg $< 30$ ng/mL ve anti-Tg negatif                                                                               |
| <b>Biyokimyasal yetersiz cevap</b> | Negatif görüntüleme ve bazal Tg $> 5$ ng/mL veya stimüle Tg $> 10$ ng/mL<br>Giderek artan Tg veya anti-Tg antikor düzeyleri                                                                                                                            | Negatif görüntüleme ve bazal Tg $> 30$ ng/mL<br>Giderek artan Tg veya anti-Tg antikor düzeyleri                                               |
| <b>Yapısal yetersiz cevap</b>      | Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı                                                                                                                                                               | Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı                                                      |
| <b>İndetermine cevap</b>           | Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular<br>RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum<br>Nonstimüle Tg $0,2-5$ ng/mL<br>Stimüle Tg $2-10$ ng/mL<br>Anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor | Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular<br>Anti-Tg antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor |

## 2.7. STC1

STC1, ilk olarak kemikli balıkların solungaçlarından tespit edildi ve kalsiyum, fosfat homeostazı regülatörü olarak tanımlandı. İnsan STC1 geni 1996 yılında fetal akciğer DNA'sının 8p21 kromozomunda tespit edildi (93). Daha sonraki yıllarda insanda tiroid bezinin de yer aldığı birçok doku ve organlarda saptandı (94).

STC1 fizyolojik ve patolojik mekanizmalarda yer almıştır. Kemik gelişimi, üreme, laktasyon, yara iyileşmesi, anjiyogenez, adipogenez, antiinflamatuvar yanıt gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynadığı gösterilmiştir (95-101). Çeşitli sinyal yollarında yer alan STC1'in akut böbrek hasarında adenosin monofosfat protein kinaz (AMPK) aktivitesini düzenlediği ve hastalık şiddetini azalttığı saptanmıştır (102).

Diğer taraftan STC1 ile kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır. Servikal kanser hariç over kanseri, hepatoselüler kanser (HCC), küçük hücreli dışı akciğer kanseri, glioma, fibrosarkom, özafagus kanseri ve mide kanseri gibi kanserlerde STC1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (103). Ayrıca kanser ilişkili sinyal yollarında (NF- $\kappa$ B, ERK1/2, JNK) da yer aldığı gösterilmiştir. Çeşitli gen ve proteinler ile ilişkisi araştırılmış olup, tümör mekanizmasındaki rolü aydınlatılmaya çalışılmıştır (104-110).

Apoptoza aracılık eden, p53 ile indüklenen proteinlerden biri olan NF -  $\kappa$ B STC1 gen transkripsiyonunun regülasyonunda rol oynamaktadır (111). Bununla birlikte nazofarengeal kanserde STC1 ekspresyon artışı ile apoptozda görev alan p53'ün aktive olması STC1'in apoptozda rolü olduğunu düşündürmektedir (104). Yine STC1'in apoptoz ilişkili sinyal yolağından biri olan ERK1/2 yolağını inhibe etmesi bunu desteklemektedir (112).

STC1'in hücre çoğalması üzerine etkisi Dai ve ark. tarafından FTK'da çalışılmıştır. Yaşlanma karşıtı bir gen olan Klotho'nun FTK'da apoptozu arttırdığı, STC1 ekspresyonunu azaltarak tiroid tümör hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı ileri sürülmüştür (113).

Tümör anjiogenezinde rol oynayan Wnt2'nin STC1 ekspresyonunu inhibe etmesi sonucunda STC1'in tümör anjiogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürülmüştür

(106). Tümörlerde hipoksiye maruziyet sonrası STC1 seviyesinde artış gözlenmiştir. Bu durum kanserde hipoksiye yanıtta sorumlu hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1)'in STC1 ekspresyonunu indüklemesi ile desteklenmiştir (114).

Chan ve ark. HCC tümörlü dokularında normal karaciğer dokularına göre STC1 ekspresyonlarında artış saptamışlardır. Artmış STC1 seviyeleri ile tümör boyutunda artış, sağkalımda azalma ile pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda STC1'in JNK sinyal yolağını aktive ederek HCC'de tümör metastazına yol açtığını saptamışlardır (115).

Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör-  $\delta$  (PPARD) kanser hücrelerinde metastazdan sorumludur. STC1'in, PPARD tarafından indüklenmesi ile kanser metastazında rol oynadığı ileri sürülmüştür (109). Metastaz sürecinde aracı olarak işlev gören trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'nin STC1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. PDGF reseptörlerinin artmış ekspresyonu, metastaz ve kolorektal kanserin kötü prognozu ile ilişkilidir. Dolayısıyla STC1'in kolorektal kanser kötü prognozundan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (116).

STC1'in normal ve tümörlü dokulardaki seviyeleri karşılaştırıldığında hem mRNA hem de protein düzeylerinde tümörlü dokularda daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. STC1'in özofagus yassı hücreli karsinom, larinks yassı hücreli karsinom, mide kanseri, glioma, akciğer kanseri ve böbrek kanserinde hastalığın ileri evresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (117).

Arigami ve ark. STC1 mRNA seviyelerinin, sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerine göre mide kanserinde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, STC1 ekspresyonunun varlığının, tümör invazyonunun derinliği ve tümör evresi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.032$  ve  $p=0.013$ ) (11). RHK'da serumda artmış STC1 mRNA seviyesi olanlarda tümör boyutunda, metastaz yapma özelliğinde artış gösterilmiştir (118).

STC1 kanser uzak metastazı ile de ilişkilendirilmiştir. STC1 ekspresyonu artmış meme kanseri vakalarında akciğer metastazı riskinin de arttığı saptanmıştır (119). Östrojen reseptör pozitif, hormonoterapi alan meme kanserinde ve lösemi hastalarında artmış STC1 ekspresyonunun hastalık nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120, 121). Over kanserli hastalar ile yapılan çalışmada STC1 aşırı

ekspresyonu prognostik belirteç olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada STC1'in prognozu öngörmede CA125'den daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (122).

MEN tip 2A ve 2B; MTK, feokromasitomanın yer aldığı genetik sendromdur. MEN2B'de ayrıca mukozal nöromlar, intestinal ganglionörom, marfanoid görünüm gibi kas iskelet gelişim anomalileri bulunmaktadır. RET geni MEN tip 2A ve 2B'den sorumlu bir onkogendir. MEN2B'deki RET onkogenin STC1 ekspresyonunda artışa yol açtığı saptanmıştır. MEN2B'yi oluşturan kas iskelet anomalisinin STC1 ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (105). Hayase ve ark. yaptığı çalışmada FTK olan bir kişinin primer kanser dokusu ve metastazlarından ve anaplastik tiroid karsinomlu bir kişinin de primer tümöründen elde ettikleri hücre kültürlerinde STC1'in yüksek oranda eksprese edildiği saptanmıştır (123).

PTK'da STC1 ekspresyonunun değerlendirildiği sınırlı çalışma vardır. PTK karsinogeneğinde miR-146b-5p inhibisyonunun, kanserle ilişkili önemli sinyal yolları ve STC1 ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. miR-146b-5p'nin JNK/AP1 yolak aktivitesini inhibe ettiği ve tiroid kültürünün kullanıldığı hücrelerde ve tiroid doku örneklerinde STC1 ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. STC1 ekspresyonunun, miR-146b-5p seviyesinin yüksek olduğu PTK vakalarında arttığı, miR-146b-5p'nin düşük olduğu multinodüler guatr (MNG) ve Non İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP) vakalarında ise azaldığı gösterilmiştir (124).

## 2.8. STC2

STC2 çeşitli dokularda otokrin veya parakrin işlevlerde görev alan glikoproteindir. İnsanda STC2 geni kromozom 5q35.1'de bulunur. Memelilerde pankreas, kalp, plasenta, dalak, akciğer, beyin, karaciğer, böbrekler ve iskelet kasları dahil olmak üzere çeşitli dokularda STC2 ekspresyonu gösterilmiştir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiyopoietin 2 yollarının aktivasyonu ile damar oluşumu üzerine etkilidir. Oksidatif stres sonrasında STC2 ekspresyonunun artması ile apoptoza karşı korunma gösterilmiştir. Ayrıca STC2'nin dislipidemiği iyileştirdiği saptanmıştır (125).

STC2'nin HCC, nöroblastom, meme kanseri, kolorektal kanser, RHK, özofagus skuamöz hücre kanseri ve prostat kanserinde artmış ekspresyonları

görülmüştür (13, 126-131). HCC’de STC2 ekspresyonu artışı ile tümör invazyonu, metastaz ve tümör boyutunda artış saptanmıştır. STC2’nin, HCC’nin hücre döngüsündeki G1 fazından S fazına geçişinde rol oynaması ve siklin D1 ve pERK1/2’nin protein seviyelerini etkilemesi, HCC’de kötü prognozun sebebi olarak gösterilmiştir (126). HCC gibi özafagus kanserinde de STC2 kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Artmış STC2 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, uzak metastaz arasında korelasyon olduğu saptanmış olup, lenf nodu metastazını öngörmede belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (130). Pankreas kanseri, nazofarenks kanserinde de STC2 kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (132, 133). Kolorektal kanserde ise STC2’nin, tümör proliferasyon ve invazyonunda görev alan AKT-ERK sinyal yolağını kullanarak kötü prognoza katkıda bulunduğu gösterilmiştir (134).

STC2’nin prostat kanseri hücresi büyümesini desteklediği gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal ve PCR analizi yöntemiyle agresif prostat kanserinde STC2 ekspresyonunun yüksek olduğu saptanmıştır. Böylelikle STC2’nin agresif prostat kanserinde tanısal biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür (131).

PI3K/AKT/snail sinyal yolağı kanser hücrelerinin işlevinin devamlılığı için önemlidir. Hücre proliferasyonunu, göçünü, invazyonunu ve tümör anjiyogenezini teşvik eder. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarında STC2’nin PI3K/AKT/snail sinyal yolağını kullanarak metastaz gelişimine katkıda bulunduğu saptanmıştır (135).

RHK STC2’nin prognoz ile olan ilişkisini araştırmak için Meyer ve ark. 108 radikal nefrektomili vakalarla yaptığı çalışmada, sitozolde ve hücre membranında boyanan STC2’nin kötü prognoz ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre sitoplazmik STC2 ekspresyonunun RHK hastalarında prognostik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Sitoplazmik STC2 ekspresyonunun RHK’da tümör grade skorlaması, uzak metastaz gibi agresif tümör özellikler ile ilişkili olduğu saptanmıştır (13).

Tiroid kanser dokusunda STC2’nin ekspresyonu değerlendirildiği henüz bir çalışma yoktur.

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 06.05.2020 tarih ve 130 sayılı onay alınmıştır. Çalışmaya alınması planlanan tüm kişiler araştırma hakkında sözel ve yazılı olarak ayrıntılı bilgilendirildi ve çalışmayı kabul edenlerden 'bilgilendirme ve onay imzaları' alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

#### **3.1. Hasta Seçimi**

2016-2020 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde PTK tanısı ile takip edilen tüm hastaların tıbbi dosyaları tarandı. Bu olgulardan çalışma için belirlenen dahil edilme kriterlerini taşıyan ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden 19-69 yaş arası, 74 kadın, 26 sayıda erkek hasta tanı anındaki verileri temel alınarak ATA'nın 2015 yılında belirlediği PTK risk skorlamasına göre risk skorları belirlenerek gruplandırıldı (26). Orta ya da yüksek riske sahip olan 52 PTK'lı hasta ve düşük riske sahip 48 PTK'lı hasta çalışmaya alındı. Bu olguların kontrol grubu olarak her kanser dokunun yanındaki normal tiroid dokusu alındı.

#### **3.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Belirlenmesi**

Tıbbi dosyalar çıkartıldıktan sonra tüm hastaların ilk tanı anındaki klinikopatolojik prognostik özellikleri kaydedildi. Tanı anında bulguları temel alınarak hastalık prognozuna etkisi olan cinsiyet, yaş (45 yaş altı, 45 yaş ve üzeri), tümör boyutu, tümör sayısı (tek, multiple), lenf nodu metastaz sayısı, taraf (sağ, sol, sağ+sol), T stage (T1, T2, T3, T4), N stage (N0, N1), TNM evresi (1, 2, 3, 4), histopatolojik varyant (klasik, folliküler, Whartin benzeri ve onkositik), kapsül invazyonu, vasküler invazyon, intratiroidal yayılım, ekstratiroidal yayılım, RAI tedavisi alıp almadığı, multifokalite, hastalık takip süreleri kaydedildi.

#### **3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

SDÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından 2016-2020 yılları arasında düzenli takibi yapılan PTK tanılı hastalardan

çalışmaya dahil edilecek olanlara ait preparatlar ve bloklar SDÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvar arşivinden çıkarıldı. Tümörü en iyi temsil eden preparatların blokları değerlendirilmeye alındı. Başka merkezlere konsültasyon amacı veya başka sebeplerle ulaşılamayan hastalara ait preparat ve bloklar var ise çalışmadan çıkarıldı. Preparatların tamamı aynı anda iki patolog tarafından Trinoküler Nikon Eclipse Ni-U mikroskop ile değerlendirilip, en uygun tümör dokusu tespit edilip, blokları immünhistokimyasal inceleme için kullanıldı. En uygun tümör dokusu immünhistokimyasal inceleme için Leica rotary mikrotom ile 5 mikron kesit alındı. Lamlar etiketlendi.

STC1 immünhistokimyasal boyaması Abcam marka, ab229477 nolu tavşan poliklonal antikoru kullanılarak, 1/600 dilüsyonda, STC2 Abcam marka, ab63057 nolu tavşan poliklonal antikoru kullanılarak, 1/100 dilüsyonda Dako Omnis tam otomatik immünhistokimya cihazı ile, pozitif kontrol olarak insan invaziv meme tümör dokusu ve fare dalak, pankreas dokusu kullanılarak yapıldı. Tümörü en iyi temsil eden parafin dokudan, Leica rotary mikrotom ile 5 mikronluk kesitler alınarak, Dako Omnis tam otomatik immünhistokimya cihazı ile boyaması yapıldı. Pozitif renklendirme için standart kahverengi DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride) tercih edildi.

Trinoküler Nikon Eclipse Ni-U ile iki patolog tarafından çift kör ile STC1 ve STC2 değerlendirilmesi yapıldı. Nikon DS-Rİ2 ile preperatlardan 20x ve 100x mikroskopik fotoğraflar çekildi.

STC1 ve STC2 için boyama skoru, pozitif boyama yüzdesine ve boyama yoğunluğuna göre yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Kesin bir pozitif reaksiyon sitoplazmada veya hücre zarında kahverengi bir sinyal olarak tanımlandı. Boyama yoğunluğu, 0 (boyama yok), 1 (zayıf boyama açık sarı renkte), 2 (orta boyama sarı-kahverengi renkte), 3 (güçlü boyama kahverengi renkte) olarak skorlandı. Pozitif boyama yüzdesi 1,  $\leq$  % 10; 2, 11-50; 3, 51-80; ve 4,  $\geq$  % 81. Nihai boyama skoru (1 ila 7), boyama yoğunluğu ve yüzde skorunun toplamı olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için STC1 veya STC2 ifadesi negatif (yoğunluğa bakılmaksızın boyanmış alanın  $\leq$  % 10'u pozitif), düşük (boyama skoru 3-4 ve boyanmış alanın  $>$  %

10'u pozitif) veya yüksek (boyama skor  $\geq 5$  ve  $> \% 10$  alan boyanmış pozitif) olarak sınıflandırıldı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma verilerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, uygun şekilde Ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılarak değerlendirildi. PTK için STC1 ve STC2'in tanısal gücü ROC curve analizi ile değerlendirildi. LN metastazı için risk her iki marker için sensitivite, spesifisite, negatif prediktif değer (NPD), pozitif prediktif değer (PPD) hesaplandı. PTK hastalarında STC1 boyanma skoru ve klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. STC1'in boya tutulumundaki artışın lenf nodu metastazı riski üzerindeki bağımsız etkisi multivariate logistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

PTK olgularının %74'ü (n=74) kadın, % 26'sı (n=26) erkek ve ortalama yaş  $47 \pm 11.98$  (19-69 yaş aralığında) idi.

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo7'de verildi. Vakaların %58'i klasik (58/100 hasta), %33'ü folliküler (33/100 hasta), %3'ü Warthin benzeri (3/100 hasta) ve %6'sı onkositik (6/100 hasta) varyanttı. TNM sınıflandırmasına göre hastaların %77'si (77/100 hasta) evre 1, %15'i (15/100 hasta) evre 2, %1'i (1/125 hasta) evre 3 ve %7'si evre 4'teydi. Boyut kriterlerine bakıldığında; %44'ü (44/100 hasta) T1, %8'i (8/100 hasta) T2, %40'ı (40/100 hasta) T3 ve %8'i (8/100 hasta) T4'dü. Lenf nodu metastazı kriteri değerlendirildiğinde olguların %80'i (80/100 hasta) N0, %20'si (20/100 hasta) N1'di. Uzak organ metastazı olguların sadece %8'inde (8/100 hasta) mevcuttu. Olguların %51'inde tek bir tümör odağı mevcut iken %49'unda birden çok tümör odağı vardı. Kapsül invazyonu tümör dokularının %20'sinde, intratiroidal yayılım %13'ünde ve tiroid dışı yayılım %38'inde mevcuttu.

Hastaların %99'u (99/100 hasta) TTx ve sadece %1'i (1/100 hasta) lobektomi operasyonu, %21'i (21/100) lenf nodu diseksiyonu geçirdi. TTx geçiren 3 hasta nüks nedeniyle 2. kez operasyon geçirdi.

ATA risk skorlamasına göre hastaların %48'i (48/100 hasta) düşük risk, %30'u (30/100 hasta) orta risk ve %22'si (22/100 hasta) yüksek risk grubundaydı. Olguların %65'i RAI tedavisi aldı. Ortalama  $42.99 \pm 19.68$  ay takip süresinde olguların %94'ünde (94/100 hasta) hastalık stabil seyretti, 3 hastada tedavi sonrası nüks ve 3 hastada tedavi sonrası metastaz gelişti, 2 hasta ex oldu.

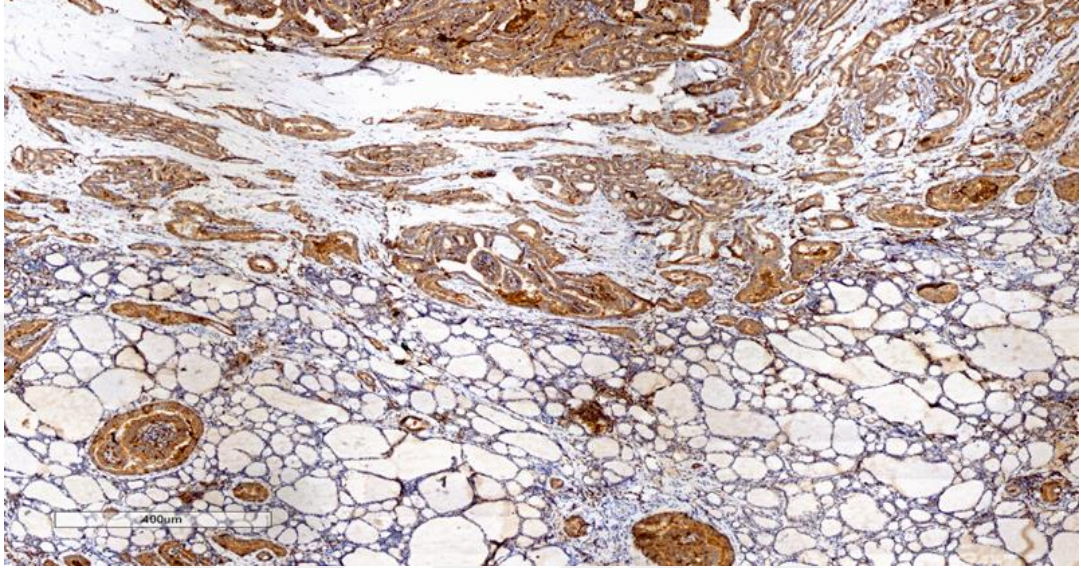
**Tablo 7.** PTK hastalarının klinikopatolojik özellikleri

| Özellikler                     | n (%)   |
|--------------------------------|---------|
| <b>Cinsiyet</b>                |         |
| Kadın                          | 74 (74) |
| Erkek                          | 26 (26) |
| <b>Yaş</b>                     |         |
| ≤45                            | 40 (40) |
| >45                            | 60 (60) |
| <b>T- Evre</b>                 |         |
| T1-T2                          | 52 (52) |
| T3-T4                          | 48 (48) |
| <b>N- Evre</b>                 |         |
| N0                             | 80 (80) |
| N1                             | 20 (20) |
| <b>M- Evre</b>                 |         |
| M0                             | 92 (92) |
| M1                             | 8 (8)   |
| <b>İntratiroidal invazyon</b>  |         |
| Var                            | 13 (13) |
| Yok                            | 87 (87) |
| <b>Ekstratiroidal invazyon</b> |         |
| Var                            | 38 (38) |
| Yok                            | 62 (62) |
| <b>Kapsüler invazyon</b>       |         |
| Var                            | 80 (80) |
| Yok                            | 20 (20) |
| <b>Histolojik varyant</b>      |         |
| Foliküler varyant              | 33 (33) |
| Klasik tip                     | 58 (58) |
| Onkositik tip                  | 6 (6)   |
| Whartin benzeri                | 3 (3)   |
| <b>ATA Risk skorlaması</b>     |         |
| Düşük                          | 48 (48) |
| Orta                           | 30 (30) |
| Yüksek                         | 22 (22) |
| <b>TNM Evrelemesi</b>          |         |
| Evre 1                         | 77 (77) |
| Evre 2                         | 15 (15) |
| Evre 3                         | 1 (1)   |
| Evre 4                         | 7(7)    |

Tümör boyutu, **T**; en büyük boyut ≤2 cm ve tiroide sınırlı, **T1**; boyut >2 cm ≤4 cm ve tiroide sınırlı, **T2**; en büyük boyutu >4 cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var, **T3**; herhangi bir çapta tiroid dışı invazyon, **T4**; lenf nodu tutulumu, **N**; lenf nodu tutulumu yok, **N0**; lenf nodu tutulumu var, **N1**; uzak metastaz, **M**; uzak metastaz yok, **M0**; uzak metastaz var, **M1**

#### 4.1. Normal Tiroid Dokusunun İmmünohistokimyasal STC1 ve STC2 Ekspresyon Sonuçları

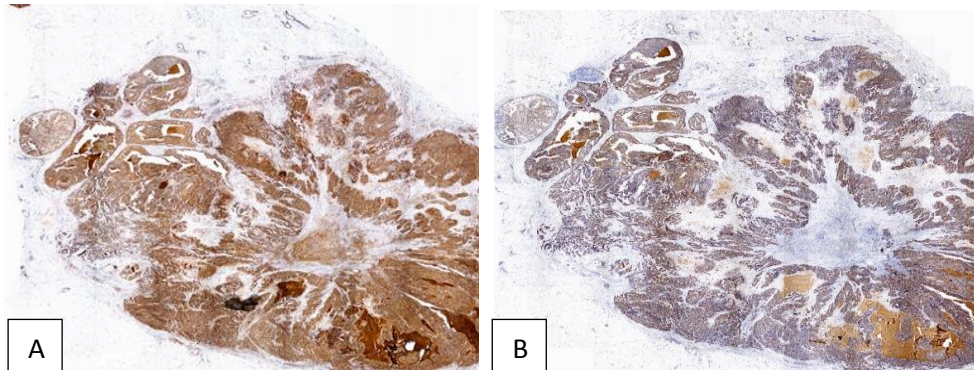
Tümör dokusu bitişigindeki normal tiroid dokularının hiçbirisi STC2 boyanma göstermezken, sadece %6'sı STC1 ile boyandı (Şekil 1).



**Şekil 1.** PTK alanında STC1 ile yüksek (3+) boyanma ve normal tiroid dokusunda birkaç tirositte hafif (1+) boyanma izlendi.(H&E 10X)

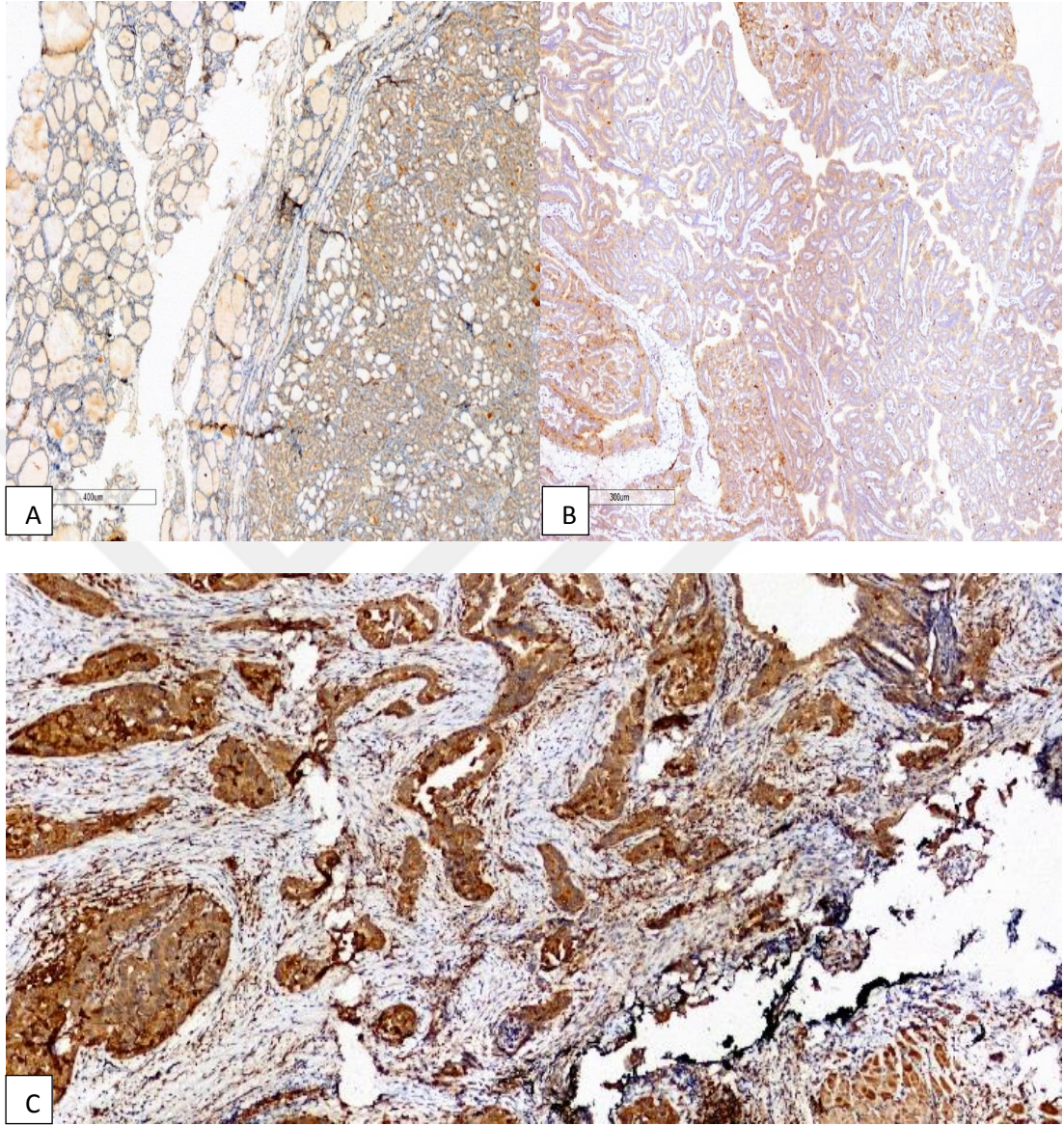
#### 4.2. Papiller Tiroid Karsinom Dokusu İmmünohistokimyasal STC1 ve STC2 Ekspresyon Sonuçları

STC1 ve STC2 boyanmalarının pozitif kontrolü öncelikle insan meme kanserinde gösterildi (Şekil 2).



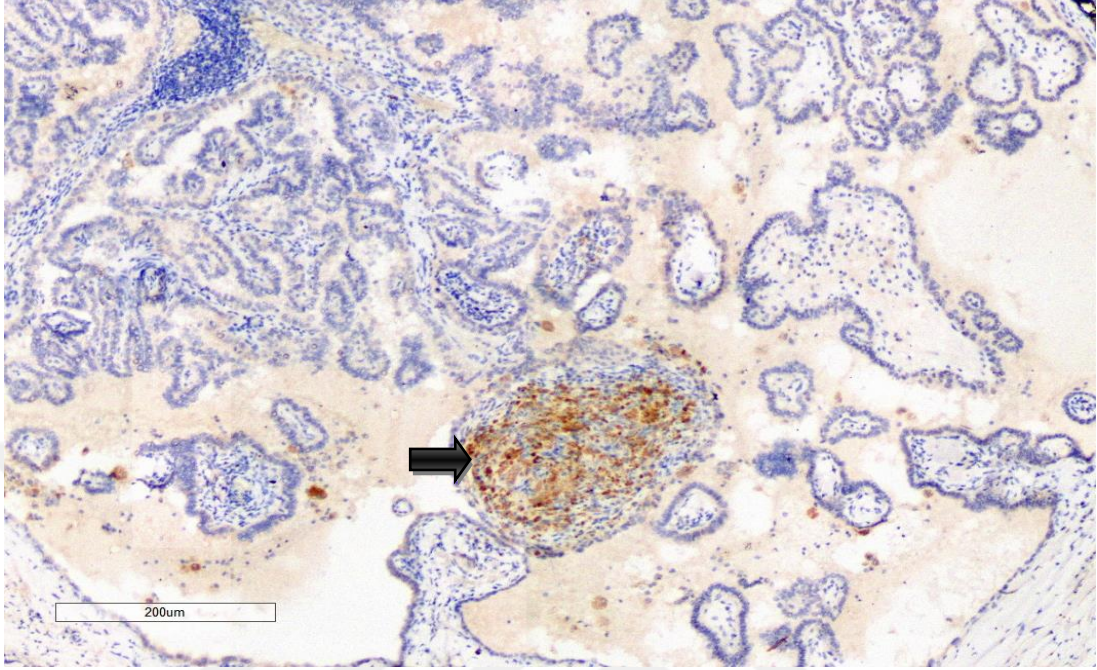
**Şekil 2.** A: Meme tümöründe diffüz membranöz STC1 ekspresyonu (DAB STC1 10X) B: Meme tümöründe diffüz membranöz STC2 ekspresyonu (DAB STC2 10X)

PTK dokularının %93'ü STC1 ile boyandı. Tümör dokularının %34'i STC1 boyasıyla hafif, %33'ü orta ve %31'i yüksek yoğunlukta boyandı (Şekil 3).



**Şekil 3.** A: PTK alanında STC1 ile hafif (1+) boyanma. (DAB STC1 10X), B: PTK alanında STC1 ile orta (2+) boyanma. (DAB STC1 10X), C: PTK alanında STC1 ile kuvvetli (3+) boyanma. (DAB STC1 10X)

Tümör dokularının %21'i STC2 ile boyandı (Tablo 8). Tümör dokularının makrofajları STC2 tarafından boyandı (Şekil 4).



**Şekil 4.** PTK alanında STC2 ile boyanma izlenmezken, tümör içerisindeki lenfoid agregatta makrofajlar boyanmıştır. Pozitif iç kontrol. (DAB STC2 20X)

**Tablo 8.** PTK dokusu ve normal tiroid dokusu immünohistokimyasal STC1 ve STC2 ekspresyon sonuçları

| Grup        | STC1 |    |                  | STC2 |     |                  |
|-------------|------|----|------------------|------|-----|------------------|
|             | +    | -  | Pozitif oran (%) | +    | -   | Pozitif oran (%) |
| PTK         | 93   | 7  | 93               | 21   | 79  | 21               |
| Normal doku | 6    | 94 | 6                | -    | 100 | -                |

**Tablo 9.** PTK’da klinikopatolojik özellikler ile STC1 ekspresyonu arasındaki ilişki

| Özellikler                     | Negatif<br>n (%) | Düşük<br>n (%) | Yüksek<br>n (%) | p     |
|--------------------------------|------------------|----------------|-----------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>                |                  |                |                 | 0.340 |
| Kadın                          | 5 (71.4)         | 13 (61.9)      | 56 (77.8)       |       |
| Erkek                          | 2 (28.6)         | 8 (38.1)       | 16 (22.2)       |       |
| <b>Yaş</b>                     |                  |                |                 | 0.592 |
| ≤45                            | 2 (28.6)         | 7 (33.3)       | 31 (43.1)       |       |
| >45                            | 5 (71.4)         | 14 (66.7)      | 41 (56.9)       |       |
| <b>T-evresi</b>                |                  |                |                 | 0.499 |
| T1-T2                          | 5 (71.4)         | 10 (47.6)      | 35 (48.6)       |       |
| T3-T4                          | 2 (28.6)         | 11 (52.4)      | 37 (51.4)       |       |
| <b>N-evresi</b>                |                  |                |                 | 0.371 |
| N0                             | 7 (100)          | 17 (81.0)      | 56 (77.8)       |       |
| N1                             | -                | 4 (19.0)       | 16 (22.2)       |       |
| <b>M-evresi</b>                |                  |                |                 | 0.549 |
| M0                             | 7 (100)          | 20 (95.2)      | 27 (90.3)       |       |
| M1                             | -                | 1 (4.8)        | 4 (9.7)         |       |
| <b>İntratiroidal invazyon</b>  |                  |                |                 | 0.632 |
| Var                            | 1 (14.3)         | 4 (19.0)       | 8 (11.1)        |       |
| Yok                            | 6 (85.7)         | 17 (81.0)      | 64 (88.9)       |       |
| <b>Ekstratiroidal invazyon</b> |                  |                |                 | 0.786 |
| Var                            | 2 (28.6)         | 9 (42.9)       | 27 (37.5)       |       |
| Yok                            | 5 (71.4)         | 12 (57.1)      | 45 (62.5)       |       |
| <b>Kapsüler invazyon</b>       |                  |                |                 | 0.711 |
| Var                            | 2 (28.6)         | 5 (23.8)       | 13 (18.1)       |       |
| Yok                            | 5 (71.4)         | 16 (76.2)      | 59 (81.9)       |       |
| <b>Histolojik varyant</b>      |                  |                |                 | 0.929 |
| Mikrokarsinom                  | -                | -              | 2 (2.8)         |       |
| Foliküler tip                  | 1 (50.0)         | 9 (42.9)       | 20 (29.2)       |       |
| Klasik tip                     | 5 (71.4)         | 12 (57.1)      | 41 (56.9)       |       |
| Onkositik tip                  | 1 (50.0)         | -              | 5 (6.9)         |       |
| Whartin benzeri                | -                | -              | 3 (4.2)         |       |
| <b>ATA Risk Skorlaması</b>     |                  |                |                 | 0.675 |
| Düşük                          | 5 (71.4)         | 9 (42.9)       | 34 (47.2)       |       |
| Orta                           | 1 (14.3)         | 8 (38.1)       | 11 (29.2)       |       |
| Yüksek                         | 1 (14.3)         | 5 (29.2)       | 9 (23.6)        |       |

Tümör boyutu, **T**; en büyük boyut ≤2 cm ve tiroide sınırlı, **T1**; boyut >2 cm ≤4 cm ve tiroide sınırlı, **T2**; en büyük boyutu >4 cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var, **T3**; herhangi bir çapta tiroid dışı invazyon, **T4**; lenf nodu tutulumu, **N**; lenf nodu tutulumu yok, **N0**; lenf nodu tutulumu var, **N1**; uzak metastaz, **M**; uzak metastaz yok, **M0**; uzak metastaz var, **M1**; Amerikan Tiroid Cemiyeti, **ATA**

**Tablo 10.** PTK’da klinikopatolojik özellikler ile STC2 ekspresyonu arasındaki ilişki

| Özellikler                     | STC2 (-)<br>n (%) | STC2 (+)<br>n (%) | p     |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| <b>Cinsiyet</b>                |                   |                   | 0.053 |
| Kadın                          | 55 (69.6)         | 19 (90.5)         |       |
| Erkek                          | 24 (30.4)         | 2 (9.5)           |       |
| <b>Yaş</b>                     |                   |                   | 0.841 |
| ≤45                            | 32 (40.5)         | 8 (38.1)          |       |
| >45                            | 47 (59.5)         | 13 (61.9)         |       |
| <b>T- Evre</b>                 |                   |                   | 0.969 |
| T1-T2                          | 41 (51.9)         | 11 (52.4)         |       |
| T3-T4                          | 38 (48.1)         | 10 (47.6)         |       |
| <b>N- Evre</b>                 |                   |                   | 0.461 |
| N0                             | 62 (78.5)         | 18 (85.7)         |       |
| N1                             | 17 (21.5)         | 3 (14.3)          |       |
| <b>M- Evre</b>                 |                   |                   | 0.128 |
| M0                             | 71 (89.9)         | 21 (100)          |       |
| M1                             | 8 (10.1)          | -                 |       |
| <b>İntratiroidal invazyon</b>  |                   |                   | 0.594 |
| Var                            | 11 (13.9)         | 2 (9.5)           |       |
| Yok                            | 68 (86.1)         | 19 (90.5)         |       |
| <b>Ekstratiroidal invazyon</b> |                   |                   | 0.620 |
| Var                            | 31 (39.2)         | 7 (33.3)          |       |
| Yok                            | 48 (60.8)         | 14 (66.7)         |       |
| <b>Kapsüler invazyon</b>       |                   |                   | 0.902 |
| Var                            | 16 (20.3)         | 4 (19)            |       |
| Yok                            | 63 (79.7)         | 17 (81)           |       |
| <b>Histolojik varyant</b>      |                   |                   | 0.255 |
| Mikrokarsinom                  | 2 (2.5)           | -                 |       |
| Foliküler tip                  | 23 (29.1)         | 8 (38.1)          |       |
| Klasik tip                     | 49 (62)           | 9 (42.9)          |       |
| Onkositik tip                  | 3 (3.8)           | 3 (14.3)          |       |
| Whartin benzeri                | 2 (2.5)           | 1 (4.8)           |       |
| <b>ATA Risk skorlaması</b>     |                   |                   | 0.630 |
| Düşük                          | 37 (46.8)         | 11 (52.4)         |       |
| Orta                           | 23 (29.1)         | 7 (33.3)          |       |
| Yüksek                         | 19 (24.1)         | 3 (14.3)          |       |

Tümör boyutu, **T**; en büyük boyut ≤2 cm ve tiroide sınırlı, **T1**; boyut >2 cm ≤4 cm ve tiroide sınırlı, **T2**; en büyük boyutu >4 cm ve tiroide sınırlı veya tiroid dışı olarak yalnızca strap kaslara yayılım var, **T3**; herhangi bir çapta tiroid dışı invazyon, **T4**; lenf nodu tutulumu, **N**; lenf nodu tutulumu yok, **N0**; lenf nodu tutulumu var, **N1**; uzak metastaz, **M**; uzak metastaz yok, **M0**; uzak metastaz var, **M1**; Amerikan Tiroid Cemiyeti, **ATA**

#### 4.3. PTK Prognozunu Öngörmede STC1 ve STC2'nin Ekspresyonunun Rolü

İmmunhistokimyasal olarak STC1 boyanma yoğunluğuna göre klinikopatolojik bulguların durumu Tablo 9'da gösterilmiştir. Tümör dokusunda STC1 boyanma yoğunluğu yaş, cinsiyet, tümör boyutu, multifokalite, tiroid içi ve dışı yayılım, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve hastalık evresi ile ilişkili değildi (herbiri için,  $p<0.05$ ).

PTK hastalarında STC1 boyanma skoru ile klinikopatolojik bulgular arasında ki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde STC1 nihai boyanma skorunun hastalık TNM evre skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ( $r=0.259$ ,  $p=0.009$ ).

Multivariate logistik regresyon analizinde tümör dokusunun STC1 boya tutulumundaki artışın lenf nodu metastaz riski artıran bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 11,  $R^2=0.398$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 11.** PTK'da klinikopatolojik prognostik faktör ve STC1 boyanma skorunun lenf nodu metastaz riski üzerine etkisi

|                                | $\beta$ | p            |
|--------------------------------|---------|--------------|
| <b>Yaş</b>                     | 0.905   | <b>0.001</b> |
| <b>Cinsiyet (Erkek)</b>        | 3.086   | 0.290        |
| <b>Tiroid kapsül invazyonu</b> | 3.196   | 0.149        |
| <b>İntratiroidal yayılım</b>   | 1.048   | 0.959        |
| <b>Ekstratiroidal yayılım</b>  | 1.922   | 0.321        |
| <b>STC1 boyanma skoru</b>      | 1.569   | <b>0.049</b> |
| <b>Tümör boyutu</b>            | 1.042   | 0.118        |

#### 4.4. PTK Tanısında STC1 ve STC2 Ekspresyonunun Rolü

STC1 ve STC2'nin PTK tanısı performansı için ROC eğrisi altındaki alan (AUC) hesaplandı. STC1 için AUC 0.979 iken STC2 için 0.605 saptandı. PTK için STC1'in sensitivitesi %93, spesifitesi %94, pozitif prediktif değer (PPD) %93.9 ve negatif prediktif değer (NPD) %93.1 olarak hesaplandı. PTK için STC2'nin

spesifitesi %100 iken sensitivitesi sadece %21 idi. STC1 ve STC2 birlikte değerlendirildiğinde sensitivite %57 spesifite %97 idi (Tablo 12).

**Tablo 12.** PTK'nın normal tiroid dokusundan ayrımında STC1 ve STC2 ekspresyonunun diagnostik değeri

| Belirteç  | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PPD (%) | NPD (%) | Doğruluk (%) |
|-----------|-----------------|---------------|---------|---------|--------------|
| STC1      | 93              | 94            | 93.9    | 93.1    | 93.5         |
| STC2      | 21              | 100           | 100     | 55.8    | 60.5         |
| STC1+STC2 | 57              | 97            | 95      | 69.2    | 77           |

Pozitif Prediktif Değer, PPD; Negatif Prediktif Değer, NPD

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Son 10 yıldır tiroid kanseri insidansında belirgin bir artış olmaktadır ve 2030 yılına kadar ABD'de kadınlarda ikinci, erkeklerde ise dokuzuncu en sık görülen kanser olarak tiroid kanserinin olacağı tahmin edilmektedir (24, 26). Tiroid kanser insidansında ki bu kadar hızlı artış nedeniyle tiroid lezyonlarının daha doğru patolojik tanısının konulmasına ihtiyaç vardır. Bazı benign tiroid lezyonlarında şüpheli nükleer özellikler görülmesi nedeniyle bazen PTK ile ayırıcı tanısını yapmak zor olabilmektedir. Bu durumda tanıyı doğrulamak için yardımcı immünohistokimyasal değerlendirmeye ihtiyaç duyulabilmektedir (136, 137). Hastalık genel olarak iyi bir prognoza sahip iken yine de bazı olgularda mortaliteye yol açabilmektedir (138, 139). Agresif özellikler gösteren PTK olgularını tahmin etmede yaşanan zorluklar nedeniyle yeni prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesi önem kazanmaya başlamıştır (8, 71, 77). Biz de bu çalışmada STC1 ve STC2 ile immün boyamanın PTK tanı ve prognozunu belirlemede ki potansiyel değerini değerlendirdik.

PTK, esas olarak tipik papiller yapılar içeren histopatolojik özellikleri ve daha da önemlisi, belirgin bir nükleer membran, nükleer oluklanma, intranükleer inklüzyonlar ve nükleer örtüşme ile net görünüm gibi nükleer değişiklikler ile teşhis edilir. Psammoma gövdeleri ve hiyalin gövdeleri papiller karsinomun diğer histolojik özelliklerindendir. Bununla birlikte, benign veya malign patolojiler (ör. Foliküler neoplazi, onkositik neoplazi, hiperplastik nodüller, otoimmün tiroid hastalıkları) bu morfolojik değişiklikleri taklit edebilir (25, 140, 141). Bir başka tanısal zorluk, bazı papiller karsinomlarda tipik nükleer değişikliklerin olmamasıdır. PTK'nın kistik varyantı, dağınık kromatine ve düzleştirilmiş yüzeye sahip çekirdekli hücrelerle kaplı büyük ödemli papiller yapılar gösterir. Ayrıca nadir de olsa çekirdekler net görünmeyebilir (142-144). PTK ve benign tiroid lezyonlar arasındaki ayırıcı tanıyı yapmak oldukça önemli olup tedavi planı patolojik tanıya göre değişmektedir (5, 145). PTK tanısına yardımcı olmak amacıyla çeşitli çalışmalarda immünohistokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır (6, 145). Literatürde en umut veren biyobelirteçler arasında HBME-1, Gal-3, CK-19, Cbp/p300-etkileşimli transaktivatör Glu/Asp-zengin karboksi-terminal alanı 1 (CITED1) ve tiroid

peroksidaz (TPO) yer almaktadır. Ancak kesin bir malign tanı sağlayacak kadar duyarlı tek bir belirteç yoktur. Bu nedenle, birçok araştırmacı tarafından farklı kombine immünomarker panelleri önerilmiştir (146, 147). Xin ve ark. yaptığı metaanalizde PTK'da tanısal değerleri olabilecek belirteçler incelenmiştir. Gal-3 için sensitivite %84.2 ve spesifite %83.2, HBME-1 için sensitivite %92.8 ve spesifite %86.4 ve CK-19 için ise sensitivite %81.6 ve spesifite %87.2 olarak saptanmış (148). MMP9'un PTK'lı grupta immünohistokimyasal olarak daha yüksek yoğunlukta boyandığı (AUC 0.842) gösterilmiştir (%95 CI: 0.776-0.908). PTK tanısı için MMP9 sensitivitesi %81.3, spesifitesi %85.7, PPD %93.8, NPD %63.2 olarak saptanmıştır (148). Son zamanlarda Chae YS ve ark. tiroid kanseri dokularında Niemann-Pick tip C hücre içi kolesterol taşıyıcısı 2 (NPC2) immün boyanmasının hastalık tanısında ki rolünü değerlendirmiş. Boyanma yoğunluğu PTK'larda güçlü iken PTK dışındaki lezyonlarda zayıf-orta düzeyde olduğu saptanmış. Ayrıca NPC2 immün boyanmasının PTK tanısı için sensitivitesi %97.3, spesifitesi %96.9, PPD'si %94.7 ve NPD'si %98.4 saptanılmış (149). PTK'da STC1 ve STC2 immün boyasının tanısal değeri ilk kez bu çalışmada değerlendirildi. PTK'nın tanısal bir belirteci olarak STC1 immün boyası, %93 sensitivite, %94 spesifite, %93.9 PPD ve %93.1 NPD ile oldukça iyi bir tanısal performans gösterdi. STC1, PTK dokularının hemen hepsinde boyanmakla birlikte boyanma yoğunluğu açısından farklılıklar mevcuttu. Bununla birlikte normal tiroid dokularının boyama yoğunluğu çoğunlukla PTK'larda güçlü ve PTK olmayan lezyonlarda zayıf ila orta düzeydeydi. PTK dışı normal tiroid dokusunun boyanmaması tanısal açıdan önemli olabilir. STC2 immün boyamanın PTK için spesifitesi %100 olmasına rağmen sensitivitesi çok düşüktü (%21).

PTK genellikle iyi prognoza sahip tedavi edilebilir bir hastalıktır, ancak hastaların %5-15'i lokal nüksler ve/veya uzak metastazlar gösterir (138, 139). Son yıllarda, PTK yönetiminin birincil amacı, özel tedavi ve özel takip programları gerektiren potansiyel olarak agresif hastalığı olan vakaları belirlemektir. PTK için klasik risk faktörlerine ek olarak (tanı anındaki yaş, büyük tümör boyutu, agresif histolojik varyantlar, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz) çeşitli biyobelirteçler ve rolleri araştırılmıştır (150). PTK'lı hastalarda en çok BRAF mutasyonu varlığının hastalık prognozu ile ilişkisi değerlendirilmiştir. PTK'da bu

mutasyonun sıklığı %20-80 arasında saptanmıştır (25). Bir metaanalizde BRAF V600E mutasyonunun PTK hastalarında artmış ekstratiroidal invazyon ve nodal metastaz gibi agresif klinik seyir ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür. Ayrıca tiroid cerrahisinin boyutunu belirlemede güvenilir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür (8). Ancak PTK prognozu ile BRAF V600E mutasyonları arasında ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur (9, 151, 152). Bu nedenle PTK rutin takibinde BRAF mutasyonunun kullanılmasını gerektirir yeterli kanıt yoktur.

Hastalık prognozunu öngörmek için çeşitli immünohistokimyasal çalışmalar da yapılmıştır (71, 74, 76). Luo ve ark. 356 PTK'lı hastanın kanser dokularında ROCK1 immünohistokimyasal boyamanın hastalık prognozunu belirlemede ki katkısını değerlendirmişlerdir. ROCK1 ekspresyonundaki artışın tümör boyutu ( $p<0.0001$ ), lenfatik metastaz ( $p<0.0001$ ), uzak organ metastazı ( $p<0.0001$ ), tiroid dışı invazyon ( $p<0.0001$ ), vasküler invazyon ( $p<0.0001$ ) ve TNM evresi ( $p<0.0001$ ) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak, ROCK1 ekspresyonu ile diğer klinikopatolojik özellikler arasında bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur (her biri için  $p<0.05$ ) (76). Liu ve ark. 112 PTK'lı hastanın tümör dokusunda MMP9 immün boyamasının yüksek yoğunlukta boyandığı ve SLND metastazı ( $p<0.002$ ), lateral lenf nodu metastazı ( $p<0.001$ ) veya ileri evre kanser (evre3+4) ( $p<0.004$ ) varlığında boyanma skorunun daha yüksek olduğu bildirmişlerdir (her biri için  $p<0.05$ ) (71). İmmünohistokimyasal yöntem kullanılmış çalışmalardan elde edilen verilerle yapılan bir metaanalizde pozitif Gal-3 ekspresyonu olan PTK hastalarında lenf nodu metastazına yatkınlık olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda Gal-3'ün lenf nodu metastazı yapma potansiyeli açısından ayırım yapabilmek için bir immünmarker olarak kullanılabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Gal-3 boyanan PTK'larda lenf nodu metastazı riskinin 2.55 kat arttığı saptanmıştır (74).

Hayase ve ark. FTK olan bir kişinin primer kanser dokusu ve metastazlarında, anaplastik tiroid karsinomlu bir kişinin de primer tümöründen elde ettikleri hücre kültürlerinde STC1 ekspresyonunun arttığı ve STC1 ekspresyonu artışı ile kanser hücresi diferansiyasyonu arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptamışlardır (123). PTK dokularında STC1 immünohistokimyasal değerlendirme bugüne kadar yapılmamıştır. Bu çalışmada tümör dokusunun STC1 ile boyanma yüzdeleri ve klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile

değerlendirildiğinde STC1 immün boyama yüzdesindeki artışın lenf nodu metastaz, ATA risk skoru ve TNM evresi gibi daha olumsuz klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (sırasıyla,  $r=0.236$ ,  $p=0.018$  ve  $r=0.201$ ,  $p=0.045$ ). Multivariate logistik regresyon analizinde lenf nodu metastaz riski artışında 45 yaşın üzerinde olma ve STC1 tutulum yüzdesindeki artışın sorumlu olduğu saptandı ( $R^2=0.398$ ,  $p<0.001$ ). Ancak PTK dokularında STC1 ekspresyonunu PCR ile belirledikten sonra klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. İnsan FTK ve metastazından elde edilen hücre kültürlerinde STC1 geni susturulmasının hücre proliferasyonunu inhibe ederek apoptozisi uyardığı saptanmış. Kanser hücreleri rekombinant insan STC1'e maruz bırakıldığında ise hücre proliferasyonunda önemli ölçüde artış olduğu gösterilmiştir (113). Bu çalışmada PTK'da STC1 immün boyama yüzdesindeki artış proliferasyon artışının bir göstergesi olabilir.

STC2 geni, mide kanseri, kolorektal kanser ve meme kanserinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (14, 153, 154). Jiang ve ark. meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olan lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve ileri evre varlığı ile STC2 gen ekspresyon artışının ilişkili olduğunu saptamışlardır (155). Literatürde tiroid dokusunda STC2'nin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda tümör dokusu bitişindeki normal tiroid dokusunda STC2 immün boyanma göstermedi. Tümör dokularının ise sadece %21'i boyandı. PTK prognozu ile tümör dokusunun STC2 immün boyanması arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar doğrultusunda STC2 ile immünohistokimyasal değerlendirmenin PTK'da faydalı olmayacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın güçlü yanı STC1'in normal tiroid dokusundaki boyanma oranlarının %6 gibi düşük, PTK dokularında %93 gibi yüksek oranda olması tanısal bir marker olma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları da vardır. Çalışmamızın STC1 ve STC2 ekspresyonunun sadece immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi de çalışmanın dezavantajıdır. PCR ile bu genlerin ekspresyon düzeyleri ve dokudaki protein düzeylerinin ölçülmesi çalışmanın gücünü artıracaktır.

Sonuç olarak mevcut bulgularımıza dayanarak, yüksek sensivite (%93) ve spesifisiteye (%94) sahip olması nedeniyle STC1, PTK tanısı için iyi bir marker olabilir. Ayrıca PTK prognozunu belirlemede faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

### **Papiller Tiroid Kanserinde STC1 ve STC2 İfade Düzeylerinin Hastalık Prognozunu Belirlemede ki Rolünü Değerlendirmek**

**Giriş ve Amaç:** Papiller tiroid kanseri (PTK) dünyada en yaygın görülen endokrin kanserdir. Hastalık tanısı ve prognozunun tahmin edilmesi için belirteçlere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar STC1 ve STC2 genlerinin PTK hastalığının tanısı ve prognozunu tahmin etmedeki rolleri değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada PTK dokularında immünohistokimyasal olarak STC1 ve STC2 ekspresyonlarındaki değişimlerin hastalık tanısındaki rolü ve klinikopatolojik prognostik faktörler ile arasındaki ilişkisi değerlendirildi.

**Materyal ve Metod:** 2016-2020 yılları arasında PTK tanısı ile takip edilen, postoperatif patoloji preparatlarına ulaşılabilen toplam 100 hastada STC1 ve STC2 antikorları immünohistokimyasal boyama yöntemi ile çalışıldı. STC1 ve STC2'in tanısal gücü ROC curve analizi ile değerlendirildi. LN metastazı için risk, her iki marker için sensitivite, spesifisite, negatif prediktif değer (NPD), pozitif prediktif değer (PPD) hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** PTK hastalarında tanısal açıdan STC1 %93 sensitivite, %94 spesifiteye sahipti. STC1 boyanma skoru ile klinikopatolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde nihai boyanma skorunun hastalık TNM evre skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ( $r=0.259$ ,  $p=0.009$ ). Multivariate logistik regresyon analizinde tümör dokusunun STC1 boya tutulumundaki artışın lenf nodu metastaz riski artıran bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı ( $R^2=0.398$ ,  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** STC1, yüksek sensitivite (%93) ve spesifisiteye (%94) sahip olması nedeniyle PTK tanısı için iyi bir marker olabilir. Ayrıca PTK prognozunu belirlemede de faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte STC2 ile immünohistokimyasal değerlendirmenin PTK'da faydalı olmayacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** İmmünohistokimyasal Tanı, Papiller Tiroid Kanseri, Prognostik Faktörler, STC1, STC2

## ABSTRACT

### Evaluating the Role of STC1 and STC2 Expression Levels in Determining the Disease Prognosis in Papillary Thyroid Cancer

**Aim:** Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common endocrine cancer in the world. Biomarkers are needed to diagnose the disease and predict its prognosis. Hitherto, the roles of the STC1 and STC2 genes in the diagnosis and prediction of PTC disease have not been evaluated. In this study, the role of immunohistochemically changes in STC1 and STC2 expressions in PTC tissues in the diagnosis of the disease and its relationship with clinicopathological prognostic factors were evaluated.

**Materials and Methods:** STC1 and STC2 antibodies were studied by immunohistochemical staining method in a total of 100 patients who were followed up with a diagnosis of PTC between 2016-2020 and whose postoperative pathology preparations could be accessed. The diagnostic power of STC1 and STC2 was evaluated with ROC curve analysis. The risk for LN metastasis, sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), and positive predictive value (PPV) for both markers were calculated. SPSS Windows version 22.0 package program was used for statistical analysis and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Diagnostic STC1 had 93% sensitivity and 94% specificity in PTC patients. When the relationship between STC1 staining score and clinicopathological findings was evaluated, it was found that the final staining score was positively correlated with the disease TNM stage score ( $r=0.259$ ,  $p=0.009$ ). In the multivariate logistic regression analysis, it was found that the increase in STC1 dye uptake of the tumor tissue was independent risk factors increasing the risk of lymph node metastasis ( $R^2 = 0.398$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** STC1 can be a good marker for the diagnosis of PTC due to its high sensitivity (93%) and specificity (94%). It is also thought to be useful in determining the prognosis of PTC. However, further studies are needed on this subject. In addition, we believe that immunohistochemical evaluation with STC2 will not be useful in PTC.

**Keywords:** Immunohistochemical Diagnosis, Papillary Thyroid Cancer, Prognostic Factors, STC1, STC2

## KAYNAKLAR

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388(10053):1545-602.
2. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
3. Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 2004;14(12):1056-60.
4. Craig SJ, Bysice AM, Nakoneshny SC, Pasieka JL, Chandarana SP. The Identification of Intraoperative Risk Factors Can Reduce, but Not Exclude, the Need for Completion Thyroidectomy in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 2020;30(2):222-8.
5. Brown LM, Helmke SM, Hunsucker SW, Netea- Maier RT, Chiang SA, Heinz DE, et al. Quantitative and qualitative differences in protein expression between papillary thyroid carcinoma and normal thyroid tissue. *Mol Carcinog* 2006;45(8):613-26.
6. Griffith OL, Chiu CG, Gown AM, Jones SJ, Wiseman SM. Biomarker panel diagnosis of thyroid cancer: a critical review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(9):1399-413.
7. Song Q, Wang D, Lou Y, Li C, Fang C, He X, et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagnostic Pathology* 2011;6(1):126.
8. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAFV600E mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: A meta- analysis. *Cancer* 2012;118(7):1764-73.
9. Ahn D, Park JS, Sohn JH, Kim JH, Park S-K, Seo AN, et al. BRAFV600E mutation does not serve as a prognostic factor in Korean patients with papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2012;39(2):198-203.
10. Shirakawa M, Fujiwara Y, Sugita Y, Moon J-H, Takiguchi S, Nakajima K, et al. Assessment of stanniocalcin-1 as a prognostic marker in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology Reports* 2012;27(4):940-6.
11. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, et al. Expression of stanniocalcin 1 as a potential biomarker of gastric cancer. *Oncology* 2012;83(3):158-64.
12. Chang A-M, Reddel RR. Identification of a second stanniocalcin cDNA in mouse and human: stanniocalcin 2. *Mol Cell Endocrinol* 1998;141(1-2):95-9.

13. Meyer H-A, Tölle A, Jung M, Fritzsche FR, Haendler B, Kristiansen I, et al. Identification of stanniocalcin 2 as prognostic marker in renal cell carcinoma. *European Urology* 2009;55(3):669-78.
14. Ieta K, Tanaka F, Yokobori T, Kita Y, Haraguchi N, Mimori K, et al. Clinicopathological significance of stanniocalcin 2 gene expression in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2009;125(4):926-31.
15. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer* 2013;132(5):1222-6.
16. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. *Endocrine Pathology* 2006;17(4):307-18.
17. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiation Research* 2010;174(6):741-52.
18. Schneider AB, Pinsky S, Bekerman C, Ryo UYJC. Characteristics of 108 thyroid cancers detected by screening in a population with a history of head and neck irradiation. *Cancer* 1980;46(5):1218-27.
19. Loh K-C. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997;7(1):107-13.
20. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *JNCI* 1994;86(21):1600-8.
21. Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, Filetti S, De Santi MM, Rossi B, et al. Short telomeres, telomerase reverse transcriptase gene amplification, and increased telomerase activity in the blood of familial papillary thyroid cancer patients. *JCEM* 2008;93(10):3950-7.
22. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *NEJM* 1998;338(5):297-306.
23. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E. Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori Journal* 1990;76(4):331-8.
24. Türkiye Kanser İstatistikleri Kurumu 2016;29:2016.
25. DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs: IARC; 2004;50-66.
26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
27. TEMD Tiroid Çalışma Grubu. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2020. Ankara, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020

28. Lam AK. Pathology of endocrine tumors update: World Health Organization new classification 2017—other thyroid tumors. *AJSP* 2017;22(4):209-16.
29. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: 8th ed. New York:Springer 2017.
30. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104(6):947-53.
31. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CSJS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114(6):1050-8.
32. Hermanek P, Sobin LH. *TNM classification of malignant tumours*: Springer Science & Business Media 2012.
33. Ito Y, Miyauchi A, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Static and dynamic prognostic factors of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2014;61(12):1145-51
34. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: a retrospective single-institution study. *Endocrine Journal* 2012;59(5):399-405
35. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya AJEJ. Prognostic significance of young age in papillary thyroid carcinoma: analysis of 5,733 patients with 150 months' median follow-up. *Endocrine Journal* 2014;61(5):491-7.
36. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, Higashiyama T, Ito Y, Kobayashi K, et al. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2013;60(4):415-21
37. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncology* 2010;6(11):1771-9.
38. Zhang D, Tang J, Kong D, Cui Q, Wang K, Gong Y, et al. Impact of gender and age on the prognosis of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis based on SEER. *Hormones and Cancer* 2018;9(5):361-70.
39. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain K, Bigos S, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *JCEM* 2012;97(6):878-87.
40. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American of Medicine* 1994;97(5):418-28.
41. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid* 2018;28(8):991-6.

42. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg* 2014;38(1):68-79.
43. Siironen P, Louhimo J, Nordling S, Ristimäki A, Mäenpää H, Haapiainen R, et al. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients. *Tumor Biology* 2005;26(2):57-64.
44. Herrera MF, López-Graniel CM, Saldana J, Gamboa-Domínguez A, Richaud-Patín Y, Vargas-Vorackova F, et al. Papillary thyroid carcinoma in Mexican patients: clinical aspects and prognostic factors. *World J Surg* 1996;20(1):94-100.
45. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995;170(5):467-70.
46. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic values of clinical lymph node metastasis and macroscopic extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2014;61(8):745-50.
47. Lin J-D, Hsueh C, Chao T-C. Soft tissue invasion of papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2016;33(6):601-8.
48. Amit M, Boonsripitayanon M, Goepfert RP, Tam S, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Extrathyroidal extension: does strap muscle invasion alone influence recurrence and survival in patients with differentiated thyroid cancer? *Head and Neck Oncology* 2018;25(11):3380-8.
49. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer: what changed and why? *Thyroid* 2017; 27(6)
50. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *Journal of Nuclear Medicine* 1993;34(10):1626-31.
51. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli J, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *JCEM* 2006;91(8):2892-9.
52. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *JCEM* 1997;82(11):3637-42.
53. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):43-63.
54. Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Journal of Surgical Oncology* 2015;112(2):149-54.

55. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi AJ. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg* 2012;36(6):1274-8.
56. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito AJH, et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Journal of the Sciences and Specialities of the Head and Neck* 2011;33(7):1052-9.
57. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12(1):22-7.
58. Nath MC, Erickson LA. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. *Adv Anat Pathol* 2018;25(3):172-9.
59. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical–pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 2001;25(12):1478-84.
60. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):401-21.
61. Ertaş B, Kaya H, Özdilek A, Giray S, Tokat F, Düren MJHTB. Metastatic Neck Disease in Multifocal Thyroid Papillary Cancer. *Haseki Tıp Bülteni* 2018;56(4):313.
62. Markovic I, Goran M, Besic N, Buta M, Djuriscic I, Stojiljkovic D, et al. Multifocality as independent prognostic factor in papillary thyroid cancer-A multivariate analysis. *J BUON* 2018;23(1049):54.
63. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(9):3241-50.
64. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci* 2019;16(3):450-60.
65. Liu RT, Chen YJ, Chou FF, Li CL, Wu WL, Tsai PC, et al. No correlation between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinomas in Taiwan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(4):461-6.
66. Ito Y, Miyauchi A, Kakudo K, Hirokawa M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic significance of ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34(12):3015-21.
67. Lim D-J, Baek K-H, Lee Y-S, Park W-C, Kim M-K, Kang M-I, et al. Clinical, histopathological, and molecular characteristics of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 2007;17(9):883-8.
68. Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer* 2004;4(1):45-60.

69. Nam K-H, Noh T-W, Chung S-H, Lee SH, Lee MK, Won Hong S, et al. Expression of the membrane mucins MUC4 and MUC15, potential markers of malignancy and prognosis, in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21(7):745-50.
70. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(3):161-74.
71. Liu X, Su C, Xu J, Zhou D, Yan H, Li W, et al. Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. *Oncol Lett* 2019;17(2):2308-16.
72. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000;31(4):428-33.
73. Lee YM, Lee JB. Prognostic value of epidermal growth factor receptor, p53 and galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res* 2013;41(3):825-34.
74. Tang W, Huang C, Tang C, Xu J, Wang HJ. Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: A meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:455-60.
75. Morgan-Fisher M, Wewer UM, Yoneda A. Cytochemistry. Regulation of ROCK activity in cancer. *J Histochem Cytochem* 2013;61(3):185-98.
76. Luo D, Chen H, Li X, Lu P, Long M, Peng X, et al. Activation of the ROCK1/MMP-9 pathway is associated with the invasion and poor prognosis in papillary thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 2017;51(4):1209-18.
77. Toy H, Etli O, Celik ZE, Alikanoglu AS. Associations between nucleus size, and immunohistochemical Galectin-3, Cytokeratine-19 and Hbme-1 markers in thyroid papillary carcinoma: a morphometric analyze. *Pathol Oncol Res* 2019;25(1):401-8.
78. Cui W, Sang W, Zheng S, Ma Y, Liu X, Zhang W. Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3, and Hector Battifora mesothelial-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Clin Lab* 2012;58(7-8):673-80.
79. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37(7):529-40.
80. Dencic TI, Cvejic D, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Savin S. Cytokeratin19 expression discriminates papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions and predicts its aggressive behavior. *Med Oncol* 2013;30(1):362.
81. Sethi K, Sarkar S, Das S, Rajput S, Mazumder A, Roy B, et al. Expressions of CK-19, NF-kappaB, E-cadherin, beta-catenin and EGFR as diagnostic and prognostic markers by immunohistochemical analysis in thyroid carcinoma. *J Exp Ther Oncol* 2011;9(3):187-99.
82. Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(6):1061-73.

83. Basolo F, Molinaro E, Agate L, Pinchera A, Pollina L, Chiappetta G, et al. RET protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2001;145(5):599-604.
84. Iorio MV, Ferracin M, Liu C-G, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(16):7065-70.
85. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006;9(3):189-98.
86. Chou C-K, Chen R-F, Chou F-F, Chang H-W, Chen Y-J, Lee Y-F, et al. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAFV600E mutation. *Thyroid* 2010;20(5):489-94.
87. Cong Y-S, Wright WE, Shay JW. Human telomerase and its regulation. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002;66(3):407-25.
88. Qasem E, Murugan AK, Al-Hindi H, Xing M, Almohanna M, Alswailem M, et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer: a report from a Middle Eastern population. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(6):901-8.
89. Chien MN, Yang PS, Hsu YC, Liu TP, Lee JJ, Cheng SP, et al. Transcriptome analysis of papillary thyroid cancer harboring telomerase reverse transcriptase promoter mutation. *Head Neck* 2018;40(11):2528-37.
90. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1130-6.
91. Myung JK, Kwak BK, Lim JA, Lee M-C, Kim MJ. TERT promoter mutations and tumor persistence/recurrence in papillary thyroid cancer. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):942-7.
92. De Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, Eszlinger M, Sancisi V, Gugnoni M, et al. TERT promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2015;25(9):1013-9.
93. Olsen HS, Cepeda MA, Zhang Q-Q, Rosen CA, Vozzolo BL. Human stanniocalcin: a possible hormonal regulator of mineral metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(5):1792-6.
94. Yeung B, Law A, Wong CK. Evolution and roles of stanniocalcin. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349(2):272-80.
95. Jiang W, Chang A, Satoh M, Furuichi Y, Tam P, Reddel R. The distribution of stanniocalcin 1 protein in fetal mouse tissues suggests a role in bone and muscle development. *J Endocrinol* 2000;165(2):457-66.
96. Varghese R, Gagliardi AD, Bialek PE, Yee S-P, Wagner GF, Dimattia GE. Overexpression of human stanniocalcin affects growth and reproduction in transgenic mice. *Endocrinology* 2002;143(3):868-76.

97. Ohkouchi S, Ono M, Kobayashi M, Hirano T, Tojo Y, Hisata S, et al. Myriad functions of stanniocalcin-1 (STC1) cover multiple therapeutic targets in the complicated pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015;(9):91-96.
98. Law AY, Wong CK. Stanniocalcin-1 and-2 promote angiogenic sprouting in HUVECs via VEGF/VEGFR2 and angiopoietin signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2013;374(1-2):73-81.
99. Serlachius M, Andersson LC. Upregulated expression of stanniocalcin-1 during adipogenesis. *Exp Cell Res* 2004;296(2):256-64.
100. Wu Y, Li Z, Jia W, Li M, Tang M. Upregulation of stanniocalcin- 1 inhibits the development of osteoarthritis by inhibiting survival and inflammation of fibroblast- like synovial cells. *J Cell Biochem* 2019;120(6):9768-80.
101. Hasilo CP, McCudden CR, Gillespie JRJ, James KA, Hirvi ER, Zaidi D, et al. Nuclear targeting of stanniocalcin to mammary gland alveolar cells during pregnancy and lactation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289(4):634-42.
102. Pan JS-C, Huang L, Belousova T, Lu L, Yang Y, Reddel R, et al. Stanniocalcin-1 inhibits renal ischemia/reperfusion injury via an AMP-activated protein kinase-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(2):364-78.
103. Chang AC, Jellinek D, Reddel R. Mammalian stanniocalcins and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(3):359-73.
104. Ching L, Yeung BH, Wong CKJJome. Synergistic effect of p53 on TSA-induced stanniocalcin 1 expression in human nasopharyngeal carcinoma cells, CNE2. *J Mol Endocrinol* 2012;48(3):241-50.
105. Watanabe T, Ichihara M, Hashimoto M, Shimono K, Shimoyama Y, Nagasaka T, et al. Characterization of gene expression induced by RET with MEN2A or MEN2B mutation. *Am J Pathol* 2002;161(1):249-56.
106. Klein D, Demory A, Peyre F, Kroll J, Géraud C, Ohnesorge N, et al. Wnt2 acts as an angiogenic growth factor for non-sinusoidal endothelial cells and inhibits expression of stanniocalcin-1. *Angiogenesis* 2009;12(3):251-65.
107. Pärssinen J, Alarmo E-L, Khan S, Karhu R, Vihinen M, Kallioniemi A. Identification of differentially expressed genes after PPM1D silencing in breast cancer. *Cancer Lett* 2008;259(1):61-70.
108. Cornmark L, Lønne GK, Jögi A, Larsson C. Protein kinase C $\alpha$  suppresses the expression of STC1 in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Tumour Biol* 2011;32(5):1023-30.
109. Zuo X, Xu W, Xu M, Tian R, Moussalli MJ, Mao F, et al. Metastasis regulation by PPAR $\delta$  expression in cancer cells. *JCI Insight* 2017;2(1):91419.
110. Mitsui T, Ishida M, Izawa M, Arita J. Differences between rat strains in the development of PRL-secreting pituitary tumors with long-term estrogen treatment: In vitro insulin-like growth factor-1-induced lactotroph proliferation and gene expression are affected in Wistar-Kyoto rats with low estrogen-susceptibility. *Endocr J* 2013;60(11):1251-9.

111. Law A, Lai K, Lui W, Wan H, Wong CK. Histone deacetylase inhibitor-induced cellular apoptosis involves stanniocalcin-1 activation. *Exp Cell Res* 2008;314(16):2975-84.
112. Nguyen A, Chang A, Reddel R. Stanniocalcin-1 acts in a negative feedback loop in the prosurvival ERK1/2 signaling pathway during oxidative stress. *Oncogene* 2009;28(18):1982-92.
113. Dai D, Wang Q, Li X, Liu J, Ma X, Xu W. Klotho inhibits human follicular thyroid cancer cell growth and promotes apoptosis through regulation of the expression of stanniocalcin-1. *Oncol Rep* 2016;35(1):552-8.
114. Ito Y, Zemans R, Correll K, Yang IV, Ahmad A, Gao B, et al. Stanniocalcin-1 is induced by hypoxia inducible factor in rat alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;452(4):1091-7.
115. Chan KK-S, Leung CO-N, Wong CC-L, Ho DW-H, Chok KS-H, Lai C-L, et al. Secretory Stanniocalcin 1 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma through activation of JNK signaling pathway. *Cancer Lett* 2017;403:330-8.
116. Peña C, Céspedes MV, Lindh MB, Kiflemariam S, Mezheyski A, Edqvist P-H, et al. STC1 expression by cancer-associated fibroblasts drives metastasis of colorectal cancer. *Cancer Res* 2013;73(4):1287-97.
117. Zhao F, Yang G, Feng M, Cao Z, Liu Y, Qiu J, et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer. *J Cell Mol Med* 2020;24(14):7686-96.
118. Ma X, Gu L, Li H, Gao Y, Li X, Shen D, et al. Hypoxia-induced overexpression of stanniocalcin-1 is associated with the metastasis of early stage clear cell renal cell carcinoma. *J Transl Med* 2015;13(1):1-14.
119. Chang AC, Doherty J, Huschtscha LI, Redvers R, Restall C, Reddel RR, et al. STC1 expression is associated with tumor growth and metastasis in breast cancer. 2015;32(1):15-27.
120. Brantley KD, Kjærsgaard A, Cronin-Fenton D, Yacoub R, Nielsen AS, Lauridsen KL, et al. Stanniocalcin expression as a predictor of late breast cancer recurrence. *Clin Exp Metastasis* 2018;27(6):653-9.
121. Abaza H, Elmougy M, El Maraghy H, Mahmoud H. Stanniocalcin1 gene expression in patients with acute leukemia: impact on response to therapy and disease outcome. *Int J Lab Hematol* 2016;38(1):81-9.
122. Ding H, Wei M, Bao Y, Bao Y, Xiong X, Yi W. Prognostic value of STC1 expression in ovarian cancer. *JCEM* 2019;12(5):5433-9.
123. Hayase S, Sasaki Y, Matsubara T, Seo D, Miyakoshi M, Murata T, et al. Expression of stanniocalcin 1 in thyroid side population cells and thyroid cancer cells. *Thyroid* 2015;25(4):425-36.
124. Al-Abdallah A, Jahanbani I, Mehdawi H, Ali RH, Al-Brahim N, Mojiminiyi O, et al. The stress-activated protein kinase pathway and the expression of stanniocalcin-1 are regulated by miR-146b-5p in papillary thyroid carcinogenesis. *Cancer Biol Ther* 2020;21(5):412-23.

125. Joshi AD. New Insights Into Physiological and Pathophysiological Functions of Stanniocalcin 2. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:172.
126. Wang H, Wu K, Sun Y, Li Y, Wu M, Qiao Q, et al. STC2 is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation and migration in vitro. *BMB Rep* 2012;45(11):629-34.
127. Volland S, Kugler W, Schweigerer L, Wilting J, Becker J. Stanniocalcin 2 promotes invasion and is associated with metastatic stages in neuroblastoma. *Int J Cancer* 2009;125(9):2049-57.
128. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Yanagita S, Hagihara T, Haraguchi N, et al. Clinical significance of stanniocalcin 2 expression as a predictor of tumor progression in gastric cancer. *Oncol Rep* 2013;30(6):2838-44.
129. Zhang C, Chen S, Ma X, Yang Q, Su F, Shu X, et al. Upregulation of STC2 in colorectal cancer and its clinicopathological significance. *Onco Targets Ther* 2019;12:1249-58.
130. Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, Yokobori T, Ieta K, Tanaka F, et al. STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):261-72.
131. Tamura K, Furihata M, Chung SY, Uemura M, Yoshioka H, Iiyama T, et al. Stanniocalcin 2 overexpression in castration- resistant prostate cancer and aggressive prostate cancer. *Cancer Sci* 2009;100(5):914-9.
132. Lin C, Sun L, Huang S, Weng X, Wu Z. STC2 Is a Potential Prognostic Biomarker for Pancreatic Cancer and Promotes Migration and Invasion by Inducing Epithelial–Mesenchymal Transition. *Biomed Res Int* 2019.
133. Lin S, Guo Q, Wen J, Li C, Lin J, Cui X, et al. Survival analyses correlate stanniocalcin 2 overexpression to poor prognosis of nasopharyngeal carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33(1):1-11.
134. Chen B, Zeng X, He Y, Wang X, Liang Z, Liu J, et al. STC2 promotes the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through AKT-ERK signaling pathways. *Oncotarget* 2016;7(44):71400-16.
135. Yang S, Ji Q, Chang B, Wang Y, Zhu Y, Li D, et al. STC2 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through modulating the PI3K/AKT/Snail signaling. *Oncotarget* 2017;8(4):5976-91.
136. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(3):359-72.
137. De Matos P, Ferreira A, de Oliveira Facuri F, Assumpcao L, Metze K, Ward L. Usefulness of HBME- 1, cytokeratin 19 and galectin- 3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005;47(4):391-401.
138. Rodriguez MA, Walters RS, Burke TW. 60 years of survival outcomes at the University of Texas MD Anderson Cancer Center: Springer Science & Business Media; 2012.
139. Kuo S-F, Lin S-F, Chao T-C, Hsueh C, Lin K-J, Lin J-D. Prognosis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol* 2013.

140. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine- Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-37.
141. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol* 2011;24(2):1-9.
142. Miettinen M, Kovatich AJ, Kärkkäinen P. Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. *Virchows Arch* 1997;431(6):407-13.
143. Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H. An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Cancer* 1992;70(9):2326-33.
144. McLaren K, Cossar D. The immunohistochemical localization of S100 in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1996;27(7):633-6.
145. Song Q, Wang D, Lou Y, Li C, Fang C, He X, et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagn Pathol* 2011;6(1):1-6.
146. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(1):67-82.
147. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagn Pathol* 2012;7(1):1-10.
148. Xin Y, Guan D, Meng K, Lv Z, Chen B. Diagnostic accuracy of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 on papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(8):8130-40.
149. Chae YS, Kim HJ. NPC2 expression in thyroid tumors and its possible diagnostic utility. *Int J Clin Exp Pathol* 2021;14(1):126-32.
150. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol* 2016;175(5):203-17.
151. Nasirden A, Saito T, Fukumura Y, Hara K, Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, et al. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma, TERT promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAF V600E mutation. *Virchows Arch* 2016;469(6):687-96.
152. Czarniecka A, Kowal M, Rusinek D, Krajewska J, Jarzab M, Stobiecka E, et al. The risk of relapse in papillary thyroid cancer (PTC) in the context of BRAF V600E mutation status and other prognostic factors. *PLoS One* 2015;10(7):0132821.

153. Yokobori T, Mimori K, Ishii H, Iwatsuki M, Tanaka F, Kamohara Y, et al. Clinical significance of stanniocalcin 2 as a prognostic marker in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2601-7.
154. Joensuu K, Heikkilä P, Andersson LC. Tumor dormancy: elevated expression of stanniocalcins in late relapsing breast cancer. *Cancer Lett* 2008;265(1):76-83.
155. Jiang S-t, Wang H-q, Yang T-c, Wang D-w, Yang L-j, Xi Y-q, et al. Expression of stanniocalcin 2 in breast cancer and its clinical significance. *Curr Med Sci* 2019;39(6):978-83.

