



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PD-L1 İLE
KLİNİKOPATOLOJİK VE GENETİK PARAMETRELERİN
ANALİZİ: TEK MERKEZLİ 15 YILLIK DENEYİM SONUÇLARI**

LÜTFİYE DİLŞAD MİÇOOĞULLARI
ORCID ID: 0000-0001-9538-5959
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. DEMET ETİT

İZMİR-2024

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PD-L1 İLE
KLİNİKOPATOLOJİK VE GENETİK PARAMETRELERİN
ANALİZİ: TEK MERKEZLİ 15 YILLIK DENEYİM SONUÇLARI**

LÜTFİYE DİLŞAD MIÇOOĞULLARI
ORCID ID: 0000-0001-9538-5959
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. DEMET ETİT

Bu tez çalışması, İstanbul Acıbadem Maslak Hastanesi Patoloji Laboratuvarı tarafından desteklenmiştir.

İZMİR-2024

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	4
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iii
ETİK BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xii
RESİMLER.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	1
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	2
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroid Embriyolojisi	4
2.2. Tiroid Anatomisi	4
2.3. Tiroid Histolojisi	5
2.4. Medüller Tiroid Karsinomu.....	5
2.4.1. Epidemiyolojisi	5
2.4.2. Etiyolojisi	6
2.4.3. Klinik özellikleri ve görüntüleme bulguları	6
2.4.4. Patogenez.....	8
2.4.5. Makroskopik özellikler.....	8
2.4.6. Histopatolojik özellikler	9
2.4.7. Sitolojik özellikler	10
2.4.8. İmmünohistokimyasal özellikler	11
2.4.9. Histolojik paternler	13
2.4.10. Sınıflama ve evreleme	14
2.4.11. Moleküler ve genetik özellikler	16
2.4.12. Prognostik faktörler	17
2.4.13. Tedavi	18
2.5. PD-L1 ile İlgili Genel Bilgiler.....	19
2.5.1. PD-L1 ve immünoterapi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22

3.1.	Araştırmanın Türü	22
3.2.	Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	22
3.3.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	22
3.4.	Çalışma Materyali	23
3.5.	Araştırmanın Değişkenleri	24
3.6.	Veri Toplama Araçları.....	36
3.7.	İstatistiksel Analiz	37
3.8.	Araştırma Takvimi	37
3.9.	Etik İzinler	38
4.	BULGULAR.....	39
4.1.	Demografik, Klinikopatolojik ve Genetik Özellikler	39
4.2.	Histopatolojik Özellikler	43
4.3.	Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması	49
4.3.1.	Medüller tiroid karsinomu derecesi	49
4.3.2.	Lenfovasküler invazyon.....	51
4.3.3.	Lenf nodu metastazı.....	52
4.3.4.	Perinöral invazyon	53
4.3.5.	Desmoplazi	53
4.3.6.	Biyokimyasal nüks.....	54
4.3.7.	Nüks	55
4.3.8.	Uzak metastaz	56
4.4.	Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Sağkalım ile Karşılaştırılması	57
4.5.	PD-L1 ile Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması	59
4.6.	PD-L1 ile Sağkalımın Karşılaştırılması	68
5.	TARTIŞMA	72
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
7.	KAYNAKLAR	89
	ÖZGEÇMİŞ	102

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanı olma yolunda başladığım eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini benimle her zaman paylaşan, akademik heveslerime her daim destek olan, iyi bir patolog olmam için elinden gelen her şeyi yapan Prof. Dr. Fulya Çakalağaoğlu ve Prof. Dr. Fatma Hüsniye Dilek olmak üzere bölümdeki tüm saygıdeğer hocalarıma ve uzmanlarıma,

Bölüme başladığım ilk gün tez danışmanım olduğunu öğrendiğim ve o günden itibaren de ihtisasım boyunca kurum değişirse dahi desteğini hep hissettiğim, zor anlarda ümitsizliğe düşmeme asla izin vermeyen, akademik kaygılarımı paylaşan ve bana akıl hocalığı yapan Prof. Dr. Demet Etit'e,

Eğitimim boyunca zaten çok sevmekte olduğum işimi benim için daha da sevillebilir kılan, benim için bir aile olan asistan doktor arkadaşlarıma,

Tezimle ilgili desteğini esirgemeyen ve bu tezin yapılmasını mümkün kılan Prof. Dr. Ümit İnce'ye ve İstanbul Acıbadem Maslak Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı ekibine,

Bana öncelikle varlıklarıyla hayat veren, sonrasında ise günümüzde dahi bazı çocukların erişemediği eğitim alma koşullarını sağlayan, sevgilerini hiçbir koşulda esirgemeyen, bana hep destek olan canım anneme ve babama,

Bana inancını hiç kaybetmeyen ve zor anlarımda “sen yaparsın” desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Doç. Dr. Uygur Miçooğulları'na,

Kendisine adını verdiğim nehir gibi hayatıma bereket, neşe ve yaşam gücü katan kızım Nil'e,

Teşekkürlerimle...

10/2024

Dr. Lutfiye Dilşad Miçooğulları

ÖZET

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLARINDA PD-L1 İLE KLİNİKOPATOLOJİK VE GENETİK PARAMETRELERİN ANALİZİ: TEK MERKEZLİ 15 YILLIK DENEYİM SONUÇLARI

Lütfiye Dilşad MİÇOOĞULLARI

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2024

Amaç: Medüller tiroid karsinomu (MTK), parafoliküler C hücrelerinden köken alan malign bir tiroid neoplazmidir. Tiroid karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. MTK, multipl endokrin neoplazi (MEN) 2A ve MEN 2B gibi ailesel sendromların bir komponentidir. MTK, histomorfolojik olarak çeşitli görünümde karşımıza çıkabilmekte ve hastaların klinik seyirleri oldukça farklı olabilmektedir. Bu çalışmada, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde MTK tanısı almış hastaların klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve genetik mutasyon analizi sonuçlarını kaydederek morfolojik gözlem notlarımızın ve literatürün ışığında immünohistokimyasal belirteçlerin günlük pratikte kullanımını irdelemeyi planladık. Çalışmada amacımız, MTK hastalarının klinikopatolojik ve genetik parametrelerini PD-L1 immünohistokimya (İHK) boyası da kullanarak analiz etmek, bu parametrelerin hastaların prognozunda ve genel sağkalımında etkisini incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya 2005-2021 yılları arasında MTK tanısı almış 85 hasta dahil edildi. Hastaların patoloji arşivindeki hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı lamaları, retrospektif olarak histopatolojik karakteristikleri açısından incelendi. Hastaların klinik bilgileri hastane bilgi sisteminden toplandı. Hastaların genetik mutasyon analizi sonuçları hastanemizin tıbbi genetik bölümünden elde edildi. Histopatolojik, genetik ve demografik bulgularla parafin doku bloklarından yapılan PD-L1 İHK boya sonuçları not edildi. Tüm histopatolojik prepatlar 1 uzman patolog (Prof. Dr. Demet Etit) ve 1 araştırma görevlisi (Arş. Gör. Lütfiye Dilşad Miçooğulları) tarafından incelenerek ayrıntılandırıldı. Nihai olarak PD-L1 İHK boyama sonuçları ile demografik, genetik veriler ve H&E boyalı lamalar karşılaştırılarak sonuçlar analiz edildi.

Bulgular: MTK derecesinin, hastalığın birçok histopatolojik ve klinikopatolojik parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içinde ($p<0.05$) ve hastalığın prognozunu etkileyen önemli bir özellik olduğu saptanmıştır. MTK derecesi; tümör boyutu, tümör paterni, lenfovasküler invazyon (LVİ), lenf nodu metastazı, perinöral invazyon (PNİ), biyokimyasal nüks (BcR), hastalık nüksü, uzak metastaz ve hastalık evresi ile ilişkili bulunmuştur. Desmoplazi, literatürde ilk defa objektif bir şekilde alt gruplarına ayrılmış ve hem desmoplazinin hem de alt gruplarının önemi gözlenmiştir. Desmoplazi ve desmoplazi alt gruplarından biri olan kalın fibröz septa gösteren grup, LVİ ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). Postoperatif dönemde kalsitonin ölçüm değerlerine dayanan BcR, birçok histopatolojik parametre ile ilişki göstermiştir. Bunlar; tümör sınırları, lenf nodu metastazı durumunda perinodal infiltrasyon, peritiroideal mikroskopik yumuşak doku invazyonu (PMYDİ), MTK derecesi, PNİ ve LVİ olarak sıralanabilir. Hastaların sağkalımını ise; tümör sınırları, PMYDİ, kalsitonin İHK negatifliği, LVİ, PNİ, nekroz, MTK derecesi, hastalık evresi ve uzak metastaz durumu etkilemektedir ($p<0.05$). PD-L1 İHK boyası 52 olguya uygulanmış olup 11 olguda pozitifdir. PD-L1, nüks gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$). PD-L1'in sağkalım üzerine ise herhangi bir etkisi saptanamamıştır.

Sonuçlar: MTK konvansiyonel tedavi yöntemlerine direnç gösterebilen agresif klinik gidişe sahip bir malignitedir. Hasta yönetiminde kullanılabilecek, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir histopatolojik prognostik parametrelerin varlığı önemlidir. Yeni tedavi yöntemleri sağlayabilecek PD-L1 gibi seçenekleri değerlendirmek de hasta için değerlidir. Çalışmamızda çok sayıda anlamlı histomorfolojik parametre sağlanmış ve PD-L1 İHK boyası sonuçları detaylı bir şekilde karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: karsinom, medüller, PD-L1, tiroid

ABSTRACT

ANALYSIS OF CLINICOPATHOLOGIC AND GENETIC PARAMETERS WITH PD-L1 IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA: RESULTS OF 15 YEARS EXPERIENCE FROM A SINGLE CENTER

Lütfiye Dilşad MİÇOOĞULLARI

Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences Medical Pathology
Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2024

Aim: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a malignant thyroid neoplasm originating from parafollicular C cells. It constitutes 1-2% of thyroid carcinomas. MTC is a component of familial syndromes such as MEN 2A and 2B. MTC may appear in various histomorphological types and clinical course can be quite different. In this study, we planned to analyze the use of immunohistochemical markers by recording the clinical, histopathological, immunohistochemical, and genetic mutation analysis results of patients diagnosed with MTC at Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital between years 2005-2021. Our aim is to analyze clinicopathological and genetic parameters using PD-L1 immunohistochemistry stain and examine effects of parameters on prognosis and overall survival of the patients.

Methods: Eighty five patients were included. H&E stained slides were examined retrospectively for their histopathological characteristics. Clinical information was collected from hospital information system. Genetic mutation analysis results were obtained from medical genetics department. Histopathological, genetic and demographic findings and PD-L1 immunohistochemistry staining results were noted. All histopathological preparations were examined by 1 pathologist (Prof. Dr. Demet Etit) and 1 research assistant (Lutfiye Dilsad Micoogullari). Results were analyzed by comparing PD-L1 immunohistochemical staining reactions with demographic, genetic data and H&E stained slides.

Results: It was found that the MTC degree had a statistically significant relationship with many histopathological and clinicopathological parameters of the disease ($p<0.05$) and was an important feature affecting the prognosis of disease. MTC degree was associated with tumor size, tumor pattern, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, perineural invasion, biochemical recurrence, disease recurrence, distant metastasis and disease stage. Desmoplasia was divided into subgroups for the first time

in the literature, and the importance of both desmoplasia and its subgroups was observed. Desmoplasia and the group showing thick fibrous septa were found to be associated with lymphovascular invasion and lymph node metastasis ($p<0.05$). Biochemical recurrence, based on calcitonin measurement values in the postoperative period, showed a relationship with many histopathological parameters. These could be listed as tumor borders, perinodal infiltration in case of a lymph node metastasis, perithyroidal microscopic soft tissue invasion, MTC degree, perineural invasion, and lymphovascular invasion. The survival of patients was found to be affected by; tumor borders, perithyroidal microscopic soft tissue invasion, calcitonin immunohistochemistry negativity, lymphovascular invasion, perineural invasion, necrosis, MTC degree, disease stage, and distant metastasis ($p<0.05$). PD-L1 immunohistochemistry staining was applied to 52 cases and found positive in 11 cases. PD-L1 was associated with the development of disease recurrence ($p<0.05$). PD-L1 showed no effect on survival.

Conclusion: MTC is a malignancy with an aggressive clinical course that is resistant to conventional treatment methods. The existence of easily accessible and applicable histopathological prognostic parameters that can be used in patient management is therefore important. It is also valuable for the patient to consider options such as PD-L1, which may provide new treatment methods. With our study, useful and prognostic histomorphological parameters were provided and PD-L1 immunohistochemical staining was examined in detail.

Keywords: carcinoma, medullary, PD-L1, thyroid

SİMGELER VE KISALTMALAR

AI: Anjiyoinvazyon

AUC: Area under curve

BcR: Biyokimyasal nüks

CAP: College of American Pathologists

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CHH: C hücre hiperplazisi

CPS: Kombine proporsiyon skor

ETE: Ekstratiroidal uzanım

FMTK: Ailesel medüller tiroid karsinomu

H&E: Hematoksilen ve eozin

HK: Histokimya

IC: İmmün hücre skoru

IMTCGS: International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System

İHK: İmmünohistokimya

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

LVİ: Lenfovasküler invazyon

M: Uzak metastaz

MAPK: Mitozla aktive olan protein kinaz

mCEA: Monoklonal karsinoembriyonik antijen

MEN: Multipl endokrin neoplazi

MTC: Medullary thyroid carcinoma

MTK: Medüller tiroid karsinomu

N: Bölgesel lenf düğümleri

NK: Natural killer

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed cell death-ligand 1

PI3K: Fosfoinositid 3-kinaz

PMYDİ: Peritiroideal mikroskopik yumuşak doku invazyonu

PNİ: Perinöral invazyon

PTH: Paratiroid hormon

RET: Rearranged during transfection

ROC: Receiver operating characteristic

T: Tümör

Th: T helper

TİL: Tümörü infiltre eden lenfositler

TPS: Tümör proporsiyon skoru

Treg: Regulatuar T

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktörü-1

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1: IMTCGS, iki kademeli sınıflandırma özeti

Şekil 2: PD-L1 skorlama yöntemlerinin özeti

Şekil 3: PD-L1 alt gruplarını öngörmeye AUC, sensitivite ve spesifite değerlerinin ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ile özetlenmesi

Şekil 4: MTK derecesini öngörmeye TPS ve CPS değerleri için AUC, sensitivite ve spesifite değerlerinin ROC eğrisi ile özetlenmesi

Şekil 5: PD-L1 negatif ve pozitif hastaların yaşam sürelerinin gösterilmesi

Şekil 6: PD-L1 negatif ve pozitif hastaların hazard fonksiyonlarının gösterilmesi



TABLÖLAR

Tablo 1: Tümör sınıflaması (T)

Tablo 2: Lenf nodu sınıflaması (N)

Tablo 3: Uzak metastaz sınıflaması (M)

Tablo 4: Evreleme grupları

Tablo 5: Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler ve değerlendirme kriterleri

Tablo 6: Araştırma takvimi-İş akış özeti

Tablo 7: Olguların demografik ve cerrahi özellikleri

Tablo 8: Olguların klinikopatolojik ve genetik özellikleri

Tablo 9: Olguların histopatolojik özellikleri

Tablo 10: MTK derecesi ile tümör boyutu ilişkisi

Tablo 11: MTK derecesi ile çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 12: LVİ ile çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13: Lenf nodu metastazı ile desmoplazinin karşılaştırılması

Tablo 14: Perinodal infiltrasyon ve BcR ilişkisi

Tablo 15: PNİ durumunun BcR ile ilişkilendirilmesi

Tablo 16: Desmoplazinin BcR'ye kadar geçen süre ve PMYDİ ile ilişkilendirilmesi

Tablo 17: BcR ve çeşitli parametrelerin ilişkisi

Tablo 18: BcR'ye kadar geçen sürenin ilişkilendirilmesi

Tablo 19: Nüks ile çeşitli parametrelerin ilişkilendirilmesi

Tablo 20: Uzak metastaz durumu ile çeşitli parametrelerin ilişkilendirilmesi

Tablo 21: Sağkalım ile histopatolojik ve klinikopatolojik parametrelerin ilişkilendirilmesi

Tablo 22: PD-L1 ekspresyon grupları ve genel özellikleri

Tablo 23: PD-L1 ile histopatolojik ve demografik parametrelerin ilişkilendirilmesi

Tablo 24: Histopatolojik, demografik sürekli parametrelerin PD-L1 ekspresyon durumuna göre değerlendirilmesi

Tablo 25: PD-L1 ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkilendirilmesi

Tablo 26: Klinikopatolojik sürekli parametrelerin PD-L1 ekspresyon durumuna göre değerlendirilmesi

Tablo 27: PD-L1 ile genetik mutasyon analizi sonuçlarının ilişkilendirilmesi

Tablo 28: PD-L1 alt gruplarını öngörmede cut-off puanları; AUC (area under curve), sensitivite ve spesifite değerleri

Tablo 29: MTK derecesini öngörmede TPS ve CPS değerleri için cut-off puanları; AUC, sensitivite ve spesifite değerleri

Tablo 30: PD-L1 ile sağkalımın ilişkilendirilmesi

Tablo 31: Kaplan-Meier tahmin edicisi ile grupların tanımlayıcı bilgileri

Tablo 32: Kaplan-Meier tahmin edicisine göre ortalama yaşam sürelerinin gösterilmesi

Tablo 33: PD-L1 negatif ve pozitif grupların yaşam sürelerinin Log Rank, Breslow ve Tarone-Ware testleriyle karşılaştırılmış değerlerinin gösterilmesi



RESİMLER

Resim 1: Psammoma cisimciği benzeri kalsifikasyon (H&E, x200)

Resim 2: Kongo kırmızısı boyası ile kiremit turuncusu renkte boyanma (A) ve Kristal viyole boyası ile fuşya-canlı pembe tonlarda boyanma (B) (H&E, x200)

Resim 3: Hafif diskohezyon gösteren, çoğunluğu iğsi görünümde tümör hücre grubu (Papanicolaou, x100)

Resim 4: Wright-Giemsa boyası ile hazırlanan sitolojik preparasyonda diskohezif hücreler ve zeminde amorf mor-yeşil renkli birikim (Wright-Giemsa, x200)

Resim 5: İHK: TTF-1 ile pozitif (A), tiroglobülin ile negatif boyanma (B) (İHK, x200)

Resim 6: Diffüz kalsitonin pozitif MTK olgusu (İHK, x200)

Resim 7: Tümör sınırları infiltratif özellikte olan bir mikrokarsinom odağı (H&E, x200)

Resim 8: Damar duvarına fibrinle birlikte tutunmuş tümör hücreleri, LVİ odağı (H&E, x400)

Resim 9: MTK metastazı gösteren lenf nodu (H&E, x40)

Resim 10: Metastatik lenf nodunda perinodal infiltrasyon (H&E, x40)

Resim 11: Yaygın olarak iğsi hücrelerden oluşan tümör (H&E, x200)

Resim 12: Plazmasitoid ve poligonal hücrelerden oluşan tümör (H&E, x200)

Resim 13: Aynı tümör içerisinde iki farklı hücre morfolojisi (H&E, x200)

Resim 14: Anjiyosarkom benzeri/Anjiyomatöz patern (H&E, x200)

Resim 15: Berrak hücreli patern (H&E, x200)

Resim 16: Küçük hücreli patern (H&E, x200)

Resim 17: Papiller patern (H&E, x200)

Resim 18: Paraganglioma benzeri patern (H&E, x40)

Resim 19: Psödopapiller patern (H&E, x40)

Resim 20: CHH odağı (H&E, x100)

Resim 21: Desmoplazi, kalın fibröz septa şeklinde (H&E, x40)

Resim 22: Desmoplazi, ince fibröz septa şeklinde (H&E, x100)

Resim 23: Desmoplazi, kalın ve ince dallanan fibröz septa şeklinde (H&E, x100)

Resim 24: Desmoplazi, ampikrin paternli tümörde stromal reaksiyon şeklinde (H&E, x400)

Resim 25: PNİ (H&E, x200)

Resim 26: Entrape tiroid follikülleri (H&E, x200)

Resim 27: Tümör nekrozu (H&E, x200)

Resim 28: Tripolar (A) ve tetrapolar (B) atipik mitoz örnekleri (oklar atipik mitozları göstermektedir)(H&E, x400)

Resim 29: Çizgili kası invaze edip aşarak yağ dokuya ve çevredeki boyalı cerrahi sınıra ulaşan tümör, PMYDİ örneği (oklar çizgili kasları göstermektedir)(H&E, x100)

Resim 30: Tümöre komşu tiroide Hashimoto tiroiditi (H&E, x100)

Resim 31: PD-L1 İHK boyası için seçilen kontrol dokuları: plasenta (A) ve tonsil (B) (İHK, x100)

Resim 32: PD-L1 İHK: TPS %40 olan, pozitif bir olgu. Tümör hücrelerinde komplet ve inkomplet, çoğunluğu kuvvetli, lineer, membranöz boyanma paterni mevcuttur. TİL’de ekspresyon saptanmamıştır (İHK, x200)

Resim 33: PD-L1 İHK: CPS 8 olan, pozitif bir olgu. Tümör hücrelerinde herhangi bir ekspresyon mevcut değildir ancak TİL’de ekspresyon saptanmıştır (İHK, x200)

Resim 34: PD-L1 İHK: TPS ve CPS pozitif olan bir olgu. Tümör hücrelerinde komplet ve inkomplet, çoğunluğu kuvvetli, lineer, membranöz boyanma paterni mevcuttur. Resmin sağ üst köşesinde ve merkezinde TİL’de ekspresyon olduğu görülmektedir (İHK, x200)

Resim 35: PD-L1 İHK: Yaygın olarak boyanmış gibi gözükse ancak tümör hücrelerinde granüler, noktasal tarzda sitoplazmik boyanma olduğundan pozitif kabul edilmeyen bir olgu (İHK, x400)

Resim 36: PD-L1 İHK: TPS %2 olan, pozitif bir olgu. Tümörün genelinde PD-L1 ekspresyonu heterojen özelliktedir (A) (İHK, x40). Ekspresyon gösteren alanlarda tümör hücrelerinde seyrek granüler, membranöz ve inkomplet boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)

Resim 37: PD-L1 İHK: TPS %90 olan, pozitif bir olgu. Tümörün geneli diffüz bir şekilde PD-L1 ekspresyonu göstermektedir (A) (İHK, x40). Tümör hücrelerinde diffüz kuvvetli, granüler, membranöz ve komplet boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)

Resim 38: PD-L1 İHK: CPS 50 olan, pozitif bir olgu. Tümörün bir kısmı ve TİL heterojen bir şekilde PD-L1 ekspresyonu göstermektedir (A) (İHK, x40). Tümör hücrelerinde kuvvetli, granüler, membranöz ve inkomplet boyanma ve TİL’de sitoplazmik granüler boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)

Resim 39: Yoğun amiloid stroma içerisinde sıkışmış gibi gözükse tümör hücreleri (H&E, x100)

Resim 40: Tek hücre tümör nekrozu/Komedonekroz gösteren bir olgu (A). Geniş alanlarda coğrafik nekroz içeren tümör (B) (H&E, x200)

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Tiroid kanserleri, endokrin sistem maligniteleri içerisinde en sık görülen gruptur. Kadınlarda insidansı erkeklerden 3 kat daha fazla olup yeni tanı kanser vakalarının %1.7'sini oluşturmaktadırlar. İnsidans, gelişmiş ülkelerde de yüksektir (1).

MTK, tiroid malignitelerinin %2'sini oluşturmaktadır ancak nadir görülmesine rağmen diğer tiroid karsinomlarına kıyasla agresif davranış sergilemektedir. Yüksek oranlarda hastalıkla ilişkili ölümden sorumludur (2). Literatürde, tanı anında palpabl nodülü olan hastalarda servikal lenf nodu tutulum insidansının %75'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir (3).

Vakaların yaklaşık %25'i kalıtsaldır. Kalıtsal vakalar, rearranged during transfection (RET) gen mutasyonlarının otozomal dominant germline yollarla aktarılması sonucu ortaya çıkan herediter bir kanser sendromu olan MEN 2'nin komponenti olarak görülür. Bu sendroma sahip bireyler ve ailelerinde, genetik ve biyokimyasal yöntemlerle yapılan taramalar hastalığın tiroide sınırlı, erken evrede saptanmasını sağlamış ve dolayısıyla prognozda önemli bir yol katedilmiştir (4). Herediter olmayan sporadik MTK'nın etiyolojisi günümüzde net olarak ortaya konulamamıştır. Diğer tiroid karsinomlarında gösterilen sebepler MTK ile ilişkisiz bulunmuştur (5).

Servikal lenf nodlarında metastaz oranının yüksek olması nedeni ile MTK için önerilen cerrahi tedavi yöntemi total tiroidektomi ile beraberinde santral servikal lenf nodu disseksiyonudur. Uygulanan bu tedaviye rağmen hastalarda nüks ve metastaz insidansı yüksektir (6–9).

Tüm bu sebeplerle, MTK hastaları için yeni ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Programmed cell death protein 1 (PD-1) aktive T hücrelerinde eksprese edilir. Bu proteinin ligandı olan programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) ise T hücre aktivasyonunu kontrol eden majör bir ko-inhibitördür. Birçok karsinom, yüksek seviyelerde PD-L1 eksprese ederek T hücre aracılı immün yanıtı kaçırmaya çalışır (10).

Literatürde akciğer, meme vb. organ karsinomlarında PD-L1 ekspresyonu birçok çalışma ile incelenmiştir ancak MTK için yapılan çalışmalar henüz az sayıdadır. Bu nadir tümöre sahip hastaların, postoperatif süreçte takiplerinin daha iyi yönetilmesi ve prognostik faktörlerin net olarak belirlenmesi için kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda amaç, MTK hastalarının klinikopatolojik parametrelerini ve genetik mutasyon analizi sonuçlarını PD-L1 İHK boyası ile karşılaştırmak ve bu parametrelerin, hastaların prognozunda ve genel sağkalımında etkisini değerlendirmektir. Böylece, MTK hastaları için diğer kimi kanser gruplarında olduğu gibi ulaşılabilir, güncel ek tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği irdelenmiştir.

MTK morfolojik olarak çok çeşitli görünümde karşımıza çıkabilmektedir. Belirli morfolojik tiplerin hastalarda kötü prognoz ve sağkalım süresinde azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9,11–15). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınlamış olduğu güncel kitabında MTK vakaları için yeni bir derecelendirme sistemi (International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System (IMTCGS)) önerilmiştir. Bu derecelendirme sisteminde bulunan histopatolojik parametrelerin de hastalığın prognozunu ve hastaların sağkalımını etkileyeceği öngörülmektedir. IMTCGS içerisindeki parametrelerden bir tanesi olan Ki67 proliferasyon indeksi değerlendirilmeden de bu derecelendirme sisteminin etkin ve prognostik öneme sahip olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (16). Kurumumuzda, geçmiş dönemde olgulara Ki67 İHK boyası uygulanmadığından bu parametre değerlendirilememiştir. Ki67 değerlendirilmeden de anlamlı sonuçlar elde eden çalışma (16) örnek alınarak IMTCGS kriterlerinde yer alan nekroz ve mitoz parametreleri çalışmamızda ele alınmış ve bu kriterler üzerinden bir tümör derecelendirmesi yapılmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Çalışmamızdaki detaylı ve geniş morfolojik, klinikopatolojik ve genetik parametrelerin karşılaştırılmasının dokümantasyonu; hastalığın prognozunu ve sağkalımını etkileyen faktörler hakkında literatüre daha fazla bilgi sağlayacaktır. Aynı zamanda tüm bu parametreler PD-L1 İHK boyama sonuçları ile de ilişkilendirileceğinden PD-L1 ekspresyonunun da MTK olguları üzerindeki etkisi ortaya konacaktır.

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

Ülkemiz kaynaklı MTK ve PD-L1 ilişkisini inceleyen yayın, çalışmamız hariç sadece bir tanedir (17). Söz konusu çalışmada incelenen parametreler, çalışmamıza kıyasla daha azdır ve hastaların genetik mutasyon analizi bilgileri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, Ki67 uygulanmadan nekroz ve mitoz kriterlerinden oluşan yeni bir derecelendirme sistemi, histopatolojik ve klinikopatolojik parametreler birlikte incelenecektir. Benzer çalışmalar güncelde sık olmadığından bu inceleme değerlidir (16,18–20). İncelenen parametrelerin çokluğu yanı sıra PD-L1 ile ilişkisinin ortaya konması açısından özgündür.

MTK nadir görülen malign bir antitedir (1,4,21,22). Hasta grubundaki sayının bu antiteye göre fazlalığı, incelenen parametre skalasının genişliği, PD-L1 İHK boyasının uygulanması, detaylı genetik mutasyon analizi sonuçlarını içermesi ve tüm bu verilerin hastalığın prognozu ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmesi literatüre katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Embriyolojisi

Embriyolojik gelişim aşamasında ortaya çıkan faringeal aparat, baş ve boyun bölgesinin organizasyonundan sorumludur. Tiroid primordiumu sayılabilecek bu kısım, gelişim aşamaları esnasında büyür ve tiroglossal kanal ile farinks tabanına bağlanır. Bu yapı, dil köküne doğru asende olur ve tiroid divertikülünü oluşturur (23). Tiroid divertikülü olağan anatomik lokasyonuna doğru alçalmak için laringeal kıkırdakların ve hyoid kemiğin önüne geçer. Normal koşullarda, tiroid anatomik pozisyonuna yerleştikten sonra tiroglossal kanal dejenere olur.

Gelişimini sürdürmekte olan tiroid içerisinde hücreler kendilerini epitel kordonları halinde düzenler. Progenitör hücreler bu süreçte tiroid uyarıcı hormondan (TSH) bağımsız proliferasyon olmaktadır (23,24). Dördüncü faringeal ark (ultimobranşiyal cisim), tiroid bezi ile gebeliğin 5. haftasında birleşir. Ultimobranşiyal cisim, endoderm kaynaklı iken tiroid ile birleşmesinden sonra nöral krest kökenli hücrelerin infiltrasyonuna uğrar. Bu hücreler, kalsitonin üretiminden sorumlu C hücrelerini oluşturur. Tiroid bezinin lobasyonu gerçekleşir ve bilateral loblar, tiroid istmusu ile birbirlerine bağlanır. Önceki gelişim basamaklarında kordonlar halinde ağ oluşturan hücreler, 10. gebelik haftası ile gruplar halinde kümelenme gösterir. Bir lümen etrafında tek sıralı tabakalar halinde toplanır ve tiroid folliküllerini oluştururlar. Lümenler içerisinde kolloidin görülmesi ise tiroglobulin üretimi ile koreledir. 20. haftada TSH seviyesinin yükselmesi ile tiroid hormonları üretilmeye başlanır (24).

2.2. Tiroid Anatomisi

Tiroid, boynun ön-orta hattında yer alan kelebek şeklinde bir glanddır. Vasküler yapılardan zengin olup rengi kırmızı-kahveridir. Olağan koşullarda, insandaki en büyük endokrin bezdir. Bilateral loblar kabaca koni şeklindedir. Anatomik pozisyonda bu konilerin tepesi bezin süperiolateraline, tabanı ise inferiomedialine denk gelmektedir. Sağ ve sol tiroid lobları santralde istmus ile birleşir. Bazı kişilerde, piramidal lob olarak bilinen üçüncü bir lob da olabilir. Tiroid ortalama 15-25 gram ağırlıktadır. Posterior yüzünde kemik ve kıkırdak dokularla birçok anatomik bağlantı içerisindedir. Laringeal kıkırdaklar bez için bir iskelet görevi görür. Posteromedial kısımda lateral tiroid bağları, bezi krikoid kıkırdağa bağlar. Levator glandulae tiroidea,

istmusu hyoid kemiğe tutturur. Tiroid, medialinde trakea ile de ilişkilidir. Trakeanın ilk iki halkası tiroid bezine Berry'nin asıcı bağı aracılığıyla sabitlenir. Krikotiroid kaslar ve farinksin alt konstriktörleri tiroidin kas ilişkilerini oluşturur. Eksternal laringeal sinir bezin lateralinden geçer. Rekürren laringeal sinir ise bezin medialine denk gelir. Bezin ana arterlerini superior ve inferior tiroid arterler oluşturur. Bezden çıkan lenfatik pleksus Delphian (prelaringeal) lenf nodlarına drene olur, daha sonra pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümlerine bağlanır. Paratiroid bezler ise sıklıkla bezin üst ve alt kısımlarına gömülüdür (25).

2.3. Tiroid Histolojisi

Endokrin glandlar, sekresyonlarını doğrudan kan dolaşımına salgılar. Tiroid bezi ise bu genel kuralın aksine sekresyonunu folliküllerde biriktirir. Folliküller, santral bir lümen çevresinde tirositlerin dizilmesiyle meydana gelir. Tirositler içerisinde granüler endoplazmik retikulum lümenden uzak kısıma yerleşme eğiliminde iken Golgi aparatı apikal kısıma doğru yerleşir. Bu pozisyonel durum, Golgi aparatının sentezlenen tiroglobulin veziküllerini içermesi ile açıklanabilir; veziküllerin lümene ekzositozu kolaylaştırılmış olur. Tiroglobulin, lümende kolloid adı verilen H&E boyasında eozinofilik boyanma özelliği gösteren yarı katı bir madde içerisinde depolanır. Tiroid follikülleri bir araya gelme eğilimindedir ve böylece lobülleri oluştururlar. Tiroid lobülleri, dış fibröz kapsülden köken alan septumlarla birbirlerinden ayrılırlar. Septumlarla lobüller arasını dolduran bazal lamina, tirositler ve parafoliküler hücreler (C hücreleri) için iskelet görevi görür. C hücreleri, tirositlere kıyasla daha büyüktür ve soluk renkli gözüktürler. Kalsiyum homeostazını sağlamak amacıyla kalsitonin üretimi gerçekleştirirler. Hem tirositlerin hem C hücrelerinin önemli sekresyon faaliyetleri nedeniyle tiroid, bu sekresyon materyallerini sistemik dolaşıma yeterli miktarda ulaştırabilmek adına çok yoğun bir kılcal damar ağına sahiptir (26,27).

2.4. Medüller Tiroid Karsinomu

2.4.1. Epidemiyolojisi

Tiroid kanserleri, endokrin sistem maligniteleri içerisinde en sık görülen kanserlerdir. Kadınlarda insidansı erkeklerden 3 kat daha fazla olup yeni tanı kanser vakalarının %1.7'sini oluşturmaktadırlar. MTK, tiroid karsinomlarının %2'sini

oluşturmaktadır. Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarından sonra en sık görülen üçüncü tiroid karsinomudur (1). MTK nadir görülen bir tiroid malignitesi olmasına rağmen agresif klinik seyirle ilişkilidir (2). Yapılan bir araştırmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde kaydedilen tiroid kanseri ile ilişkili ölümlerin %8'inden MTK'nın sorumlu olduğu belirtilmiştir (28) .

MTK'ların yaklaşık %75'i sporadik, %25'i kalıtsaldır. Sporadik MTK vakalarında ortalama tanı yaşı 45-55'tir. Hafif bir kadın cinsiyet baskınlığı vardır (28). Kalıtsal vakalarda hastalar genellikle daha erken yaşta, ikinci veya üçüncü dekada, tanı alır (22).

RET geni bir proto-onkogendir. RET genindeki otozomal dominant germline mutasyonlar sonucu MEN2A ve MEN2B sendromları gelişir. Bu sendromlarda MTK'ya eşlik eden endokrinopatiler ve patolojik fenotipik özellikler bulunmaktadır (29). Günümüzde Amerikan Tiroid Derneği rehberi, ailesel MTK (FMTK) sendromunu artık ayrı bir antite olarak değerlendirmemektedir, MEN2A sendromunun bir varyantı olarak sınıflandırmaktadır (4).

2.4.2. Etiyolojisi

Günümüzde sporadik MTK vakalarının etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Kalıtsal olarak gelişen MTK vakalarının ise germline RET mutasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Kalezic ve ark. yaptığı çalışmada sporadik MTK ile folliküler nodüler hastalık arasında bir ilişki saptanmıştır (5). Başka bir çalışmada ise kadın hastalarda Hashimoto tiroiditin MTK gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Sponziello ve ark. yaptığı bir çalışmada, iki kardeşte MTK ortaya çıkması sonrası ailenin RET germline mutasyon sahibi olduğu düşünülmüş ancak yapılan genetik mutasyon analizlerinde RET geninde mutasyon saptanmamıştır. Detaylı klinik, radyolojik ve genetik incelemeler sonucu ailede germline MET mutasyonu saptanmış ve kardeşler FMTK sendromu tanısı almışlardır (31).

2.4.3. Klinik özellikleri ve görüntüleme bulguları

C hücreleri, tiroid lobunda orta ve üst kısımların birleştiği bölgede yerleşme eğilimindedir. Bu nedenle C hücrelerinden köken alan MTK'nın, bu bölgelerde daha sık ortaya çıkması beklenir. Bununla birlikte MTK, tiroidin herhangi bir bölgesinde

izlenebilir (11). Diğer tiroid karsinomlarında da beklendiği üzere büyük boyutlara ulaşmış tümörler, komşu dokulara invazyon gösterebilir. Hastalık ortaya çıktığında %70'e varan oranlarda eşlik eden servikal lenf nodu metastazı ve %10-15 oranında da uzak metastaz mevcuttur (4). Uzak metastazın en sık görüldüğü yerler; akciğer, mediasten, karaciğer ve kemik olarak sıralanabilir (32).

C hücreleri kalsitonin üretiminden sorumlu olduğundan MTK ve/veya metastazlarında hastalarda yüksek kalsitonin seviyelerine bağlı diyare, kilo kaybı gibi semptomlar izlenebilir (33). Olguların %1'inden azında kalsitonin sekresyonu olmayabilir. Bunlar "kalsitonin negatif" olarak adlandırılır (34). Karsinoembriyonik antijen (CEA), MTK hastalarının takibinde kullanılan bir tümör belirteçidir. Stabil veya artmış kalsitonin seviyesi yanı sıra artmış CEA seviyesi, hastada kötü prognoz göstergesidir (33).

Hereditör mutasyonlar sonucu kalıtsal MTK görülen hastalarda, genellikle tiroid bezi içerisinde multifokal ve bilateral yerleşmiş tümörler görülür. Bu hastalarda, MEN2A ve MEN2B sendromları olasılığından dolayı ilk başvurularında feokromositoma, paratiroid adenomu veya farklı fenotipik patolojiler olabilir (33). MEN2A sendromunda paratiroid adenomu ve feokromositoma yaygın olmakla birlikte bu patolojilere kutanöz liken amiloidoz eşlik edebilir. MEN2B sendromunda ise fenotipik patolojiler daha yaygındır; mukozal nörom, Marfanoid habitus ve hiperfleksibl eklemler gibi. Günümüzde germline mutasyon sahibi hastaların çoğu, biyokimyasal ve genetik tarama yöntemleri ile genç yaşta tanı almaktadır. Bu hastaların aile bireyleri de erken dönemde her ülkenin kendi uygun klinik protokolleri çerçevesinde izleme alınmaktadır (35).

Hastalara tanı amaçlı veya preoperatif dönemde yapılan ultrasonografide düzensiz sınırlı, hipoekoik, solid nodüller izlenir. İntranodüler vaskülarizasyon belirgin olabilir (36). Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT), gelişmiş bir görüntüleme metodu olup 6-(18)F-fluoro-L-dopa (18F-FDOPA) ve F-18fluoro-2-deoksi-glikoz (18F-FDG) gibi ajanlarla birlikte uygulandığında MTK hastalarının evrelemesi, postoperatif takiplerinin yapılması, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi gibi durumlarda önemli bir rol oynar.

2.4.4. Patogenez

C hücrelerinin artmış proliferasyonunun preneoplastik bir süreç oluşturduğu düşünülmektedir. Sayı olarak C hücre artışı, C hücre hiperplazisi (CHH) olarak adlandırılır. CHH sadece MTK vakalarında değil; hiperkalsemi, uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı gibi durumlarda da görülür (37). CHH tanısı vermek için önerilen kriter: histopatolojik inceleme esnasında, mikroskobun x10'luk büyütme alanında 50 veya daha fazla sayıda C hücresi görülmesidir. Bu sayımı yaparken kalsitonin İHK'sı da yardımcı olarak kullanılabilir (27). Hiperplazi, primer/neoplastik/karsinoma in situ ve sekonder/reaktif/fizyolojik olmak üzere sınıflandırılmıştır (38). C hücreleri fizyolojik hiperplazi durumunda doğal sınırlardaki sitomorfolojik özelliklerini korurken neoplastik hiperplazide sıklıkla displazi gösterirler. Displazi ayrımını yapmak H&E kesitlerde oldukça zordur. Hiperplaziyi oluşturan C hücrelerinin, folliküllerin yerini alma ve nodüler-organoid bir paternde büyüme eğiliminde olması displazi yönünde bir ipucu olabilir (27,39).

Patogenezin genetik kısmında RET geni önemli bir rol oynamaktadır. RET geninde meydana gelen aktive edici mutasyonlar, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolları başta olmak üzere hücre içi sinyal yollarını etkiler. MAPK ve PI3K; hücre proliferasyonundan, diferansiyasyonundan ve hücre yaşamını sürdürmeden sorumlu süreçlerin içerisinde rol alırlar (29,40). RET wild-tip, sporadik gelişen MTK vakalarının büyük bir kısmında rat sarkoma virüsü (RAS) mutasyonları ağırlıklı olmak üzere MAPK yolağını etkileyen mekanizmalar rol alır (41–45). Yapılan farklı çalışmalarda neoplastik süreçte rol alan birçok mekanizma bildirilmiştir. Bu mekanizmalar; siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2C (CDKN2C) geninde somatik kopya sayısında kayıp (46), rapamisin'inin memeli hedefi (mTOR) yolağında aktivasyon (47,48), Zeste homolog 2 geninin geliştiricisi (EZH2) ve SET-MYND alan içeren protein 3 (SMYD3) proteinleri gibi histon metiltransferazı yapan genlerde artış (49), telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotöründe metilasyon-kopya sayısı kazanımı olarak bildirilmiştir (50).

2.4.5. Makroskopik özellikler

Tümörler nispeten düzgün sınırlı, kapsülsüzdür. Kesit yüzleri solid, kirli ten-sarı renklidir. İnfiltratif olanlarda tümör sınırları ışınal uzanımlı görünebilir. Tümör çapı ortalama 2-3 cm'dir. En büyük çapı 1 cm'den küçük olanlar “medüller

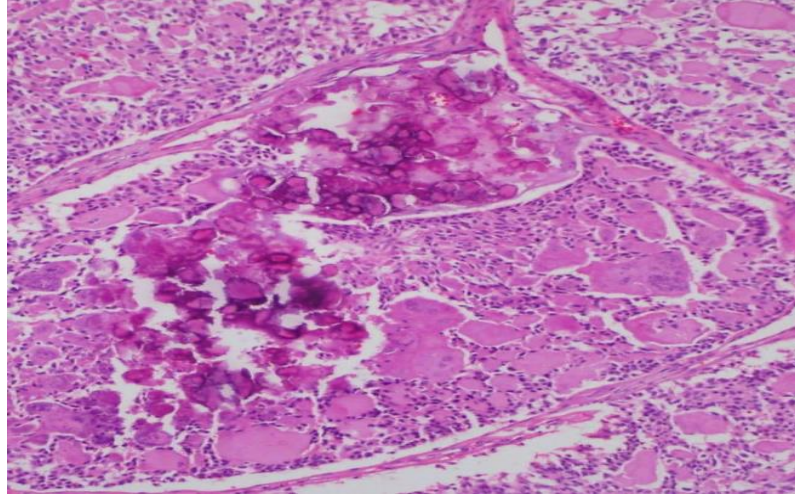
mikrokarsinom” olarak adlandırılmaktadır (11). Mikrokarsinomlar, küçük boyutlarına rağmen agresif seyirli olabilirler. Bazı yazarlar, mikrokarsinom teriminin en büyük çapı 0.5 cm veya daha az olan tümörler için kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Yapılan çalışmalarda 0.5 cm’in altındaki tümörlerde, lenf nodu metastazı ve postoperatif yüksek kalsitonin seviyeleri saptanmamıştır (12,51). Sporadik MTK olgularında tümörler genellikle unilateral yerleşimlidir. Kalıtsal sendromu olan hastalarda ise bilateralite ve multifokalite gözlenir (11). Sendromik aile bireylerine uygulanan profilaktik tiroidektomi materyallerinde tiroidin tamamının işleme alınması önerilir (11,52,53).

2.4.6. Histopatolojik özellikler

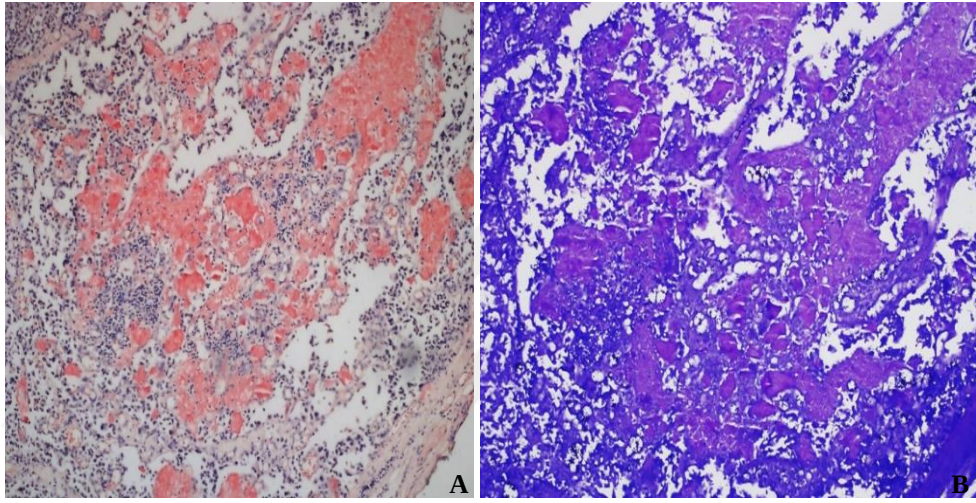
Tümör hücreleri sıklıkla içsi görünümde olup yuvarlak, plazmasitoid veya poligonal şekillerde de izlenebilir. Aynı tümörün içinde birden fazla hücre morfolojisi görülmesi nadir değildir. Nükleuslar “tuz ve biber” olarak adlandırılan kaba, benekli kromatin yapısına sahiptir. Binükleasyon gösteren tümör hücreleri saptanabilir. Nükleoller belirgin değildir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür (54). Sitoplazma iyi fikse edilmiş preparatlarda hücrelerin sekretuar doğasından ötürü granüler görünür. Tümör hücreleri fibrovasküler bir stroma ile ayrılarak çeşitli paternler halinde büyüme gösterebilir (54).

Olguların yaklaşık %80’inde amiloid birikimi saptanır. Vücutta biriken diğer tüm amiloidler gibi MTK vakalarında görülen amiloid de fibriler yapıya sahiptir. Amiloidi tam uzunlukta, matür formda kalsitonin oluşturur. Bu sebeple, vakalara kalsitonin İHK’sı uygulandığında amiloid de boyanma gösterir. Amiloid kalsifiye olabilir ve psammoma cisimciği benzeri görüntü yaratabilir (Resim 1). Amiloid birikimi, histokimya (HK) yöntemlerinden Kongo kırmızısı veya Kristal viyole boyaları ile gösterilebilir. Kongo kırmızısı ile kiremit turuncusu renkte boyanan amiloid, ışık mikroskopunun polarize yöntemle kullanılması ile elma yeşili renkte kırılgeanlık verir. Kristal viyole boyası ile de fuşya-canlı pembe tonlarda boyanma gösterir (Resim 2) (55).

Tümör boyutu büyüdükçe nekroz ve kanama odakları görölme olasılığı artar. Hastalık progresyonu sonucu LVİ saptanabilir (21,56).



Resim 1. Psammoma cisimciği benzeri kalsifikasyon (H&E, x200)



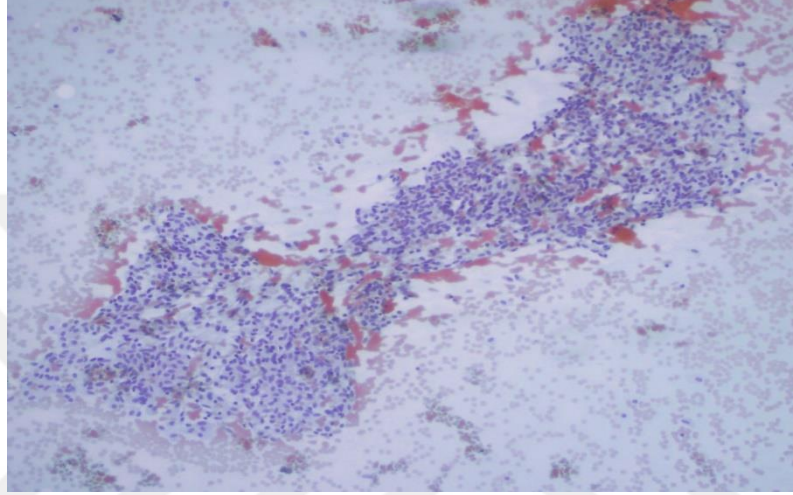
Resim 2. Kongo kırmızısı boyası ile kiremit turuncusu renkte boyanma (A) ve Kristal viyole boyası ile fuşya-canlı pembe tonlarda boyanma (B) (H&E, x200)

2.4.7. Sitolojik özellikler

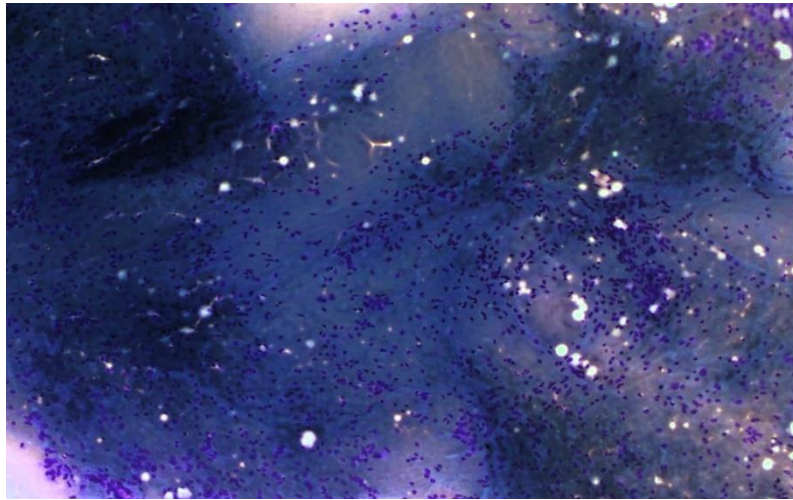
Olguların sitolojik preparasyonları değişken oranlarda hücresellik gösterir (54,57). Hücreler gevşek gruplar halinde, hafif diskohezif görünümde sıralanırlar. Hücreler yuvarlak, iğsi veya poligonal şekilde olabilir (Resim 3). Hücre sınırları net olarak ayırt edilemez. Nükleuslar plazmasitoid morfolojide, eksantrik yerleşme eğilimindedir. Kromatin yapısı benekli, kaba görünümündedir ve nükleoller belirgin değildir. Nükleuslarda nadiren psödoinklüzyonlar gözlenebilir (57).

Papanicolaou boyası ile hazırlanmış preparasyonlarda sitoplazma genellikle soluk gözüktür. Amiloid ise soluk yeşil-eozinofilik boyanır. Wright-Giemsa boyası ile hazırlanan örneklerde ise hücrelerin sitoplazmik granülleri belirgin hale gelebilir. Amiloid ise amorf, mor renkli bir birikinti olarak göze çarpar (Resim 4) (54,57).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile MTK tanısı vermek, tümörün geniş sitomorfolojik spektrumu nedeni ile zorlayıcıdır. Tanısal doğruluk oranı, diğer folliküler hücre kaynaklı tiroid neoplazmlarına göre düşüktür. Geniş, 641 MTK olgusunun meta analizinde, İİAB'nin MTK tanısı vermedeki genel sensitivitesinin %56.4 olduğu bildirilmiştir (58). Başka bir retrospektif analizde ise bu oran, serum kalsitonin seviyesi için %98.7 olarak bulunmuştur (32). Bu bilgiler ışığında, sitolojik materyallere kalsitonin çalışıldığında tanı vermenin kolaylaştığı söylenebilir.



Resim 3. Hafif diskohezyon gösteren, çoğunluğu işsi görünümde tümör hücre grubu (Papanicolaou, x100)

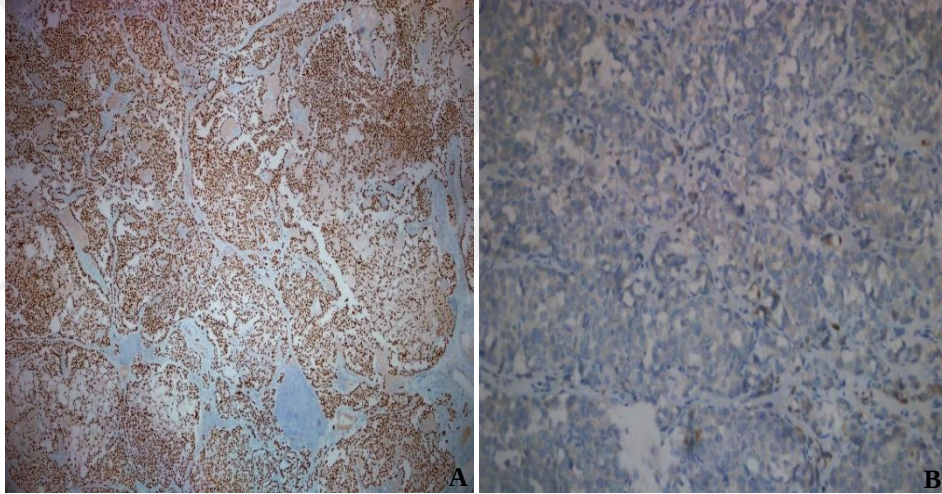


Resim 4. Wright-Giemsa boyası ile hazırlanan sitolojik preparasyonda diskohezif hücreler ve zeminde amorf mor-yeşil renkli birikim (Wright-Giemsa, x200)

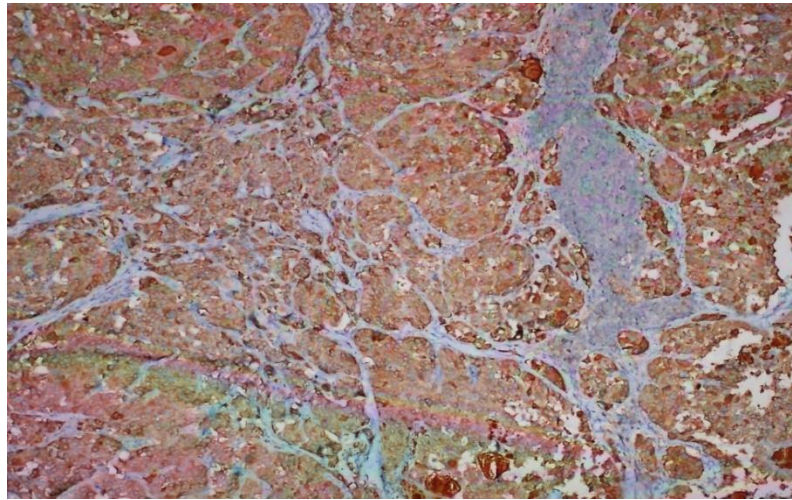
2.4.8. İmmünohistokimyasal özellikler

Tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF-1), folliküler hücre kaynaklı diğer tümörlerde olduğu gibi MTK'da da pozitifdir (54). Tiroglobulin boyası tipik olarak negatifdir (Resim 5). Poliklonal PAX8 ile değişken oranlarda pozitiflik elde edilirken

monoklonal PAX8 negatif saptanır (59). Kalıtsal MTK olgularında galektin-3 ile %92'ye varan oranlarda pozitiflik bildirilmiştir (60). Tümörlerin sınıflandırılmasında sıkça kullanılan ikili İHK; CK7/CK20 boyaları ile CK7 pozitif, CK20 negatif immün fenotipe sahiptir (61). Olgular sıklıkla kalsitonin yanı sıra kromogranin, sinaptofizin ve INSM1 gibi nöroendokrin belirteçlerle pozitif boyanma gösterir. Kalsitonin, MTK vakalarının %90'ında pozitifdir ancak bu boyanma kimi zaman fokal olabilir (Resim 6) (54). MTK vakalarının neredeyse tamamının monoklonal CEA (mCEA) ile pozitif boyandığı gösterilmiştir. Kalsitonin negatif immün fenotipe sahip olan vakalar, mCEA ile pozitif boyanma özelliğini korumaktadır (62). Çeşitli peptitlerin tümör içindeki mevcudiyeti, İHK'sal tetkiklerde ekspresyona sebep olmaktadır. Somatostatin, gastrin, ACTH, leu-enkefalin, nörotensin, koryonik gonadotropin bu peptitlere örnek olarak sayılabilir (63,64).



Resim 5. İHK: TTF-1 ile pozitif (A), tiroglobülin ile negatif boyanma (B) (İHK, x200)



Resim 6. Diffüz kalsitonin pozitif MTK olgusu (İHK, x200)

2.4.9. Histolojik paternler

MTK olgularında çok sayıda farklı histolojik patern tanımlanmıştır. Paternler arasında prognoz açısından önemli farklar genel olarak bulunmamakla birlikte geniş morfolojik yelpaze, ayırıcı tanıda zorluk yaratabilmektedir. Aynı vaka içerisinde birden fazla patern gözlenebilir (11).

Tanımlanmış paternler, aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- *Ampikrin patern*: Tümör hücreleri intrasellüler müsin içerir (65,66).
- *Anjiyosarkom benzeri/Anjiyomatöz patern*: Bol miktarda kanamalı alan ve yarık benzeri boşluklardan oluşur (67).
- *Berrak hücreli patern*: Hücrelerin sitoplazmaları belirgin şeffaflanma gösterir (68).
- *Dev hücreli patern*: Bizar nükleuslara sahip büyük hücrelerden oluşur. Bir çalışmada daha agresif klinik seyirle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (69).
- *Enkapsüle patern*: Komplet bir fibröz kapsül formasyonu ile karakterizedir (70).
- *Foliküler patern*: Tümör hücreleri bir lümen etrafında sıralanır. Ayırıcı tanıda histomorfolojik olarak zorluk yaratabilir ancak İHK'sal olarak kalsitonin pozitif, tiroglobulin negatiftir (71).
- *İğsi hücreli patern*: Baskın olarak iğsi hücrelerden meydana gelir.
- *Küçük hücreli patern*: Nadir görülen bir patern olup en fazla ayırıcı tanı zorluğuna yol açan alt tiptir. Akciğerin nöroendokrin karsinomu ile benzerlik gösterir. Özellikle kalsitonin negatif vakalarda bu tanı dikkatle verilmelidir. Agresif klinik seyirle ilişkilidir (15,72).
- *Melanotik patern*: Tümör ve stromal hücrelerde melanin pigmenti izlenir (73).
- *Onkositik patern*: Bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden meydana gelir. Belirgin fibrovasküler çatıya sahiptir. Ayırıcı tanıda Hürthle hücreli lezyonları taklit etmesi açısından akılda tutulmalıdır (74).
- *Papiller patern*: Sıklıkla amiloid de içeren gerçek fibrovasküler korlar etrafında tümör hücrelerinin dizilmesi ile meydana gelir (75).
- *Paraganglioma benzeri patern*: Paragangliomaların tipik "Zellballen" yuvalanma paternini gösterir. Sustentaküler hücre benzeri, S100 ile pozitif boyanan stromal hücreler mevcuttur (14).

- *Psödopapiller patern*: Gerçek fibrovasküler korlar bulunmaz. Tümör hücreleri, vasküler çatıdan uzaklaştıkça nekroza gider ve koparak ayrılır. Bu dökülme sonucu meydana gelen görüntü "psödopapiller" olarak adlandırılır (76).
- *Skuamöz patern*: Fokal skuamöz diferansiyasyon alanları izlenir (74).

2.4.10. Sınıflama ve evreleme

TNM sistemi, hastalıkların evresini belirlemek adına kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde evre tümör boyutu (T), bölgesel lenf düğümlerinin durumu (N) ve uzak metastaz (M) kategorileri ile belirlenir. T kategorisi, tümörün invaziv komponentinin en büyük çapına dayanmaktadır. N kategorisi, lenf nodu disseksiyonunda eksize edilen nodların histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve metastaz durumuna göre belirtilir. M kategorisi ise genellikle klinik ve radyolojik bulgulara göre saptanır.

MTK, Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan 8. baskı TNM sınıflama ve evrelendirme kılavuzlarına göre kategorize edilmektedir (77). TNM sınıflama kriterleri ve evreleme grupları Tablo 1,2,3 ve 4'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Tümör sınıflaması (T)

T Kategorisi	Kriter
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	En geniş çapı ≤ 2 cm, tümör tiroide sınırlı
<i>T1a</i>	En geniş tümör çapı ≤ 1 cm, tiroide sınırlı
<i>T1b</i>	En geniş tümör çapı > 1 cm ve ≤ 2 cm, tiroide sınırlı
T2	En geniş tümör çapı > 2 cm ve ≤ 4 cm, tiroide sınırlı
T3	En geniş tümör çapı > 4 cm, tiroide sınırlı <u>veya</u> herhangi bir boyutta, sadece strap kasları (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid) invaze eden, makroskopik olarak gözlenen ekstratiroidal yayılım gösteren tümör
<i>T3a</i>	En geniş tümör çapı > 4 cm, tiroide sınırlı
<i>T3b</i>	Tümör boyutundan bağımsız sadece strap kasları (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid, omohyoid kasları) invaze eden makroskopik olarak gözlenen ekstratiroidal yayılım

T4	İleri hastalık
T4a	Orta düzeyde ileri hastalık; tümör boyutundan bağımsız , boyun komşuluğundaki doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinire makroskopik olarak gözlenen ekstratiroidal yayılım
T4b	Çok ileri hastalık; tümör boyutundan bağımsız , makroskopik olarak gözlenen omurgaya, komşu büyük damarlara, prevertebral fasyaya invazyon veya karotis arteri, mediastinel damarları kapsayacak şekilde tutması

Tablo 2. Lenf nodu sınıflaması (N)

N Kategorisi	Kriter
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0a	Bir veya daha fazla sitolojik/histolojik olarak onaylanmış benign lenf nodu
N0b	Radyolojik veya klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı bulgusu yok
N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz
N1a	Seviye VI veya VII (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian veya üst mediasten) lenf nodlarına metastaz, unilateral veya bilateral olabilir
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral lateral lenf nodlarına (seviye I, II, III, IV, V) veya retrofaringeal lenf nodlarına metastaz

Tablo 3. Uzak metastaz sınıflaması (M)

M Kategorisi	Kriter
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. Evreleme grupları

Evre	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III	T1/T2/T3	N1a	M0

IVA	T4a	Herhangi bir N	M0
	T1/T2/T3	N1b	M0
IVB	T4b	Herhangi bir N	M0
IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.11. Moleküler ve genetik özellikler

Ailesel MTK sendromları, hastaların %25'inde saptanmaktadır (4). Bu sendromların moleküler kökenine ilişkin yapılan önemli bir çalışmada, MEN2A geninin kromozom 10'un perisentromerik bölgesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (78). Bu keşif sonrası, RET proto-onkogeni kromozom 10 (10q11.2) bölgesine haritalandırılmıştır (79). RET reseptörünün patolojik aktivasyon kazanması ile meydana gelen mutasyonlar sonucu MEN2A, MEN2B ve FMTK ortaya çıkmaktadır (28). Mutasyonlar en sık ekzon 10 ve 11'de görülür. Bunları sırasıyla ekzon 13,14,15 ve 16 mutasyonları takip eder. MEN2A hastalarının yaklaşık %80'inde kodon 634 mutasyonu bulunur. Kodon 634 mutasyonu, feokromositoma ve hiperparatiroidizm görülme insidansı ile güçlü bir korelasyon gösterir. Kodon 609, 618 ve 620 mutasyonları, FMTK vakalarının yarısından fazlasını meydana getirir (4). Kodon 918 mutasyonları, MEN2B sendromlu hastalarda ve bazı sporadik MTK vakalarında görülür (28).

Sporadik MTK vakalarında RET mutasyonlarının sıklığı araştırılmıştır (80). Kodonlarda izlenen mutasyonlar tıbbi genetik risk sınıflama sistemine göre gruplandırılmıştır: Kodon 609, 630, 768, 790, 791, 804, 891 sınıf (class) 1, kodon 611, 618, 620, 634 sınıf (class) 2 ve kodon 883, 918, 922 sınıf (class) 3 olarak belirlenmiştir (80,81). Sporadik vakaların %7'sinde germline mutasyonlar görülmüştür (80). Bu bulgular ışığında, bir MTK olgusu sporadik olsa dahi tüm hastalarda RET mutasyon analizinin yapılması önerilmektedir (80,81).

MTK vakalarında RET mutasyonu harici moleküler değişiklikler nadir de olsa bildirilmiştir. RET mutasyonu saptanmayan tümörlerin yaklaşık %70'inde RAS mutasyonları saptanır. Saptanan RAS mutasyonları HRAS, KRAS ve NRAS olarak sıralanabilir (2,41,45). Bir hasta için RET ve RAS mutasyonları neredeyse her zaman

birbirini dışlar konumdadır ancak hem RET hem RAS mutasyonları içeren nadir olgular da bildirilmiştir (43).

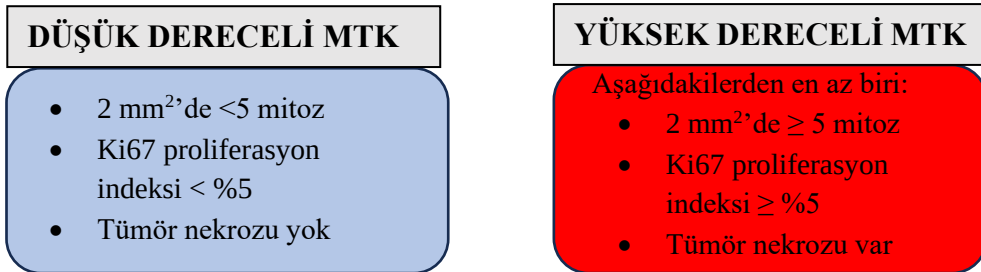
2.4.12. Prognostik faktörler

Başvuru esnasında, muayenede fark edilir palpabl nodülü olan hastaların, tanı anında servikal lenf nodu tutulum oranının %75'e, uzak metastaz oranının ise %10'a ulaşabildiği bildirilmiştir (3,82). Lenf nodu metastazları en sık santral servikal bölgede, onu takiben ipsilateral ve kontralateral jugulokarotid zincirde saptanmaktadır (83,84). Uzak metastaz ise en sık karaciğer, akciğer ve kemiklerde görülmektedir (4,85). Genel sağkalım oranları, 5 yıllık ve 10 yıllık süreler için sırasıyla %75-96 ve %64-91 gibi geniş bir aralıkla bildirilmektedir ancak temel olarak hastalığın evresine bağlı olduğu savunulmaktadır (86-89). Yapılan bir çalışmada, erken evrede tanı alan ve lenf nodu metastazı olmayan hastaların, genel popülasyon ile benzer sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (86). Sağkalım üzerinde etkisi olduğu bilinen faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, tümör boyutu, ekstrasitroidal uzanım (ETE), serum kalsitonin ve CEA seviyeleri olarak sayılabilir (4,90,91).

RET mutasyon tipleri de prognoz üzerinde etkiye sahiptir. Sporadik MTK vakalarında tespit edilen RET mutasyon varlığının ileri evre hastalık, nüks ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92-94). Ekzon 15 ve 16'da (özellikle kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen M918T mutasyonu) mutasyonlar içeren tümörler en kötü prognozla seyreder. Başka ekzonların çeşitli kodonlarında meydana gelen RET mutasyonlarına sahip tümörler indolent seyirli olarak kabul edilmekte olup RET mutasyonu göstermeyen sporadik olgular, intermediyer prognoz grubuna dahil edilir (95). Kalıtsal MTK hastalarında germline RET mutasyonunun tipi, prognozu ve aynı zamanda hastalığın görülme yaşını etkiler. MEN2A sendromlu hastalarda prognozu belirleyici özellik, yüksek oranda lenf nodu metastazı göstermeleridir. Tanı alma yaşları 25-35'tir. Ekzon 11'de C634 mutasyonu saptananlar, daha erken yaşta hastalık ile başvururlar. MEN2B sendromu ise çoğunlukla agresif M918T mutasyonu gösterir. Bu mutasyona sahip hastalar, erken tanı ve tedavi almadıkları takdirde 21 yaşına kadar hastalık sebebi ile kaybedilirler (28). Kalıtsal MTK olgularında, erken evrede biyokimyasal veya genetik tarama yöntemleri ile hastalığın tespit edilmesi prognozda önemli gelişmeler sağlamıştır (4).

MTK'nın geniş histomorfolojik yelpazesi sebebi ile tümörü oluşturan hücre tipi, amiloid varlığı/yokluğu ve var ise yaygınlığı gibi parametreler prognostik etkileri açısından araştırılmış ancak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (87). Koperek ve ark. yaptığı bir çalışmada öncelikle desmoplazi üzerinde durulmuştur. Desmoplazinin, lenf nodu metastazı yapma potansiyelini öngörebilecek bir histopatolojik parametre olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, LVİ varlığının hastalıksız sağkalım açısından olumsuz bir prognostik faktör olduğuna değinilmiştir (96).

Folikül hücre kökenli diğer tiroid karsinomlarına kıyasla daha agresif seyrettiği bilinmesine rağmen MTK vakaları için herhangi bir histopatolojik derecelendirme sistemi yakın zamana kadar bulunmamaktaydı. Tüm MTK'ların ise aynı klinik davranışta seyretmediği aşıkardı. Diğer nöroendokrin tümör derecelendirme sistemleri dikkate alınarak tümörün proliferatif aktivitesi (mitoz sayısı ve Ki67 proliferasyon indeksi) ve tümör nekrozu dikkate alınarak yapılması önerilen bir histopatolojik derecelendirme sistemi öncü çalışmalarla birlikte şekillendirilmiştir (16,20,22). Bu çalışmalarda ve bu çalışmaları konfirme eden kohort çalışmasında (19) önerilen derecelendirme sisteminin; hastalığa özgü sağkalım (16,19), nüks olmaksızın sağkalım (20,22), uzak metastaz izlenmeden sağkalım (22) ve genel sağkalım (20) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların ve kohortun derlemesi sonucunda iki sınıflı bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. IMTCGS adı verilen bu derecelendirme sisteminde, tümörler yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir MTK olgusuna yüksek dereceli demek için şu özelliklerden en az bir tanesi görülmelidir: mitoz sayısı/2 mm² ≥ 5, Ki67 proliferasyon indeksi ≥ %5 ve/veya tümör nekrozu izlenmesi (18). IMTCGS, aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. IMTCGS, iki kademeli sınıflandırma özeti

2.4.13. Tedavi

Hem sporadik hem kalıtsal MTK, santral lenf nodu disseksiyonu ve total tiroidektomi ile tedavi edilir. Bazıları, hastalığın tam kontrolünü sağlamak adına ipsilateral ve kontralateral servikal lenf nodu disseksiyonunun da yapılması gerektiğini savunmaktadır (97). Postoperatif dönemde kalsitonin ve bazı diğer biyobelirteçlerin azalması beklenir. Bu azalma, hastalığın kontrolü ve tümör yükünün azalması hakkında öngörü sağlar. BcR, postoperatif dönemde kalsitonin seviyelerinin referans aralıklarının üstüne çıkması ve/veya persistan yüksek seviyede seyretmesi olarak tanımlanır (4,98,99). Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri; mikrokarsinomların hemen hemen hepsinde, geri kalan tümörlerin de yaklaşık yarısında iyileşme sağlar (100).

2.5. PD-L1 ile İlgili Genel Bilgiler

PD-1, önemli bir immünoşüpresif moleküldür. PD-L1 için reseptör görevi görür. Birçok immün hücrede eksprese edilir; monositler, CD4+ T hücreler, CD8+ T hücreler, B hücreler, natural killer (NK) hücreler, dendritik hücreler ve antijen sunan hücreler gibi. PD-L1 ise dendritik hücrelerde, vasküler endotelial hücrelerde, T ve B lenfositlerde, NK hücrelerde, makrofajlarda ve en önemlisi bazı tümör hücrelerinde eksprese edilebilen bir glikoproteindir (101,102). PD-1'in immünoşüpresyon mekanizması şu şekilde özetlenebilir: Patolojik durumlarda, tümör antijenleri immün hücrelerde PD-1 üretimini uyarır. Artan üretim sonucu, tümör hücrelerinde eksprese edilen PD-L1'in PD-1'e bağlanması kolaylaşır. Bu bağlanma, immün sistemin olağan tepkisini engeller ve anti-tümör reaksiyonu zayıflatır. Tümör hücreleri kendilerine bir kaçış mekanizması sağlamış olur ve proliferasyonlarını kolaylaştırırlar (103). Yapılan birçok çalışma, farklı kanser tiplerinde PD-L1 ekspresyonunun hastalığın klinikopatolojik özelliklerinde ve prognozunda önemli etkilere sahip olduğunu göstermiştir (104,105).

Tümöre karşı immün yanıtta rol alan T hücreler, CD4+ ve CD8+ olmak üzere iki tiptir. CD4+ T lenfositlerin ise iki alt tipi vardır: regülatuar T (Treg) ve T helper (Th) hücreler. Treg lenfositler, TGF- β (transforme edici büyüme faktörü beta) ve IL-2 (interlökin-2) uyarısı ile Th lenfositlerden üretilir. Treg hücreler, özellikle otoimmün yanıt-immün tolerans yollarında rol alır. CD8+ T lenfositler ise anti-tümör reaksiyonlarda önemli role sahiptir. PD-L1'in tümör hücrelerinde eksprese edilmesi ve yüksek düzeyde salınması ile T lenfosit fonksiyonları azalır. Tümörü infiltre eden

lenfositlerin (TİL) membranında bulunan PD-1 ile bağlanan PD-L1, tümör mikroçevresindeki CD4+ T lenfositlerin Treg hücrelerine dönüşümüne sebep olur. CD8+ T lenfositlere karşı ise sitotoksik bir etki göstererek tümör proliferasyonuna ve ilerlemesine uygun bir ortam yaratır. Tüm bu etkileşim kaskadının sonucunda tümör hücrelerine karşı verilen immün yanıt giderek azalır ve tümör agresifleşir. Tümörün proliferasyonu, aktivasyonu ve ilerlemesi PD-L1 eksprese etmeyen bir tümöre göre daha hızlı ve belirgin seyreder (103,106).

Tiroid karsinomlarında %23-87 gibi değişken oranlarda PD-L1 ekspresyonu bildirilmiştir (107). MTK için genel literatürde ise PD-L1 ekspresyon oranları düşüktür (108).

2.5.1. *PD-L1 ve immünoterapi*

PD-L1, tümör hücreleri ve TİL tarafından eksprese edilmektedir. PD-L1 değerlendirmek için İHK ile hesaplanan skorlama yöntemleri ve ticari olarak farklı klonlar (Dako 22C3, Ventana SP263, Ventana SP142 vb.) bulunmaktadır ancak bu klonlarla ve/veya aynı olgunun primer-metastatik odaklarında dahi oldukça değişken oranlarda ekspresyon görülebilmektedir (109). Bu ekspresyonun objektif, tekrarlanabilir ve olgu için ortalamayı yansıtır şekilde hesaplanabilmesi için çeşitli skorlama yöntemleri kullanılmaktadır. PD-L1 değerlendirmesi için önerilen skorlama yöntemleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (Şekil 2):

1) Tümör Proporsiyon Skoru (TPS): Tüm canlı tümör hücreleri içerisinde PD-L1 pozitif tümör hücrelerinin oranıdır (110).

2) Kombine Proporsiyon Skor (CPS): PD-L1 pozitif tümöral ve non-tümöral (lenfositler ve makrofajlar) hücreler toplamının canlı tümör hücrelerine oranlanması ve bu oranın 100 ile çarpılması ile elde edilir (111).

3) İmmün Hücre Skoru (IC): Tümör ve tümör mikroçevresindeki alanda PD-L1 pozitif immün hücrelerin kapladığı alanın total tümör alanına oranıdır (112).

TPS (%) =	$\frac{\text{PD-L1 pozitif tümör hücreleri}}{\text{Tüm canlı tümör hücreleri}}$	x100 (22C3 ve SP263)
CPS =	$\frac{\text{PD-L1 pozitif tümöral ve nontümöral (lenfositler, makrofajlar) hücreler}}{\text{Tüm canlı tümör hücreleri}}$	x100 (22C3)
IC (%) =	$\frac{\text{PD-L1 pozitif nontümöral immün hücrelerin kapladığı toplam alan}}{\text{Tüm canlı tümör hücreleri}}$	x100 (SP142)

Şekil 2. PD-L1 skorlama yöntemlerinin özeti

Son 10 yılda, PD-L1 aksını hedefleyen ve inhibe eden atezolizumab, avelumab ve duvarlumab gibi monoklonal antikorların geliştirilmesi, modern immünoterapi çağının en önemli dönüm noktalarından biri olmuştur. İmmünoterapi, birçok tümör için konvansiyonel kemoterapiden daha fazla yarar sağlamaktadır (113). The Food and Drug Administration (FDA) PD-1/PD-L1 monoklonal antikorlarının kullanımını melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi malignite tedavilerinde onaylamıştır. Uygulanan anti-PD-L1 tedavisi ile CD4+ Treg lenfositlerde azalma, CD8+ T hücrelerde ise artış izlenmektedir (106).

Yapılan farklı çalışmalarda, follikül hücre kökenli tiroid karsinomlarında PD-L1 ile prognostik tümör parametreleri arasında anlamlı ilişkiler saptansa da (114,115) MTK vakaları için sonuçlar anlamlı çıkmamıştır (17,108,116–118). Çoğu çalışmanın aksine Shi ve ark. yaptığı farklı iki çalışmada, MTK olgularında PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunun daha kısa nüks olmaksızın sağkalım, ileri tümör boyutu ve evresi, lenf nodu metastazı gösterme ve BcR ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (119,120). Güncelde tiroid maligniteleri için üzerinde konsensus sağlanmış, tedavi endikasyonu yaratan bir PD-L1 skor değeri bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma, tıpta uzmanlık tezi kapsamında yapılmış olup girişimsel özellikte değildir. Retrospektif nitelikte, tek merkezli ve ulusaldır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde yapıldı. Etik kurul onayı 2021 yılında alındı. Tıpta uzmanlık tezi kapsamında sunulması 2024 yılında gerçekleşti.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri tabanındaki patoloji raporlarından 2005-2021 yılları arasında “medüller tiroid karsinomu” tanısı almış olgular tarandı. Sistemde kayıtlı 87 hasta tespit edildi. Yüksek MTK şüphesi taşıyan ancak tümör primerinin net olarak belirlenemediği metastazlar gösteren ve hastalık sebepli kaybedilen 2 olgu, blokları arşivimizde bulunmasına rağmen çalışmadan çıkarıldı.

Geri kalan 85 olgu içerisinde parafin blokları tıbbi patoloji laboratuvarı arşivinde bulunanların tamamı, PD-L1 İHK boyası uygulanacak olan çalışma grubuna dahil edildi. Bu olgular içerisinde de parafin bloğunda İHK çalışılması için yeterli tümörü bulunmayan, blokları temin edilemeyen, takip ve sağkalım bilgilerine ulaşılamayan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Uygun kriterleri sağlayan 52 olguya PD-L1 İHK boyası uygulandı.

MTK tanısı alan 85 olgunun histopatolojik parametreleri, tıbbi patoloji laboratuvarı arşivinde bulunan lamalar üzerinden değerlendirildi. Değerlendirme esnasında her bir olgu için lamlarında mevcut olan ve değerlendirilebilen özellikler not edildi. Her bir olgu için lamlarında değerlendirilemeyen, konsültasyon vakalarında ise ulaşılamayan lamlara ait özellikler “değerlendirilemedi” olarak not edildi. İstatistiksel analizler, değerlendirilemeyen parametreler dışlanarak yapıldı.

Klinik ve tıbbi genetik bölümüne ait verilerde de hastaya uygulanmamış veya bilgisine ulaşılamayan parametreler “değerlendirilemedi” olarak not edildi. İstatistiksel analizler, değerlendirilemeyen parametreler dışlanarak yapıldı.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait H&E boyalı preparatlardan tıbbi patoloji anabilim dalı lam arşiv bünyesinde bulunanlar Prof. Dr. Demet Etit ve Arş. Gör. Dr. Lütfiye Dilşad Miçooğulları tarafından tekrar incelendi. Bu preparatlar içerisinde tümör oranı yüksek, geniş nekroz içermeyen, tümörün tüm özelliklerini yansıtan ve antijenite kaybı yaratmayacak şekilde fikse edilen lamalar not edildi. Yeterli tümöral dokusu mevcut olan vakaların, uygun bulunan preparatına ait parafin doku bloğu blok arşivinden temin edildi. İstanbul Acıbadem Maslak Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı bünyesinde İHK çalışılması için tümörü temsil eden söz konusu hazır parafin bloklar bu kuruma gönderildi.

Kullanılacak PD-L1 antikörünün (Dako 22C3 klonu) validasyonu için pozitif kontrol örnekleri olarak plasenta ve tonsil (Resim 31) dokuları seçildi. Parafin bloklardan 2 ayrı olgunun tümörünü temsil eden 2 kesit ve kontrol dokularına ait 2 kesit olacak şekilde İHK'sal inceleme için toplam 4 adet, 3 µm kalınlığında kesit ticari olarak temin edilen pozitif şarjlı lamlara alındı. Deparafinize edilen kesitler üzerinde İHK, Ventana Medical System Benchmark ULTRA cihazında çalışıldı. Hücre koşullandırma aşamasında lamalar 100 dereceye kadar ısıtıldı ve hücre koşullandırıcı solüsyon ile toplam 120 dakika işlem gördü. Primer antikor ile inkübasyon aşaması öncesinde pre-primer peroksidaz inhibisyonu gerçekleştirildi. Primer antikor manüel olarak damlatılarak 48 dakika inkübe edildi. Çalışılan PD-L1 22C3 pharmDx İHK'sı, in-vitro kalitatif özellikli, insan dokusuna karşı boyanma gösteren, monoklonal fare çalışmaları ile üretilmiş, likit ve kullanıma hazır formda 50 testlik 1 adet kit ile boyandı. PD-L1 boyanmasının yansıtılabilmesi için kromojen olarak BenchMark ULTRA İHK boyama cihazı ile uyumlu, in-vitro diagnostik özellikli ve insan dokusuna karşı boyanma gösteren DAB+OptiView HQ Universal Linker kit kullanıldı. Boyanma amplifikasyonun sağlanması için OptiView HRP Multimer solüsyonu ile iki kez inkübasyon (8 dakika ve 12 dakika) uygulandı. Zıt boyaması hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, şeffaflandırılması ve lamel kapatılması aşamaları manüel yapılarak işlem sonlandırıldı.

Boyama sonuçları İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Olympus BX51 ışık

mikroskobunda Arş. Gör. Dr. Lütüye Dilşad Miçooğulları ve İstanbul Acıbadem Maslak Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı bünyesinde bulunan Olympus BX51 ışık mikroskobunda Prof. Dr. Demet Etit tarafından analiz edildi.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmaya alınan olguların H&E boyalı lamaları, WHO 2022 tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Değerlendirme sırasında; tümör sınırları, HK (Kongo kırmızısı, Kristal viyole) boyanma özellikleri, LVİ, lenf nodu metastazı ve varsa perinodal infiltrasyon durumu, tümör hücrelerinin morfolojisi, tümörün paterni, CHH durumu, desmoplazi varlığı ve varsa türü, PNİ, entrape tiroid folliküllerinin varlığı ve varsa yaygınlığı, mikrokarsinom odakları, mitoz ve nekroz değerlendirilerek tümör derecesi, nekroz durumu, mitoz sayısı/2 mm², PMYDİ ve tümöre eşlik eden ek histopatolojik bulgular kaydedildi.

IMTCGS sınıflaması yapılırken kriterlerde yer alan Ki67 proliferasyon indeksi, arşivimizde bulunan mevcut olguların çok azında çalışıldığı için değerlendirilemedi. Derecelendirme, nekroz ve dikkatle gözden geçirilmiş mitoz sayısına göre yapıldı.

Desmoplazi, Koperek ve ark. yaptığı bir çalışmada (96) belirtilen “normal tiroid parankimi içerisinde olmayan veya olandan daha ileri aşamada fibrotik stroma” kriteri esas alınarak ‘var’ veya ‘yok’ sayıldı. Bu çalışmada desmoplaziye ek olarak; kalın fibröz septa, ince fibröz septa, kalın ve ince dallanan fibröz septa ve sadece stromal reaksiyon gösterenler olarak 4 alt gruba ayrıldı. Bu ayırım yapılırken kalın fibröz septa ≥ 0.3 mm kalınlıkta septa gösteren vakalar olarak tanımlandı. Bu tanımlama literatürde ilktir.

Tümör mikroskopik olarak çevre yumuşak dokuya (yağ, fibrovasküler veya çizgili kas doku) invazyon gösterdiğinde PMYDİ ‘var’ sayıldı. Belirlediğimiz bu parametre, güncel kılavuzlarda önerilen ve makroskopik gözleme dayanan ETE’den farklıdır ve mikroskopik incelemeye dayanmaktadır (121). Olgularımızda geçmiş dönemde materyal örnekleme sürecinde ETE, makroskopik olarak değerlendirilmemiştir. ETE durumu, olgularımızda makroskopik olarak bildirilmediğinden değerlendirmeye alınamamıştır. Bu sebeple “makroskopik olarak

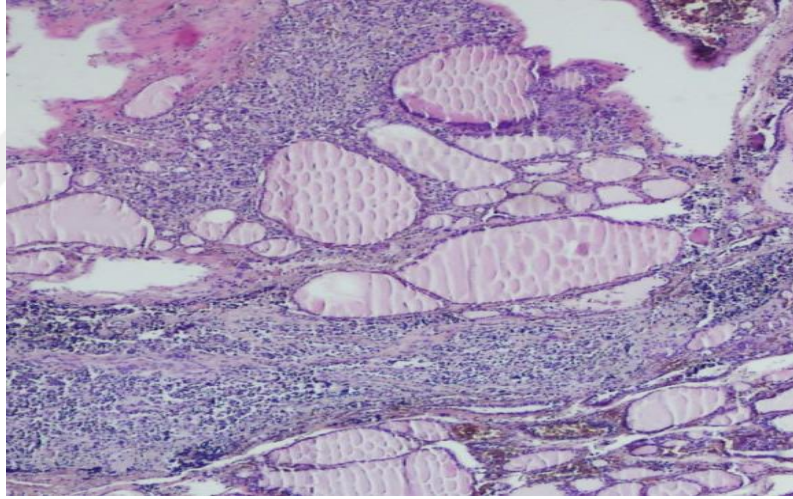
gözlenen” ETE kriteri bulunduran tümör sınıflama sisteminde tümörler, özellikle pT3 olgular, klinikoradyolojik ve patolojik korelasyon sonucunda bu gruba dahil edilmiştir.

Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler ve değerlendirme kriterleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

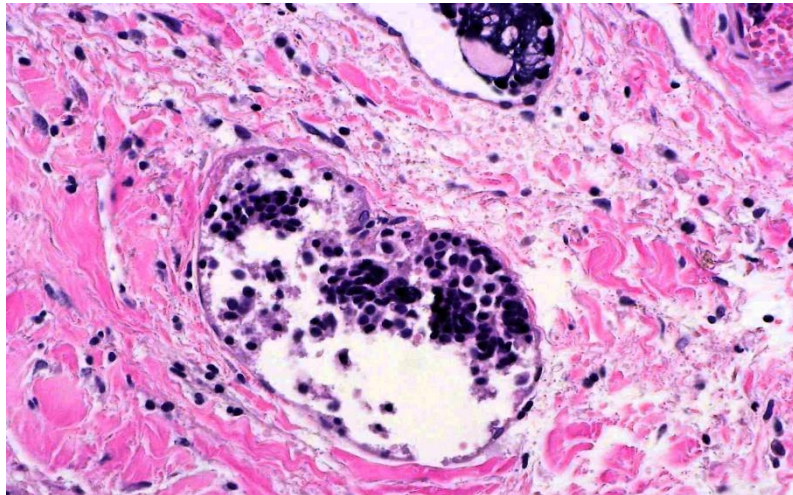
Tablo 5. Histomorfolojik olarak değerlendirilen parametreler ve değerlendirme kriterleri

Değerlendirilen Parametre	Kriterler	Resim
Tümör Sınırları	İnfiltratif-Düzgün sınırlı	Resim 7
HK’sal boyanma	Kongo kırmızısı: Var-Yok Kristal Viyole: Var-Yok	Resim 2
LVI	Var-Yok	Resim 8
Lenf Nodu Metastazı	Var-Yok	Resim 9
Perinodal İnfiltrasyon (Lenf nodu metastazı varsa değerlendirildi)	Var-Yok	Resim 10
Tümör Hücrelerinin Morfolojisi	Çeşitli morfolojiler not edildi	Resim 11,12,13
Tümör Paterni	Çeşitli paternler not edildi	Resim 14,15,16,17,18,19
CHH Durumu	Var-Yok	Resim 20
Desmoplazi	Var-Yok Var ise: 1) Kalın fibröz septa 2) İnce fibröz septa 3) Kalın ve ince dallanan fibröz septa 4) Sadece stromal reaksiyon	Resim 21, 22, 23, 24
PNİ	Var-Yok	Resim 25
Entrape Tiroid Follikülleri	Var-Yok Var ise yaygınlığı	Resim 26

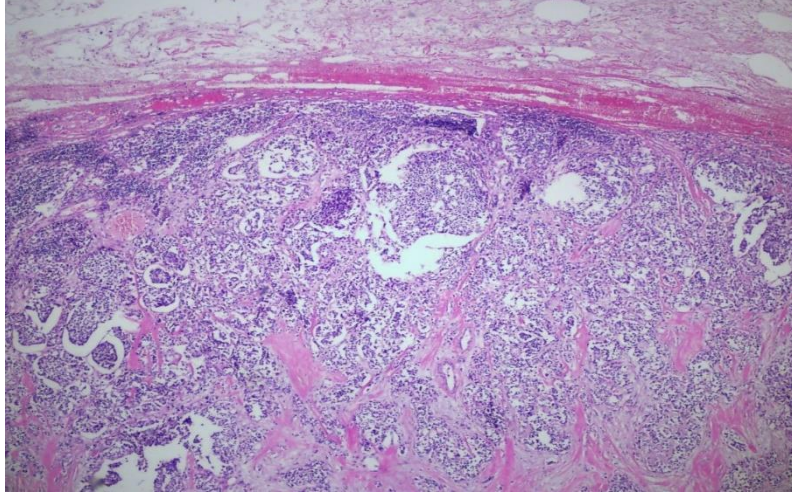
Mikrokarsinom Odakları	Var-Yok	Resim 7
MTK Derecesi	Düşük-Yüksek Yüksek ise: Yüksek kategorisine sokan kriterler	-
Nekroz	Var-Yok	Resim 27
Mitoz Sayısı/2 mm ²	Not edildi	Resim 28
PMYDİ	Var-Yok	Resim 29
Tümöre Eşlik Eden Histopatolojik Özellikler	Not edildi	Resim 30



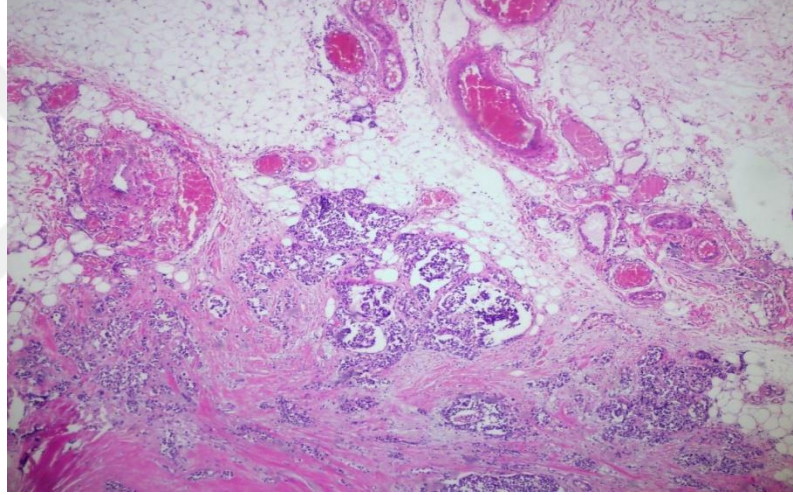
Resim 7. Tümör sınırları infiltratif özellikte olan bir mikrokarsinom odağı (H&E, x200)



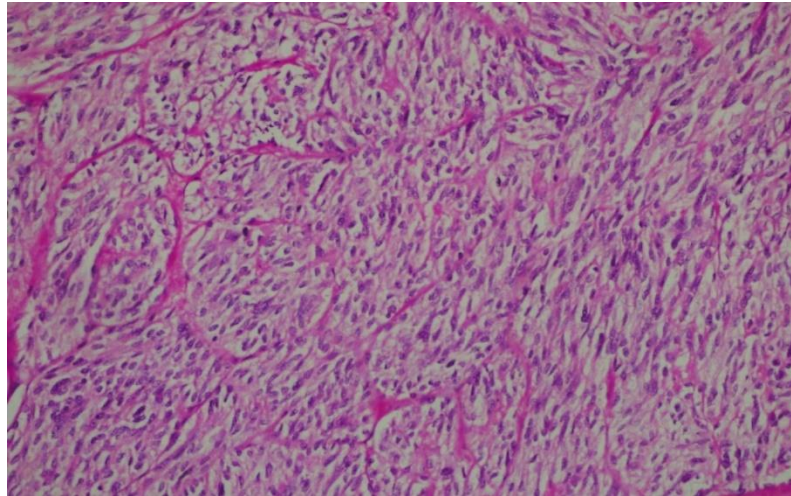
Resim 8. Damar duvarına fibrinle birlikte tutunmuş tümör hücreleri, LVİ odağı (H&E, x400)



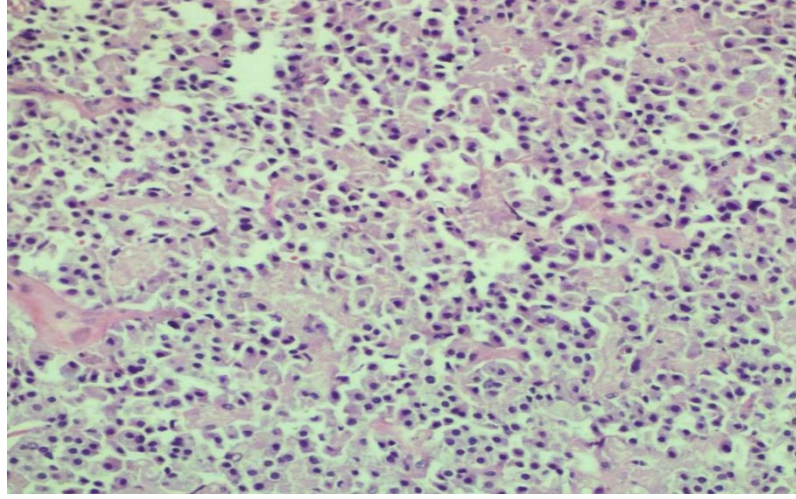
Resim 9. MTK metastazı gösteren lenf nodu (H&E, x40)



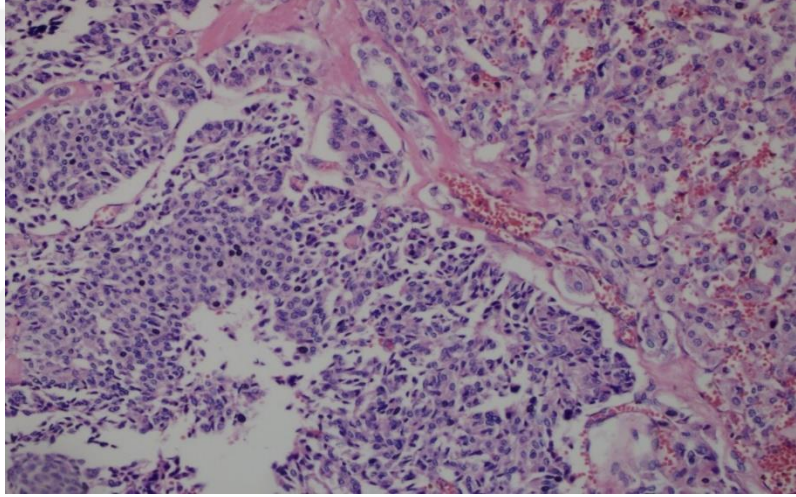
Resim 10. Metastatik lenf nodunda perinodal infiltrasyon (H&E, x40)



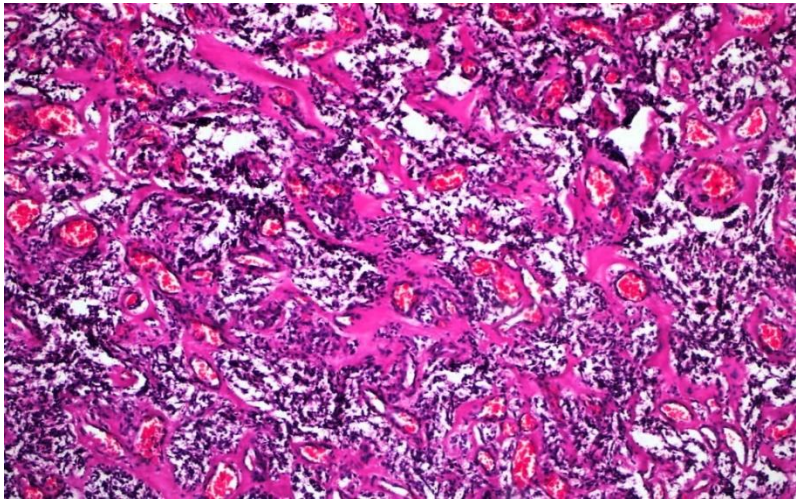
Resim 11. Yaygın olarak iğsi hücrelerden oluşan tümör (H&E, x200)



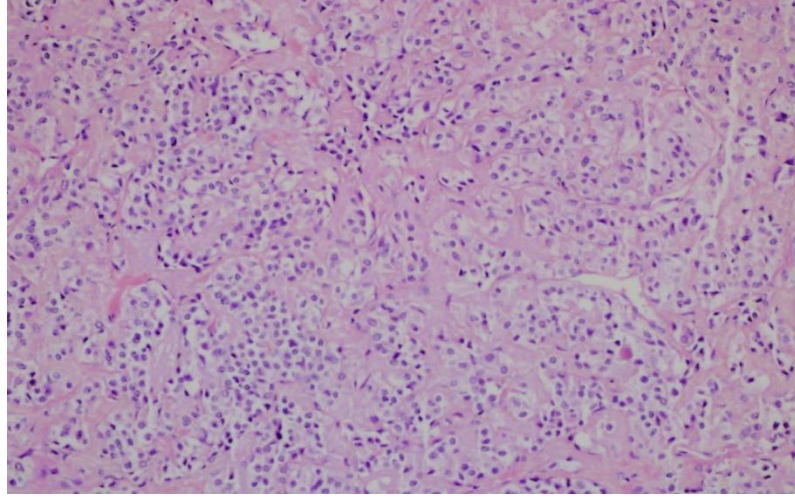
Resim 12. Plazmasitoid ve poligonal hücrelerden oluşan tümör (H&E, x200)



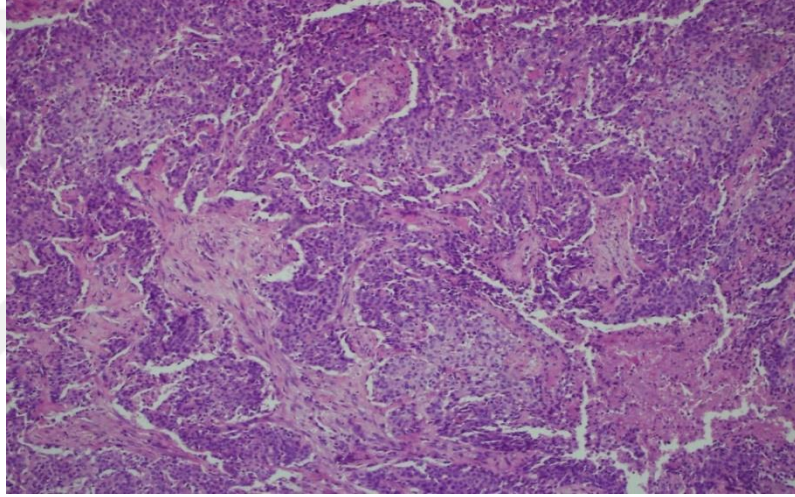
Resim 13. Aynı tümör içerisinde iki farklı hücre morfolojisi (H&E, x200)



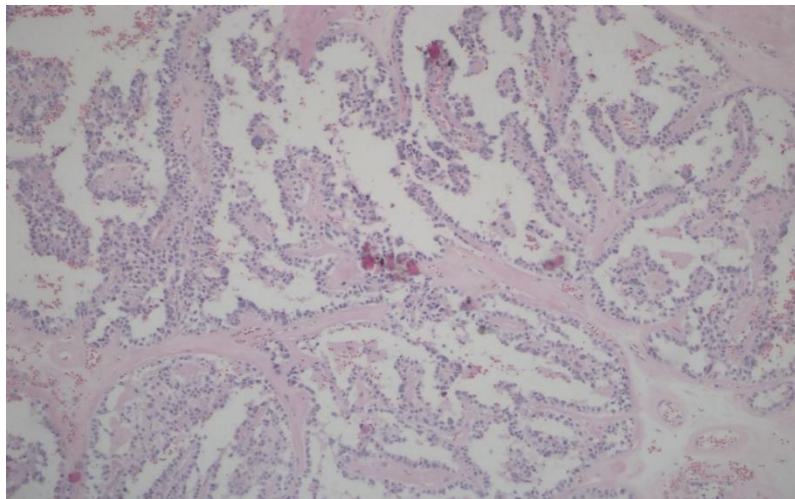
Resim 14. Anjiyosarkom benzeri/Anjiyomatöz patern (H&E, x200)



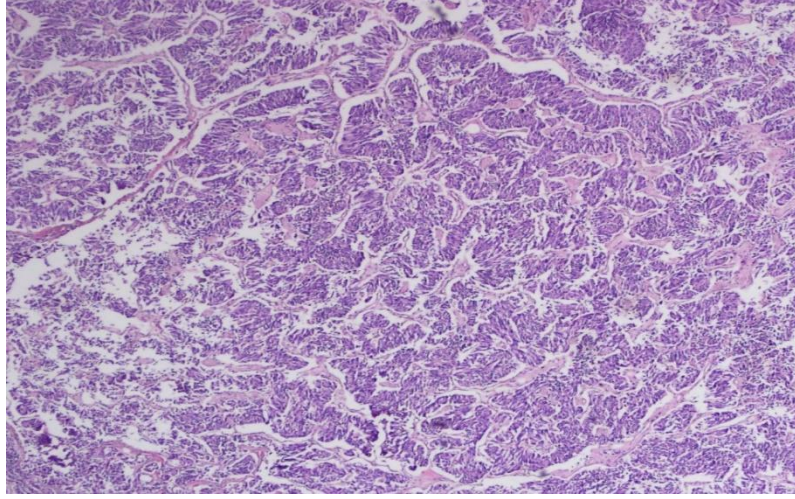
Resim 15. Berrak hücreli patern (H&E, x200)



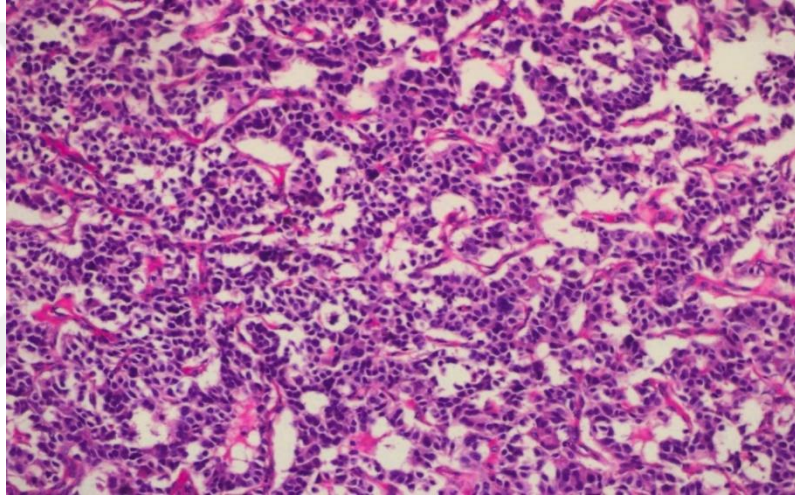
Resim 16. Küçük hücreli patern (H&E, x200)



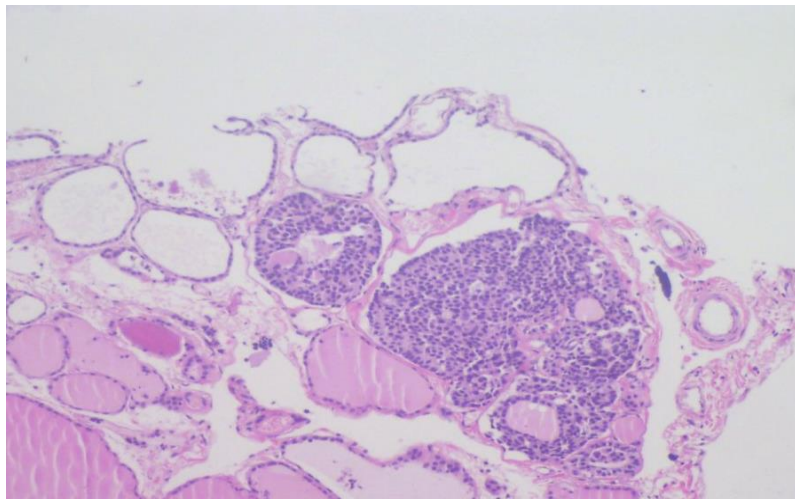
Resim 17. Papiller patern (H&E, x200)



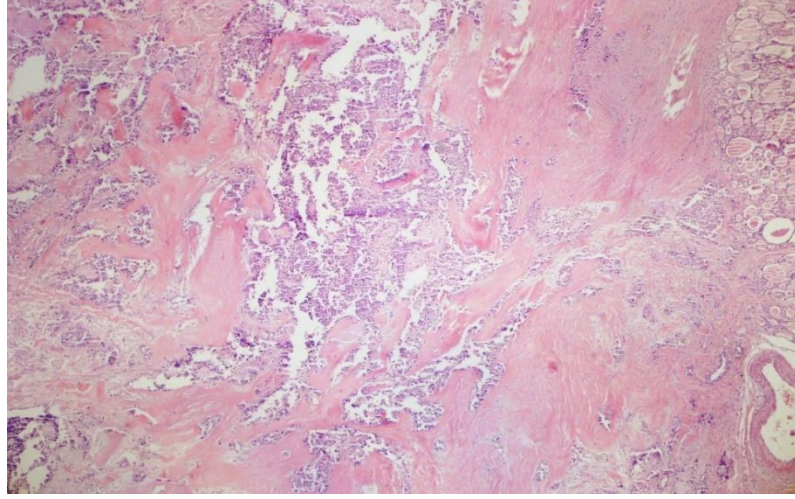
Resim 18. Paraganglioma benzeri patern (H&E, x40)



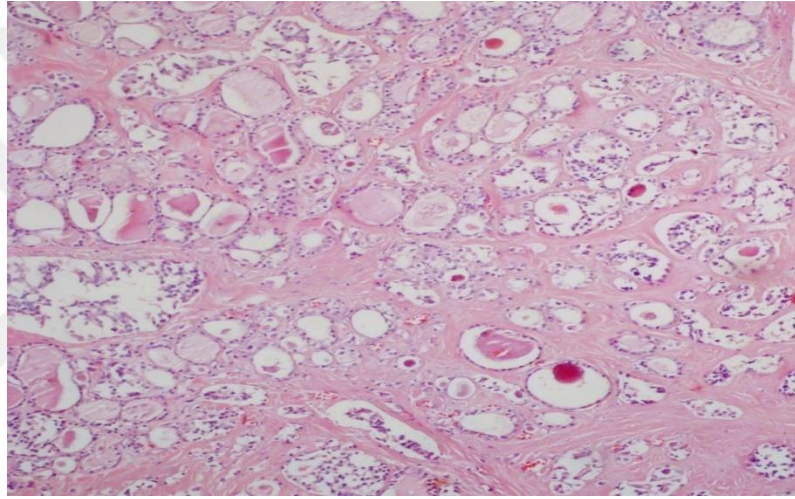
Resim 19. Psödopapiller patern (H&E, x40)



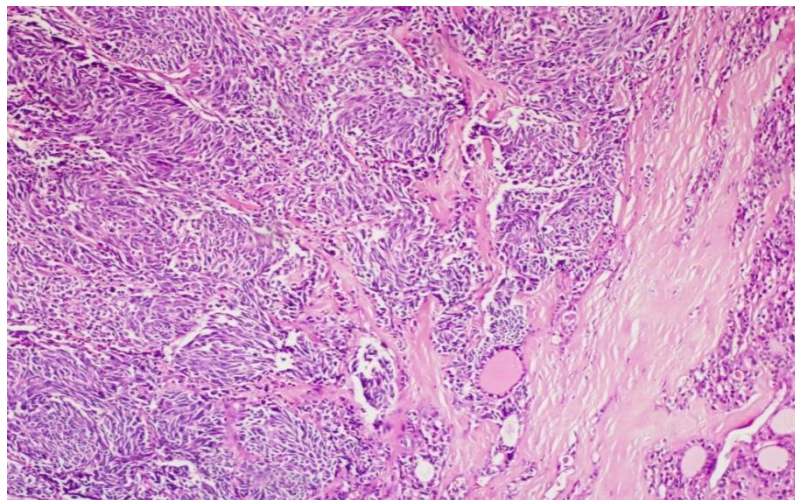
Resim 20. CHH odağı (H&E, x100)



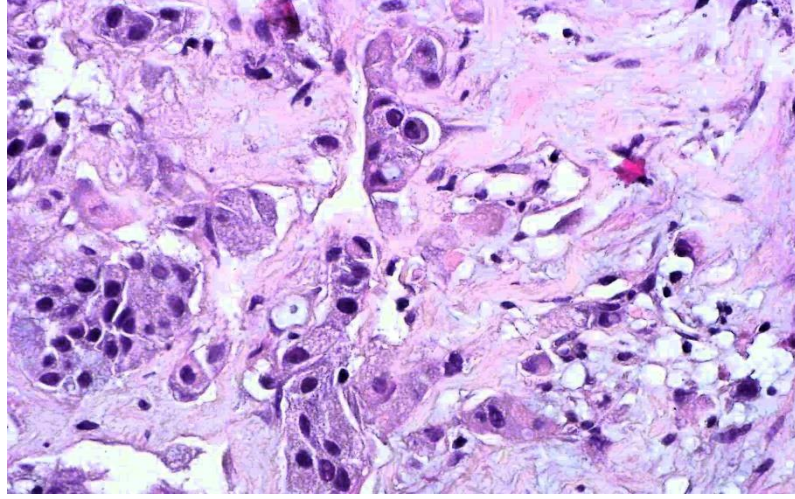
Resim 21. Desmoplazi, kalın fibröz septa şeklinde (H&E, x40)



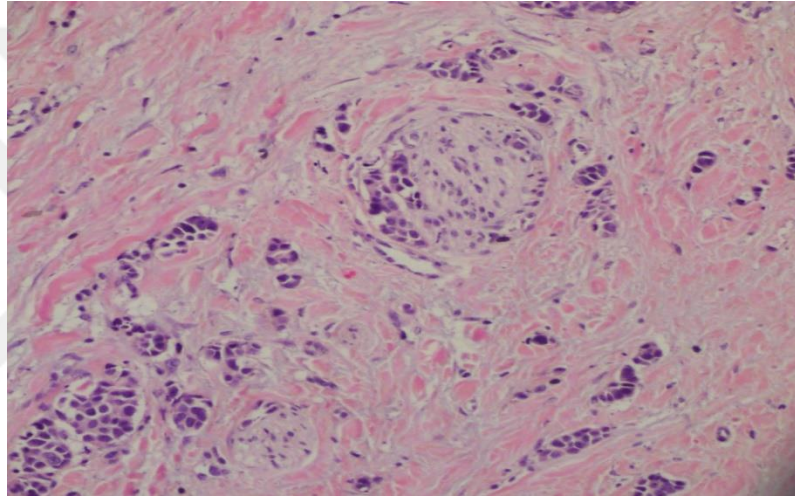
Resim 22. Desmoplazi, ince fibröz septa şeklinde (H&E, x100)



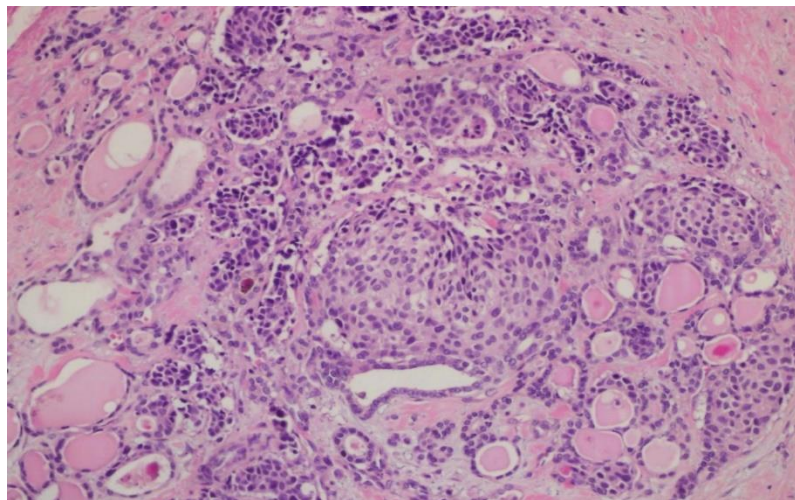
Resim 23. Desmoplazi, kalın ve ince dallanan fibröz septa şeklinde (H&E, x100)



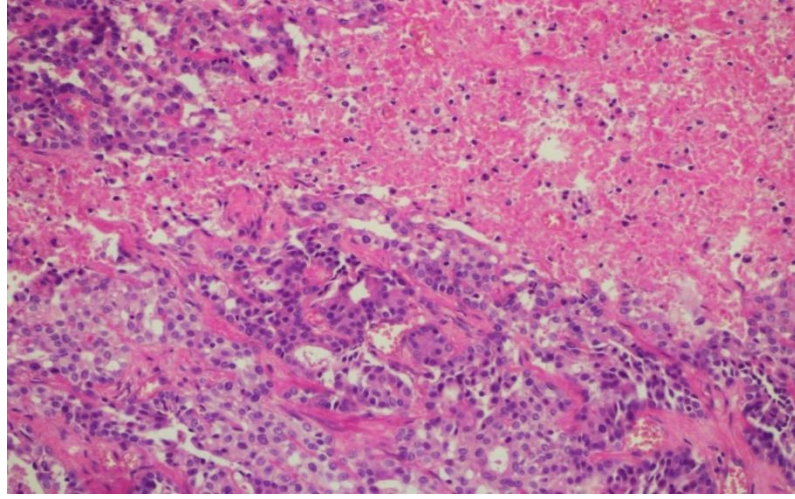
Resim 24. Desmoplazi, ampikrin paternli t   rde stromal reaksiyon   eklinde (H&E, x400)



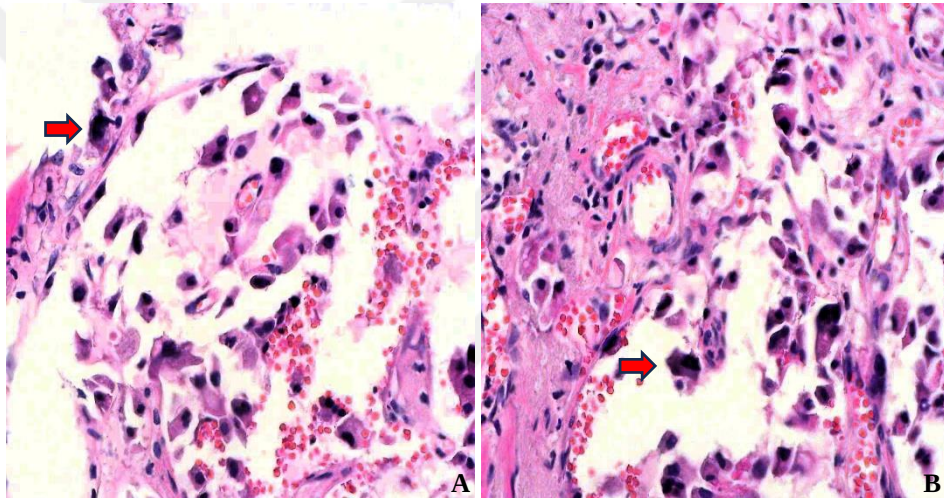
Resim 25. PNI (H&E, x200)



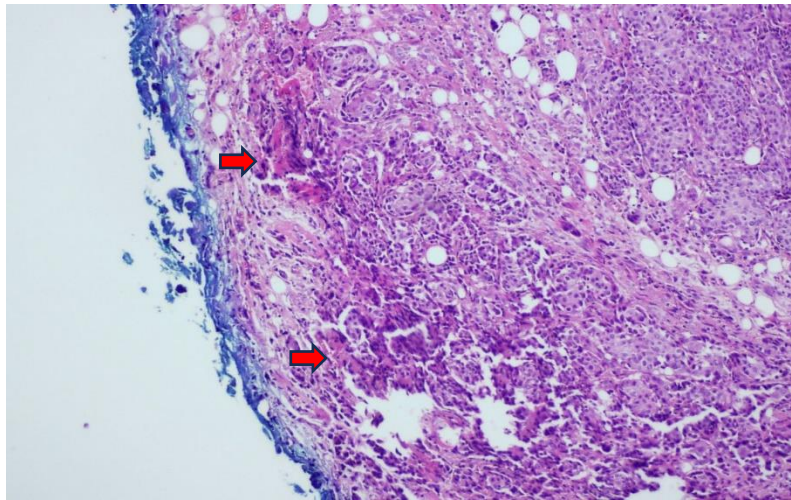
Resim 26. Entrape tiroid follik  lleri (H&E, x200)



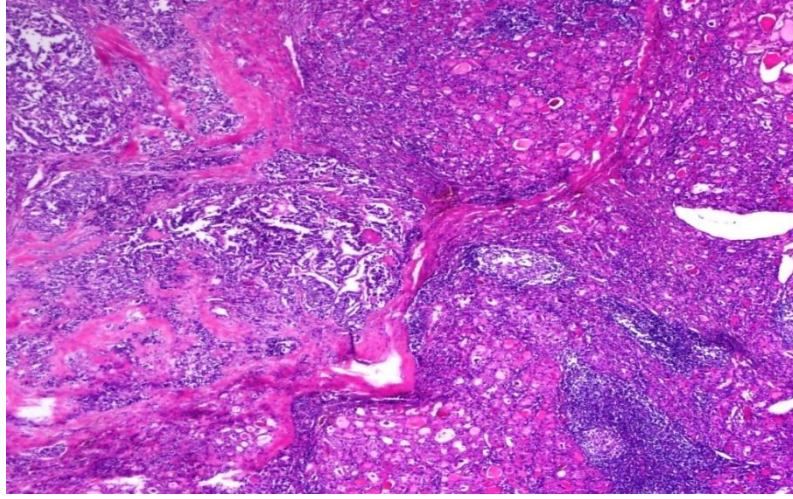
Resim 27. Tümör nekrozu (H&E, x200)



Resim 28. Tripolar (A) ve tetrapolar (B) atipik mitoz örnekleri (oklar atipik mitozları göstermektedir)(H&E, x400)

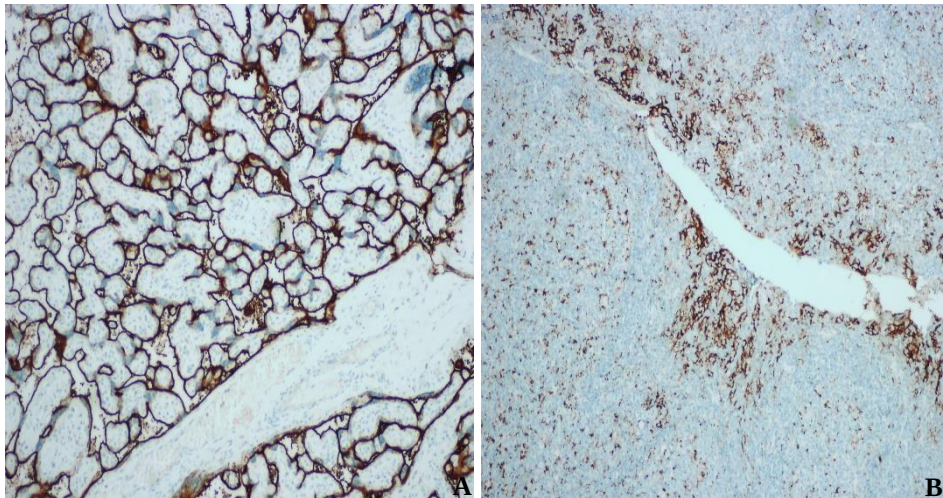


Resim 29. Çizgili kası invaze edip aşarak yağ dokuya ve çevredeki boyalı cerrahi sınıra ulaşan tümör, PMYDİ örneği (oklar çizgili kasları göstermektedir)(H&E, x100)

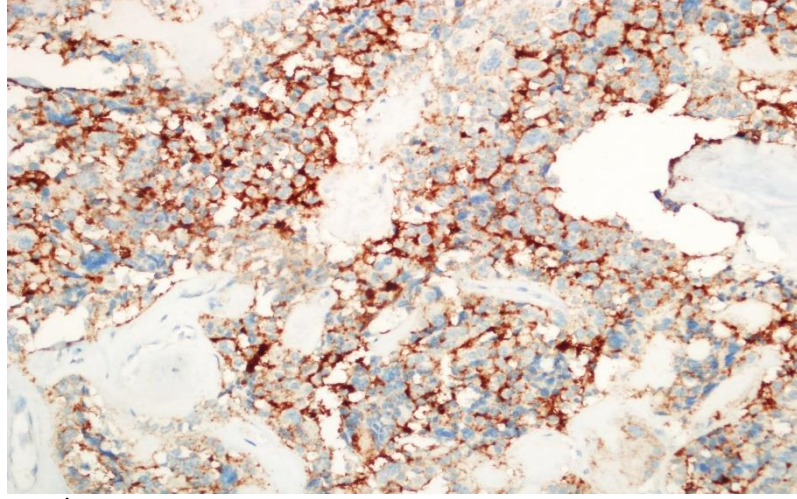


Resim 30. Tümöre komşu tiroide Hashimoto tiroiditi (H&E, x100)

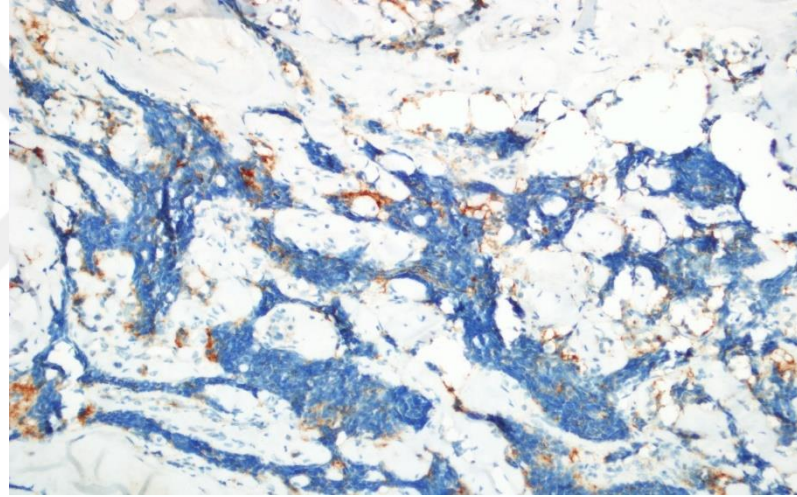
PD-L1 Dako 22C3 klonu ile çalışıldığından, bu klon için önerilen skorlama yöntemleri olan TPS ve CPS hesaplandı. Hesaplama yapılırken tümör genelinde homojen bir ekspresyon var ise skorlar, genelin ortalamasını yansıtır şekilde hesaplandı. Ekspresyon heterojen nitelikte ise toplam alan dörde ayrılıp her bir alan için ayrı skorlama yapıldıktan sonra bu skorların ortalaması alındı. Kabul edilen PD-L1 ekspresyon kriteri; tümör hücreleri için herhangi bir kuvvette, granüler ve/veya lineer paternde, komplet ve/veya inkomplet membranöz boyanma ve immün hücreler için de herhangi bir kuvvette, granüler ve/veya lineer paternde, membranöz ve sitoplazmik boyanma olarak kabul edildi. CPS hesaplanırken TIL, tümöre 0.5 mm'den yakın görünümde olan lenfosit ve makrofajlar olarak kabul edildi. Her bir olgu; TPS $\geq$ %1 ve/veya CPS $\geq$ 1 olduğu zaman PD-L1 pozitif kabul edildi.



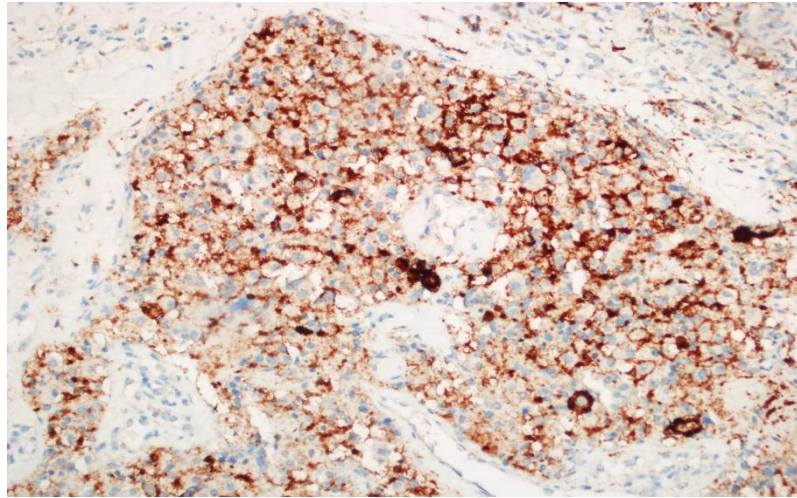
Resim 31. PD-L1 İHK boyası için seçilen kontrol dokuları: plasenta (A) ve tonsil (B) (İHK, x100)



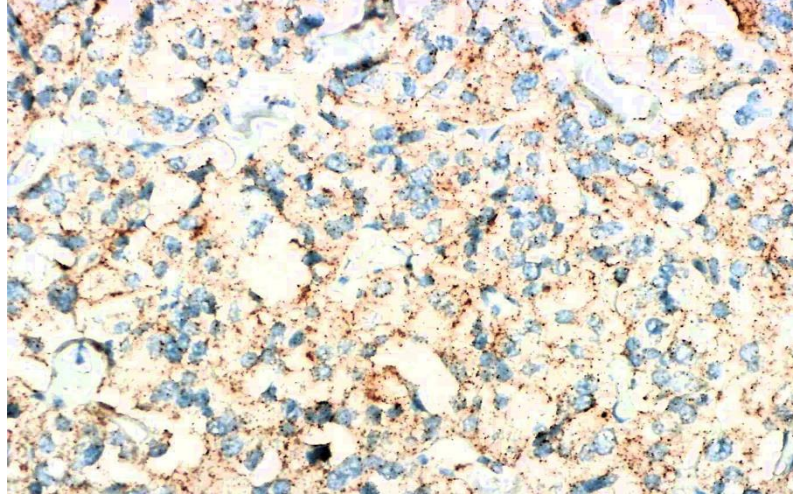
Resim 32. PD-L1 İHK: TPS %40 olan, pozitif bir olgu. Tümör hücrelerinde komplet ve inkomplet, çoğunluğu kuvvetli, lineer, membranöz boyanma paterni mevcuttur. TİL’de ekspresyon saptanmamıştır (İHK, x200)



Resim 33. PD-L1 İHK: CPS 8 olan, pozitif bir olgu. Tümör hücrelerinde herhangi bir ekspresyon mevcut değildir ancak TİL’de ekspresyon saptanmıştır (İHK, x200)



Resim 34. PD-L1 İHK: TPS ve CPS pozitif olan bir olgu. Tümör hücrelerinde komplet ve inkomplet, çoğunluğu kuvvetli, lineer, membranöz boyanma paterni mevcuttur. Resmin sağ üst köşesinde ve merkezinde TİL’de ekspresyon olduğu görülmektedir (İHK, x200)



Resim 35. PD-L1 İHK: Yaygın olarak boyanmış gibi gözükse de ancak tümör hücrelerinde granüler, noktasal tarzda sitoplazmik boyanma olduğundan pozitif kabul edilmeyen bir olgu (İHK, x400)

Klinikopatolojik parametreler olarak pre ve postoperatif dönemde, MTK için anlamlı olabilecek paratiroid hormon (PTH), CEA, kalsitonin gibi biyobelirteçlerin serum seviyesi hastane veri tabanı kullanılarak kaydedildi. Tıbbi genetik birimine başvuran hastaların, mutasyon analizi sonuçları tıbbi genetik hekimi tarafından yazılı ve imzalı bir şekilde tarafımıza bildirildi. Olgulara ait sağkalım bilgisi, hastanenin izni ve bilgisi dahilinde veri tabanı sistemi içerisinde ulaşılan “kimlik paylaşım sistemi” ile kontrol edildi.

Değerlendirmede uygulanan cerrahinin türü, preoperatif kalsiyum değeri, preoperatif kalsitonin değeri, preoperatif CEA değeri, preoperatif PTH değeri, postoperatif kalsitonin değeri/BcR, BcR’ye kadar geçen süre, hastalık nüksü ve nüksü belirlemek için kullanılan yöntem, uzak metastaz durumu, paratiroid ve adrenal glandlarda neoplazi varlığı, genetik mutasyon analizi sonuçları, “medüller tiroid karsinomu” tanısı alma tarihi, sağkalım açısından ölüm tarihleri, takip süreleri kaydedildi.

3.6. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait demografik ve klinik bilgiler, takip ve görüntüleme bulguları hastane veri tabanından elde edildi. Olgulara ait sağkalım bilgisi, hastanenin izni ve bilgisi dahilinde veri tabanı sistemi içerisinde ulaşılan “kimlik paylaşım sistemi” ile kontrol edildi. Tıbbi genetik birimine başvurmuş hastaların genetik mutasyon analizi sonuçları, tıbbi genetik hekimi tarafından imzalı

ve yazılı bir şekilde tarafımıza bildirildi. Olgulara uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri hakkında bilgi, endokrin cerrahisi üzerine uzmanlaşmış bir genel cerrahi hekimi tarafından tarafımıza bildirildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) ve MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) istatistik paket programlarında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama ve standart sapma olarak verildi. Parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği “Levene” testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise “Shapiro-Wilk” testi ile bakıldı. İki grubun karşılaştırılmasında verilerin normal dağılması durumunda independent samples t test, verilerin normal dağılmaması halinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla kategorili değişkenler için verilerin normal dağılması durumunda one-way analysis of variance (ANOVA), verilerin normal dağılmaması halinde ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Varyans analizi sonucu önemli bulunduğunda Dunn-Bonferroni testi, çoklu karşılaştırma testi olarak kullanıldı. Sağkalım tahmini, Kaplan-Meier tahmin edicisi kullanılarak hesaplandı. PD-L1 değişkeninin gruplara göre sağkalım zamanları ile karşılaştırılması Log Rank, Breslow ve Tarone-Ware testleri kullanılarak yapıldı. MTK vakalarının histolojik derece grubuna göre öngörme performansları, Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson chi-square ve Fisher's exact testleri ile değerlendirildi. Hücrelerdeki frekans değerlerinin 5'ten küçük olması durumunda Fisher's exact testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırma Takvimi

Tablo 6. Araştırma takvimi-İş akış özeti

İş Paketi Tanımı	AYLAR											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Seçilen parafin doku bloklarına PD-L1 İHK boyası uygulanması	X											

PD-L1 İHK boyası ile boyanan lamların değerlendirilmesi	X	X										
PD-L1 sonuçları ile diğer parametrelerin ilişkilendirilmesi ve istatistiki verilerin elde edilmesi	X	X	X	X								
Verilerin ve sonuçların uzmanlık tezi kapsamında sunulması	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

3.9. Etik İzinler

Çalışma için, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021-GOKAE-0133 başvuru numaralı etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik, Klinikopatolojik ve Genetik Özellikler

Çalışmaya alınan 85 olgunun 33'ü (%38.8) erkek, 52'si (%61.2) kadındır. Hastaların tanı alma yaşı 17 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 48'dir. Tümör olguların 38'inde (%45) sağ tiroid, 15'inde sağ ve sol tiroid (%18), 26'sında (%31) sol tiroid, 1'inde (%1) istmus yerleşimlidir. Üç olguda (%3) MTK servikal kitle şeklinde ortaya çıkmıştır. Multifokal tümör yerleşimi vakaların 20 tanesinde (%24) mevcuttur. Tümörlerin çapı 0.2 cm ile 8 cm arasında değişmekte olup ortalama çap 2.6 cm'dir. Tümör sınırları 54 olguda (%64) infiltratif, 31 olguda (%36) düzgün sınırlıdır.

Olgulardan 72 tanesine (%85) total tiroidektomi (tamamlayıcı tiroidektomileri de içerecek şekilde) uygulanmış olup 61'inde tiroidektomiye ek olarak lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır. Lenf nodu disseksiyonu uygulanan vakaların 32'sinde (%52.5) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı, 1 ile 58 arasında değişmekte olup ortalama değer 7'dir.

Cerrahi ve demografik özellikler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablolarda değerlendirilemeyen ve/veya bilgisine ulaşılamayan veriler ayrıca belirtilmiş olup sıklık "N" veya ortalama istatistikleri, eksik olmayan değerler üzerinden analiz edilmiştir.

Tablo 7. Olguların demografik ve cerrahi özellikleri

Özellik	Değerlendirilemeyen/Bilgisine Ulaşılamayan (Sayı)	Sıklık N (%) veya ortalama
Cinsiyet		
Erkek	-	33 (%38.82)
Kadın	-	52 (%61.18)
Yaş	-	48.06±13.37
Tümör Lokalizasyonu		
Servikal kitle	-	3 (%3.6)
Sağ tiroid	-	38 (%45.8)
Sağ ve sol tiroid	2	15 (%18.1)
Sol tiroid	-	26 (%31.3)
İstmus	-	1 (%1.2)
Tümör Çapı	-	2.58±1.89
Odak Sayısı		
Multifokal	-	20 (%23.53)
Unifokal	-	65 (%76.47)
Tümör Sınırları		
İnfiltratif	-	54 (%63.53)
Düzenli sınırlı	-	31 (%36.47)

Uygulanan Cerrahi Yöntem Total tiroidektomi Tamamlayıcı tiroidektomi Debulking Servikal kitle eksizyonu Larinjektomi esnasında total tiroidektomi İnsizyonel biyopsi	5	57 (%71.25) 15 (%18.75) 3 (%3.75) 2 (%2.5) 1 (%1.25) 2 (%2.5)
Lenf Nodu Disseksiyonu Var Yok	1	61 (%72.62) 23(%27.38)
Uygulanan Lenf Nodu Disseksiyon Çeşitleri Santral lenf nodu Sağ lateral servikal zincir Sol lateral servikal zincir Sağ ve sol lateral servikal zincir, santral lenf nodu, suprahoid zincir Sağ ve sol lateral servikal zincir, santral lenf nodu Pretrakeal lenf nodu Sol lateral servikal zincir, santral lenf nodu, mediastinel lenf nodu	24	3 (%4.92) 10 (%16.4) 8 (%13.11) 3 (%4.92) 1 (%1.64) 34 (%55.74) 1 (%1.64) 1 (%1.64)
Metastaz Gösteren Lenf Nodu Sayısı	24	6.84±12.81
Dissekte Edilen Lenf Nodu Sayısı	24	30.84±29.12
Nodal Metastaz Var Yok	24	32 (%52.46) 29 (%47.54)

N, eksik olmayan değerlerin sayısıdır. %: Yüzde değer, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Klinikopatolojik verilere dayanarak yapılan anatomik tümör evrelemesinde olguların 29'u (%35.4) evre I, 15'i evre II (%18.3), 5'i evre III (%6.1), 16'sı evre IVA (%19.5), 2'si evre IVB (%2.4) ve 15'i (%18.3) evre IVC'dir. Üç olguda lenf nodu eksizyonu ve uzak metastaz durumu bilinmediğinden evreleme yapılamadı.

Olguların preoperatif kalsiyum, kalsitonin, CEA ve PTH değerlerinin belirlenen referans aralıklarına göre durumu Tablo 8'de özetlenmiştir. Olguların 63 tanesinde postoperatif dönemde serum kalsitonin kontrolü yapılmıştır. Bu kontroller değerlendirildiğinde 28 olguda (%44.4) BcR geliştiği görülmüştür. BcR, ortalama 8. ayda ortaya çıkmaktadır.

Takip süresi boyunca 17 olguda (%20.9) hastalık nüksü meydana gelmiştir. Nüks tanısı 10 vaka için İİAB yöntemiyle sitopatolojik olarak, 7 vaka içinse görüntüleme yöntemleriyle verilmiştir. Uzak metastaz 15 olguda (%18.3) mevcuttur.

Hastaların 45 tanesi (%55.6) tıbbi genetik birimine başvurmuştur. On beş olguda MEN2A sendromu lehine çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Bir olguya Turner sendromu tanısı verilmiştir. Genetik mutasyon analizi sonuçlarına ait detaylar Tablo 8’de özetlenmiştir. Dört olguda MTK’ya eşlik eden paratiroid adenomu mevcuttur. Feokromositoma 8 hastada, sürrenal adenom ise 2 hastada primer tiroid malignitesine ek olarak bulunmaktadır.

Hastaların 16’sı (%18.8) kaybedilmiş olup 69’u (%81.2) sağdır. En kısa sağkalım ve takip süresi 1 aydır. En uzun sağkalım ve takip süresi ise 151 aydır. Medyan takip süresi 54 ay iken medyan sağkalım süresi 37 aydır.

Tablo 8. Olguların klinikopatolojik ve genetik özellikleri

Özellik	Değerlendirilemeyen/Bilgisine Ulaşılamayan (Sayı)	Sıklık N (%) veya ortalama
Preoperatif Kalsiyum Normal Yüksek Düşük	8	63 (%81.82) 5 (%6.49) 9 (%11.69)
Preoperatif Kalsitonin Normal Yüksek	27	15 (%25.86) 43 (%74.14)
Preoperatif CEA Normal Yüksek	29	19 (%33.93) 37 (%66.07)
Preoperatif PTH Normal Yüksek Düşük	29	32 (%57.14) 18 (%32.14) 6 (%10.71)
Postoperatif Yüksek Kalsitonin/BcR Var Yok	22	28 (%44.44) 35 (%55.56)
BcR’ye Kadar Geçen Zaman (Ay)	BcR geliştiren 28 olgu için	7.57±13.71
Nüks Var Yok	4	17 (%20.99) 64 (%79.01)
Nüks Belirleme Yöntemi İİAB Görüntüleme	Nüksü olan 17 olgu için <z	10 (%58.82) 7 (%41.18)

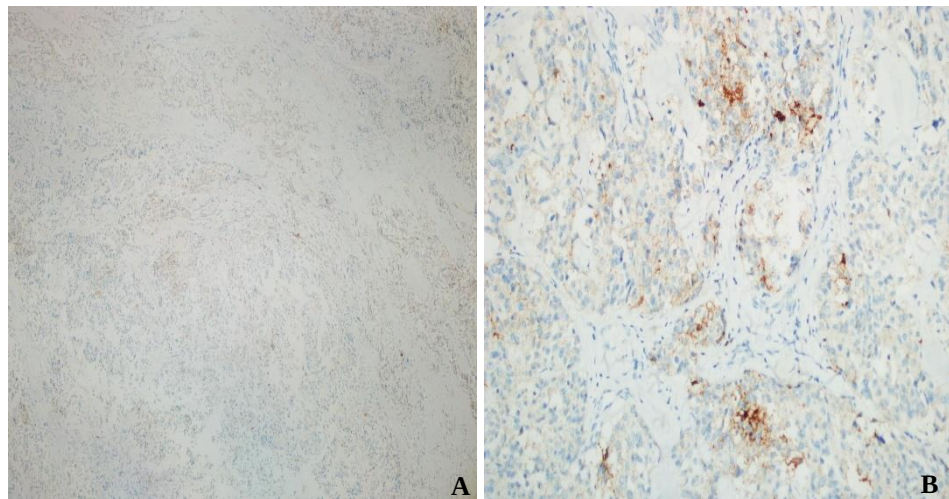
Evre I II III IVA IVB IVC	3	29 (%35.37) 15 (%18.29) 5 (%6.1) 16 (%19.51) 2 (%2.44) 15 (%18.29)
Paratiroid Glandlar Özellik yok Adenom	5	76 (%95) 4 (%5)
Adrenal Glandlar Özellik yok Adenom ve metastaz Feokromositoma Feokromositoma ve metastaz	5	70 (%87.5) 2 (%2.5) 7 (%8.75) 1 (%1.25)
Uzak Metastaz Var Yok	3	15 (%18.29) 67 (%81.71)
Uzak Metastaz Odakları Vertebra Kosta Karaciğer Orofarenks Özofagus Akciğer Omentum Perirenal yağ doku Adrenal gland Meme Dalak Kalvarium Beyin	-	6 olguda 2 olguda 9 olguda 1 olguda 2 olguda 6 olguda 1 olguda 1 olguda 2 olguda 1 olguda 1 olguda 1 olguda 1 olguda
Tıbbi Genetik Birimine Başvuru Var Yok	4	45 (%55.56) 36 (%44.44)
Genetik Mutasyon Analizi Sonuçları Sonuç bilinmiyor Mutasyon yok Turner sendromu MEN2A: • Ekzon 11 c.1900T>C p.Cys634Arg (rs75076352) Heterozigot Class 1 • Ekzon 14 c.2410G>A	Başvuru yapan 45 hastanın sonuçları	1 (%2.22) 28 (%62.22) 1 (%2.22) 10 (%22.22) 3 (%6.67) 1 (%2.22)

p.V804M (rs79658334) Heterozigot Class 1 • Ekzon 10 c.1853G>C p.Cys618Ser (rs79781594) Heterozigot Class 1 • RET geni L769L, S904S polimorfizmleri		1 (%2.22)
Sağkalım		
Sağ	-	69 (%81.2)
Kaybedilen		16 (%18.8)
Sağkalım (Ay)	-	36.74±46.9
Takip Süresi (Ay)	-	54.83±53.14

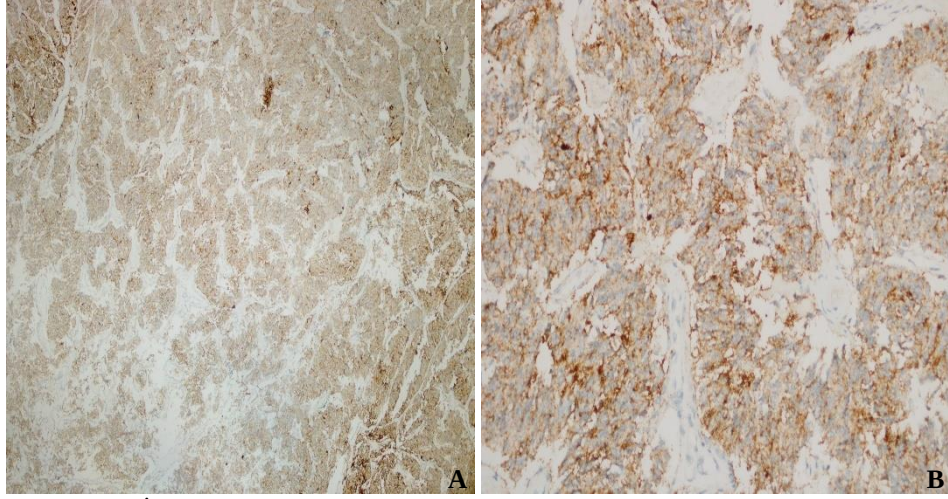
N, eksik olmayan değerlerin sayısıdır. %: Yüzde değer, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Histopatolojik Özellikler

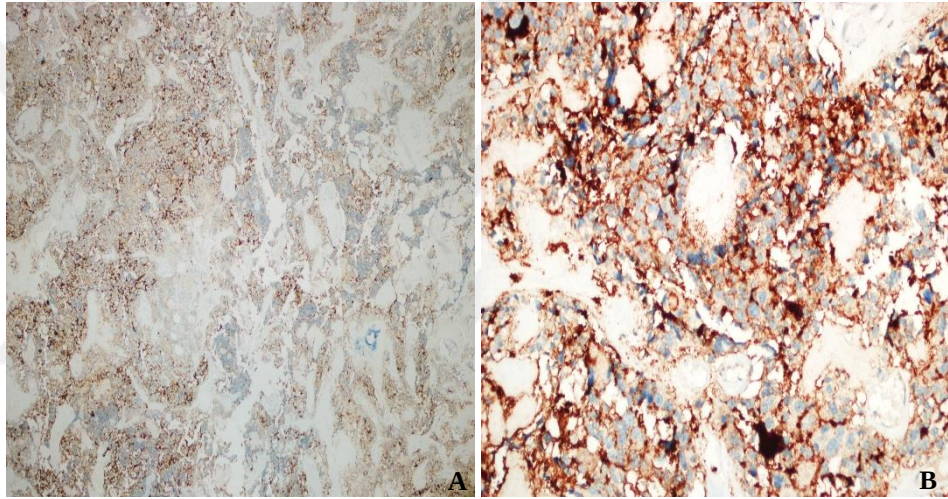
Olgulara tanı koymak veya tanıyı desteklemek amaçlı uygulanan çeşitli İHK boyaların özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir. PD-L1 İHK boyası 52 vakaya uygulandı. Uygulama yapılan grupta 11 vaka (%21.2) pozitif, 41 vaka (%78.8) negatif boyanma özelliği gösterir şekilde değerlendirildi. Pozitif vakalarda TPS, %2 (Resim 36) ile %90 (Resim 37) arasında değişmekte olup ortalama değer %14; CPS ise 2 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama değer 19 (Resim 38) olarak bulundu.



Resim 36. PD-L1 İHK: TPS %2 olan, pozitif bir olgu. Tümörün genelinde PD-L1 ekspresyonu heterojen özelliktedir (A) (İHK, x40). Ekspresyon gösteren alanlarda tümör hücrelerinde seyrek granüler, membranöz ve inkomplet boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)

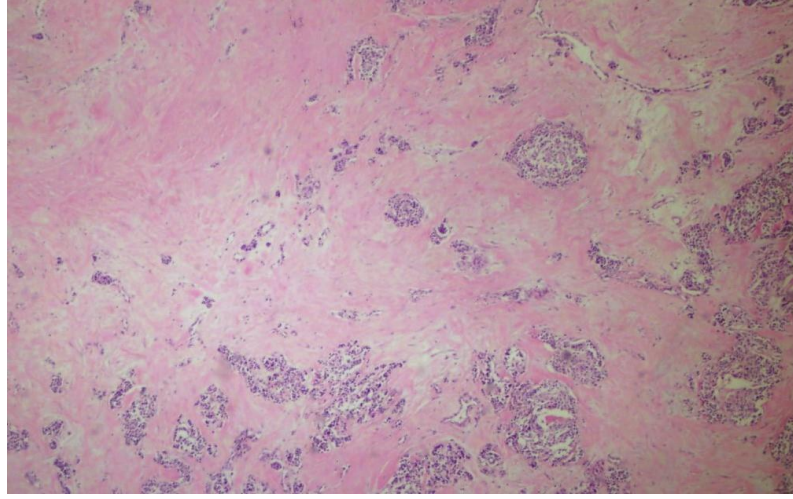


Resim 37. PD-L1 İHK: TPS %90 olan, pozitif bir olgu. Tümörün geneli diffüz bir şekilde PD-L1 ekspresyonu göstermektedir (A) (İHK, x40). Tümör hücrelerinde diffüz kuvvetli, granüler, membranöz ve komplet boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)



Resim 38. PD-L1 İHK: CPS 50 olan, pozitif bir olgu. Tümörün bir kısmı ve TİL heterojen bir şekilde PD-L1 ekspresyonu göstermektedir (A) (İHK, x40). Tümör hücrelerinde kuvvetli, granüler, membranöz ve inkomplet boyanma ve TİL'de sitoplazmik granüler boyanma izlenmiştir (B) (İHK, x200)

Amiloid varlığını tespit etmek için 58 olguda Kongo kırmızısı, 40 olguda Kristal viyole boyası uygulandı. Boyama sonuçları ile 67 olguda (%81.7) amiloid varlığı saptandı (Resim 39). Kurumumuza konsülte edilmiş olan 3 olguda ise tarafımıza gönderilen tümörü temsil eden lamlarda amiloid saptanmamış olup tümörün tamamı incelenemediğinden amiloid varlığı veya yokluğu hakkında yorum yapılamadı.



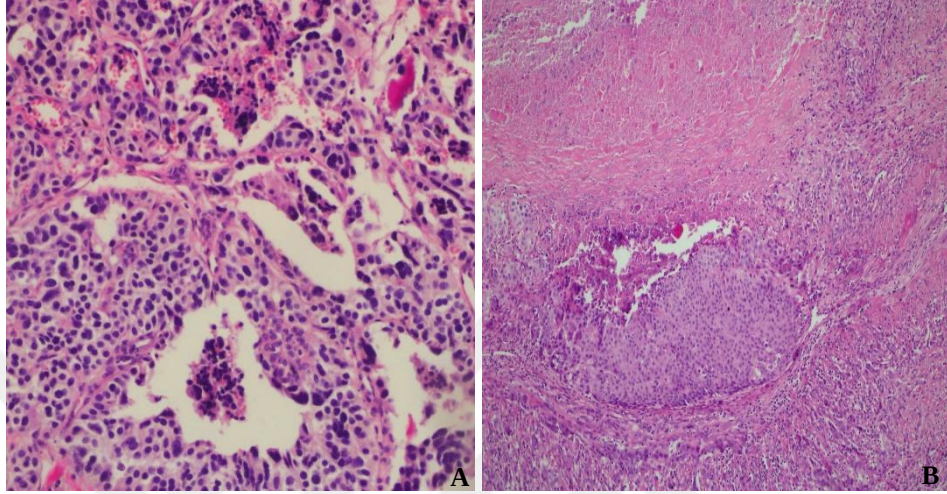
Resim 39. Yoğun amiloid stroma içerisinde sıkışmış gibi gözükten tümör hücreleri (H&E, x100)

Tümör 54 vakada tek hücre tipinden oluşmaktaydı. Bu grupta 23 vakada iğsi (%30.3), 21 vakada plazmasitoid (%27.6), 3 vakada sarkomatoid (%3.95), 3 vakada onkositik (%3.95), 2 vakada küboidal (%2.6) ve 2 vakada berrak hücreli (%2.6) morfoloji izlendi. MTK paternleri değerlendirildiğinde olguların çoğunluğunda (%56.2) belirli bir patern olmadığı izlendi. En sık rastlanan patern soliddi (8 vaka, %10.96). Tümör bir olguda 3 (anjiyomatöz, küçük hücreli, mikropapiller), ikinci bir olguda ise 2 (psödopapiller, solid) paternden oluşmaktaydı. Tümöre, 29 vakada CHH (%39.7) eşlik etmekteydi. Olguların 16'sında tümörün en büyük çapı “mikrokarsinom” tanısına uyacak şekilde 1 cm'den küçüktü. Bu olgularda tümör çapı 0.2 cm ile 0.9 cm arasında değişmekteydi. Yedi vakada ise daha büyük boyutlardaki dominant bir tümöre, mikrokarsinom odağı eşlik etmekteydi.

Desmoplazi olguların 48'inde var (%66.7), 24'ünde (%33.3) yok olarak değerlendirildi. Desmoplazi olan olgulara tiplendirme yapıldığında 33 olgu kalın fibröz septa gösteren (%45.8), 8 olgu kalın ve ince dallanan fibröz septa gösteren (%11.1), 5 olgu ince fibröz septa gösteren (%6.9) ve 2 olgu sadece stromal reaksiyon gösteren (%2.8) alt grupta yer aldı. Tümörün içerisinde normal tiroide ait entrape tiroid follikülleri 42 (%60) olguda görüldü. LVİ açısından 81 olgu histopatolojik olarak incelenebilmiş olup 44'ünde (%54.3) varlığı görüldü. Lenf nodu metastazı gösteren 32 olgunun 23'ünde (%71.9) perinodal infiltrasyon mevcuttu. PNİ 14 olguda (%19.4) gözlemlendi. PMYDİ 26 vakada (%30.9) saptandı.

Derecelendirme yapmak adına, 72 vakada nekroz değerlendirme ve mitoz sayımı için uygun tümör kesitleri mevcuttu. Vakaların 14'ünde (%16.9) nekroz

saptandı (Resim 40). Nekroz varlığı nedeni ile yüksek dereceli MTK kabul edilen 2 olguda ayrıca mitoz sayısı da ≥ 5 idi. Üç vaka nekroz içermemekte olup mitoz sayılarının yüksek olması nedeni ile yüksek dereceli MTK kabul edildi. Toplamda 17 vaka (%23.6) yüksek dereceli, 55 vaka (%76.4) ise düşük dereceli MTK olarak kabul edildi.



Resim 40. Tek hücre tümör nekrozu/Komedonekroz gösteren bir olgu (A). Geniş alanlarda coğrafik nekroz içeren tümör (B) (H&E, x200)

Tablolarda değerlendirilemeyen ve/veya bilgisine ulaşılamayan veriler ayrıca belirtilmiş olup sıklık “N” veya ortalama istatistikleri, eksik olmayan değerler üzerinden analiz edilmiştir.

Tablo 9. Olguların histopatolojik özellikleri

Özellik	Değerlendirilemeyen/Bilgisine Ulaşılamayan (Sayı)	Sıklık N (%) veya ortalama
mCEA Negatif Pozitif	9	2 (%2.63) 74 (%97.37)
Kalsitonin Negatif Pozitif	2	1 (%1.2) 82 (%98.8)
Tiroglobülin Negatif Pozitif	14	69 (%97.18) 2 (%2.82)
Kromogranin Negatif Pozitif	25	3 (%5) 57 (%95)
Sinaptofizin Negatif Pozitif	32	4 (%7.55) 49 (%92.45)
PD-L1 Negatif	33	41 (%78.8)

Pozitif		11 (%21.2)
PD-L1 TPS (%)	PD-L1 pozitif 11 olgu için	14.27±27.56
PD-L1 CPS	PD-L1 pozitif 11 olgu için	19.27±27.07
Kongo Kırmızısı Uygulandı Uygulanmadı	20	58 (%89.23) 7 (%10.77)
Kristal Viyole Uygulandı Uygulanmadı	38	40 (%85.11) 7 (%14.89)
Amiloid Var Yok	3	67 (%81.71) 15 (%18.29)
C Hücreli Hiperplazi Var Yok	12	29 (%39.73) 44 (%60.27)
Patern Belirli bir patern yok Anjiyomatöz Anjiyomatöz, küçük hücreli, mikropapiller İnsular Küçük hücreli “Nested” Onkositik Papiller Paraganglioma benzeri Psödopapiller Psödopapiller, solid Psödorozetler oluşturan Solid	12	41 (%56.16) 3 (%4.11) 1 (%1.37) 1 (%1.37) 4 (%5.48) 3 (%4.11) 1 (%1.37) 4 (%5.48) 2 (%2.74) 2 (%2.74) 1 (%1.37) 2 (%2.74) 8 (%10.96)
Mikrokarsinom Var Yok	12	23 (%31.51) 50 (%68.49)
LVİ Var Yok	4	44 (%54.32) 37 (%45.68)
Perinodal İnfiltrasyon Var Yok	Lenf nodu metastazı olan 32 olgu için	23 (%71.9) 9 (%28.1)
PNİ Var Yok	13	14 (%19.44) 58 (%80.56)
Desmoplazi Var Yok	13	48 (%66.67) 24 (%33.33)
Desmoplazi Türü Desmoplazi olmadığından değerlendirilemez	13	24 (%33.33)

Kalın fibröz septa Kalın ve ince dallanan fibröz septa İnce fibröz septa Stromal reaksiyon		33 (%45.83) 8 (%11.11) 5 (%6.94) 2 (%2.78)
Entrape Tiroid Follikülleri Var Yok	15	42 (%60) 28 (%40)
Medüller Tiroid Karsinomu Derecesi Düşük Yüksek	13	55 (%76.39) 17 (%23.61)
Yüksek Dereceli Gruba Sokan Kriterler Nekroz Mitoz Nekroz ve mitoz	Yüksek dereceli olan 17 olgu için	12 (%70.59) 3 (%17.65) 2 (%11.76)
Mitoz Sayısı/2 mm²	Mitoz değerlendirilebilen 69 olgu için	1.71±1.54
Atipik Mitoz Var Yok	16	6 (%8.7) 63 (%91.3)
Nekroz Var Yok	2	14 (%16.87) 69 (%83.13)
PMYDİ Var Yok	1	26 (%30.95) 58 (%69.05)
Eşlik Eden Ek Histopatolojik Özellikler Fibrosis Folliküler nodüler hastalık Granülom Hipersellüler paratiroid dokusu İntratiroidal paratiroid dokusu İntratiroidal timik doku Kronik lenfositik tiroidit Osteoid formasyonu Papiller tiroid karsinomu Solid hücre kümeleri Timik kist Yabancı cisim doku reaksiyonu	-	3 olguda 13 olguda 1 olguda 15 olguda 6 olguda 2 olguda 30 olguda 1 olguda 22 olguda 4 olguda 1 olguda 5 olguda

N, eksik olmayan değerlerin sayısıdır. %: Yüzde değer, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.3. Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması

İstatistik tablolarında, parametrelere ait değerlendirilemeyen ve/veya bilgisine ulaşılamayan veriler istatistik dışı bırakılmış olup toplam sayılar, eksik olmayan verilerin sayısını belirtmektedir.

4.3.1. Medüller tiroid karsinomu derecesi

Nekroz ve mitoz kriterlerine göre yapılan MTK derecelendirmesi sonucu ortaya çıkan yüksek ve düşük dereceli gruplar ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Yüksek dereceli grupta ortalama tümör çapı 3.86 cm iken düşük dereceli grupta ortalama tümör çapı 2.24 cm'dir.

Tablo 10. MTK derecesi ile tümör boyutu ilişkisi

	MTK Derecesi		Test İstatistiği	p
	Yüksek	Düşük		
Boyut	3,86±2,07	2,24±1,73	-3,132	0,002 [†]

‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U testi

LVI, lenf nodunda metastaz, PNI, BcR, hastalık nüksü, uzak metastaz, tümörün paterni ve hastalık evresi ile MTK derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 11. MTK derecesi ile çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

		MTK Derecesi		Toplam	Test İstatistiği	p
		Yüksek	Düşük			
BcR	Yok	n	2	31	7,817	0,005 ⁿ
		%	18,2%	64,6%		
	Var	n	9	17		
		%	81,8%	35,4%		
Nüks	Yok	n	9	47	5,612	0,018 ^{&}
		%	60,0%	87,0%		
	Var	n	6	7		
		%	40,0%	13,0%		
Uzak Metastaz	Yok	n	10	50	9,128	0,003 ⁿ
		%	62,5%	92,6%		
	Var	n	6	4		
		%	37,5%	7,4%		
LVI	Yok	n	2	31	11,278	0,001 ⁿ
		%	6,1%	93,9%		
	Var	n	15	22		
		%	40,5%	59,5%		
Lenf Nodu Metastazi	Yok	n	1	24	7,578	0,006 ^{&}
		%	4,0%	96,0%		
	Var	n	9	17		
		%	34,6%	65,4%		

PNİ	Yok	n	10	45	55	6,085	0,014^{&}
		%	18,2%	81,8%	79,7%		
	Var	n	7	7	14		
		%	50,0%	50,0%	20,3%		
Evre	I	n	2	23	25	11,602	0,041^η
		%	12,5%	42,6%	35,7%		
	II	n	3	12	15		
		%	18,8%	22,2%	21,4%		
	III	n	1	4	5		
		%	6,3%	7,4%	7,1%		
	IVA	n	4	10	14		
		%	25,0%	18,5%	20,0%		
	IVB	n	0	1	1		
		%	0,0%	1,9%	1,4%		
	IVC	n	6	4	10		
		%	37,5%	7,4%	14,3%		
Patern	Yok	n	6	34	40	21,644	0,042^η
		%	35,3%	64,2%	57,1%		
	Küçük hücreli	n	3	1	4		
		%	17,6%	1,9%	5,7%		
	Solid	n	3	5	8		
		%	17,6%	9,4%	11,4%		

&: Kikare analizi, η: Fisher exact test

Belirli bir tümör paterni izlenmeyen durumlarda MTK vakaları anlamlı bir şekilde düşük dereceli gruptadır. Küçük hücreli benzeri grupta ise yüksek dereceli vakalar, düşük dereceli vakaların 3 katı sayıdadır. Solid patern gösteren olgular, derecelendirme grupları arasında istatistiksel olarak fark göstermese de yüksek dereceli MTK olgularının %17.6'sını oluşturmaktadır. LVİ saptanmayan ve lenf nodu metastazı göstermeyen vakaların çoğunluğu (sırasıyla %93.9 ve %96) düşük dereceli MTK'dır. PNİ varlığı, MTK derece grupları arasında eşit dağılmaktadır ancak MTK derecesi düşük olan grupta belirgin bir şekilde az saptanmaktadır ($p<0.05$).

MTK derecesi düşük iken BcR gelişme riski de düşüktür. MTK derecesi yüksek grupta, BcR görülen vakalar görülmeyenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır. Hastalık nüksü gelişen olgularda MTK derece grupları arasında büyük bir dağılım farkı görülmemekle birlikte nüks gelişmeyen olguların %83.9'u düşük dereceli MTK'dır. Uzak metastazı olan vakaların %60'ı yüksek dereceli MTK grubundadır. Tümör evresi daha ileri olan hastalarda, MTK olgularının çoğunluğu yüksek derecelidir.

MTK derecesi ile mikrokarsinom durumu, tümör odak sayısı, tümör sınırları, tümörü oluşturan hücre morfolojisi, atipik mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

4.3.2. Lenfovasküler invazyon

Yapılan analizlerde LVİ ile MTK derecesi (Tablo 11), desmoplazi, uzak metastaz ve BcR arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Hastalık nüksü ile LVİ arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0.05$).

Tablo 12. LVİ ile çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

		LVİ		Toplam	Test İstatistiği	P
		Yok	Var			
BcR	Yok	n	24	10	16,360	0,001 ^{&}
		%	82,8%	31,3%		
	Var	n	5	22		
		%	17,2%	68,8%		
Nüks	Yok	n	31	31	3,213	0,073 [¶]
		%	88,6%	72,1%		
	Var	n	4	12		
		%	11,4%	27,9%		
Uzak Metastaz	Yok	n	34	31	6,714	0,010 [¶]
		%	94,4%	72,1%		
	Var	n	2	12		
		%	5,6%	27,9%		
Desmoplazi	Yok	n	19	5	13,455	0,001 ^{&}
		%	54,3%	13,5%		
	Var	n	16	32		
		%	45,7%	86,5%		
Desmoplazi Türü	Desmoplazi olmadığından değerlendirilemez	n	19	5	15,990	0,003 [¶]
		%	54,3%	13,5%		
	İnce fibröz septa	n	3	2		
		%	8,6%	5,4%		
	Kalın fibröz septa	n	11	22		
		%	31,4%	59,5%		
	Kalın ve ince dallanan fibröz septa	n	2	6		
		%	5,7%	16,2%		
	Stromal reaksiyon	n	0	2		
		%	0,0%	5,4%		

&: Kikare analizi, ¶: Fisher exact test

LVİ ve tümörü oluşturan hücre morfolojisi arasında korelasyon bulunmamıştır ($p=0.126$) ancak LVİ en sık plazmasitoid özellikler gösteren tümörlerde (%31.7) izlenmiştir. LVİ saptanmayan vakaların çoğunluğu (%93.9) düşük dereceli MTK'dır (Tablo 11). Desmoplazi görülen grupta LVİ saptanan olgular, LVİ saptanmayanların 2 katı sayıdadır. Desmoplazinin alt grupları ile de LVİ arasında korelasyon mevcuttur ($p<0.05$). LVİ, en sık kalın fibröz septa gösteren grupta izlenmektedir (%59.5).

LVİ varlığında BcR görülme olasılığı, LVİ olmayan gruba göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. Uzak metastazı olan olguların %91.6'sında LVİ izlenmektedir.

4.3.3. Lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı ile MTK derecesi ve desmoplazi arasında korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$). Lenf nodu metastazı göstermeyen vakaların çoğunluğu (%96) düşük dereceli MTK'dır (Tablo 11). Desmoplazi gösteren olgularda, lenf nodu metastazı yüksek oranlarda (%59) görülmektedir. Desmoplazinin kalın fibröz septa gösteren alt grubu, en sık (%70.8) lenf nodu metastazı izlenen gruptur.

Tablo 13. Lenf nodu metastazı ile desmoplazinin karşılaştırılması

		Lenf Nodu Metastazı		Toplam	Test İstatistiği	P
		Yok	Var			
Desmoplazi	Yok	n	12	4	4,987	0,026^{&}
		%	46,2%	16,7%		
	Var	n	14	20		
		%	53,8%	83,3%		
Desmoplazi Türü	Desmoplazi olmadığından değerlendirilemez	n	12	4	12,179	0,016^{&}
		%	46,2%	16,7%		
	İnce fibröz septa	n	4	0		
		%	15,4%	0,0%		
	Kalın fibröz septa	n	8	17		
		%	30,8%	70,8%		
	Kalın ve ince dallanan fibröz septa	n	2	2		
		%	7,7%	8,3%		
	Stromal reaksiyon	n	0	1		
		%	0,0%	4,2%		

&: Kikare analizi, [†]: Fisher exact test

Lenf nodu metastazı olan vakalar içerisinde perinodal infiltrasyon gösterenler (23 vaka) diğer parametrelerle kıyaslandığında, perinodal infiltrasyon varlığının BcR için risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 14. Perinodal infiltrasyon ve BcR ilişkisi

		Perinodal İnfiltrasyon		Toplam	Test İstatistiği	P
		Yok	Var			
BcR	Yok	n	3	1	9,003	0,003[†]
		%	60,0%	5,0%		
	Var	n	2	19		
		%	40,0%	95,0%		

&: Kikare analizi, [†]: Fisher exact test

Mikrokarsinom durumu, BcR'ye kadar geçen süre, tümör hücre morfolojisi ve tümörün paterni ile lenf nodu metastazı arasında korelasyon gösterilememiştir ($p>0.05$).

4.3.4. Perinöral invazyon

MTK derecesi ve PNİ arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (Tablo 11) ($p<0.05$). PNİ, MTK derecesi düşük olan grupta az saptanmaktadır ($p<0.05$).

BcR ve PNİ arasında da anlamlı ilişki ($p<0.05$) gösterilmiş olup BcR görülmeyen hastalarda sıklıkla (%90.9) PNİ de yoktur.

Tablo 15. PNİ durumunun BcR ile ilişkilendirilmesi

		PNİ		Toplam	Test İstatistiği	P
		Yok	Var			
		n	n			
BcR	Yok	30	3	33	5,243	0,022 [†]
		% 65,2%	27,3%	57,9%		
	Var	16	8	24		
		% 34,8%	72,7%	42,1%		

&: Kikare analizi, †: Fisher exact test

4.3.5. Desmoplazi

Tablo 12 ve 13'te desmoplazinin ve desmoplazi alt gruplarının, LVİ ve lenf nodu metastazı ile olan ilişkileri detaylandırılmıştır ($p<0.05$). Desmoplazi görülen grupta LVİ saptanan olgular, LVİ saptanmayanların 2 katı sayıdadır. Desmoplazinin alt grupları ile de LVİ arasında korelasyon mevcuttur ($p<0.05$). LVİ, en sık kalın fibröz septa gösteren grupta izlenmektedir (%59.5). Desmoplazi saptanan olgularda, lenf nodu metastazı yüksek oranlarda (%59) görülmektedir. Desmoplazinin kalın fibröz septa gösteren alt grubu, en sık (%70.8) lenf nodu metastazı izlenen gruptur.

Desmoplazi gösteren olgularda PMYDİ açısından gruplar arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte desmoplazi göstermeyen tüm tümörlerde PMYDİ de görülmemiştir ($p=0.001$). Desmoplazi ve BcR'ye kadar geçen süre arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 16. Desmoplazinin BcR'ye kadar geçen süre ve PMYDİ ile ilişkilendirilmesi

				Desmoplazi		Test İstatistiği	P	
				Yok	Var			
Biyokimyasal Nükse Kadar Geçen Zaman (Ay)				5±4,24	5,68±13,8	-1,148	0,251 [‡]	
‡: Bağımsız örneklerde t testi, [†] Mann-Whitney U testi								
				PMYDİ		Toplam	Test İstatistiği	P
				Yok	Var			
Desmoplazi	Yok	n	24	0	24	14,824	0,001 ^η	
		%	47,1%	0,0%	33,3%			
	Var	n	27	21	48			
		%	52,9%	100,0%	66,7%			

&: Kikare analizi, †: Fisher exact test

4.3.6. Biyokimyasal nüks

BcR, 28 olguda mevcuttur, ortalama 8. ayda ortaya çıkmaktadır (Tablo 8). Kalsitonin negatifliği gösteren vakada BcR de gelişmemiştir. Tümör odak sayısının, tümör paterninin, genetik mutasyonu var olan hastalarda CHH durumunun BcR üzerinde anlamlı etkisi bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 17. BcR ve çeşitli parametrelerin ilişkisi

			BcR		Toplam	Test İstatistiği	P
			Var	Yok			
Odak Sayısı	Unifokal	n	21	28	49	0,225	0,635*
		%	42,9%	57,1%	77,7%		
	Multifokal	n	7	7	14		
		%	50,0%	50,0%	22,3%		
Tümör Sınırları	İnfiltratif	n	22	16	38	7,016	0,008*
		%	57,9%	42,1%	60,3%		
	Düzgün sınırlı	n	6	19	25		
		%	24,0%	76,0%	39,7%		
Perinodal İnfiltrasyon	Var	n	19	1	20	9,003	0,003 [†]
		%	95,0%	5,0%	80,0%		
	Yok	n	2	3	5		
		%	40,0%	60,0%	20,0%		
CHH (Genetik mutasyon var iken)	Var	n	5	10	15	0,682	0,409*
		%	33,3%	66,7%	44,1%		
	Yok	n	9	10	19		
		%	47,4%	52,6%	55,9%		
PMYDİ	Var	n	16	1	17	24,364	0,001 [†]
		%	94,1%	5,9%	27,4%		
	Yok	n	11	34	45		
		%	24,4%	75,6%	72,6%		
Nüks	Yok	n	19	32	51	5,605	0,018 [†]
		%	67,9%	91,4%	81,0%		
	Var	n	9	3	12		
		%	32,1%	8,6%	19,0%		

*: Kikare analizi, [†]: Fisher exact test

BcR ile MTK derecesi (Tablo 11), LVİ (Tablo 12), PNİ (Tablo 15) ve perinodal infiltrasyon (Tablo 14) arasındaki ilişkiler daha önceki bölümlerde detaylandırılmıştır.

MTK derecesi düşük iken BcR gelişme riski de düşüktür. MTK derecesi yüksek grupta, BcR görülen vakalar görülmeyenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır. LVİ varlığında BcR görülme olasılığı, LVİ olmayan gruba göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. Perinodal infiltrasyon varlığının BcR gelişmesi için risk faktörü olduğu saptanmıştır. BcR görülmeyen hastalarda sıklıkla (%90.9) PNİ de yoktur.

Tümör sınırları infiltratif özellikte iken vakaların yarısından çoğunda (%57.9) BcR meydana gelmektedir. Tümör düzgün sınırlı iken BcR meydana gelmeyen

vakalar, BcR görülen vakaların neredeyse 3 katı sayıdadır. PMYDİ gösteren 17 vakanın 16'sında (%94.1) BcR gelişmiştir.

Hastalık nüksü görülen olguların %75'inde BcR de saptanmaktadır. BcR'ye kadar geçen süre; desmoplazi (Tablo 16), PMYDİ, preoperatif kalsitonin değeri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 18. BcR'ye kadar geçen sürenin ilişkilendirilmesi

	Biyokimyasal Nükse Kadar Geçen Zaman (Ay)		Test İstatistiği	P
	Yok	Var		
PMYDİ	4,82±6,42	8,13±16,57	-0,792	0,428 [†]
	Normal	Yüksek		
Preoperatif Kalsitonin	13,67±9,5	7,09±14,69	-1,872	0,078 [†]
	Yok	Var		
Desmoplazi	5±4,24	5,68±13,8	-1,148	0,251
	Yok	Var		
Lenf Nodu Disseksiyonu	1±0	8,36±14,33	-2,07	0,038[†]
	Yok	Var		
Uzak Metastaz	9,57±15,38	1,57±1,13	-2,273	0,023[†]

‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U testi

Tablo 18'deki verilere göre lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda BcR ortalama 8. ay civarı görülmekte iken lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hasta grubunda bu süre 1 aydır. Lenf nodu disseksiyonunun uygulanması, BcR'ye kadar geçen süreyi anlamlı bir şekilde uzatmaktadır ($p=0.038$). Uzak metastaz olmayan durumlarda, BcR saptanmasına kadar geçen süre yaklaşık 9.5 aydır. Uzak metastazı olan olgularda ise bu süre 1.5 ay civarındır. Uzak metastaz varlığı, BcR'ye kadar geçen süreyi kısaltmaktadır ($p=0.023$).

4.3.7. Nüks

Nüks ile LVİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup Tablo 12'de detaylı anlatılmıştır. Nüks ile MTK derecesi (Tablo 11), BcR (Tablo 17) arasındaki anlamlı ilişkilere önceki bölümlerde değinilmiştir. Nüks gelişmeyen olguların %83.9'u düşük dereceli MTK'dır. Hastalık nüksü görülen olguların %75'inde BcR de saptanmaktadır.

Tablo 19. Nüks ile çeşitli parametrelerin ilişkilendirilmesi

		Nüks		Toplam	Test İstatistiği	P
		Var	Yok			
		n	n	n		
Odak Sayısı	Unifokal	14	47	61	0,574	0,449 ^η
		% 23,0%	% 77,0%	% 75,3%		
	Multifokal	3	17	20		
		% 15,0%	% 85,0%	% 24,7%		

Tümör Sınırları	İnfiltratif	n	13	40	53	1,159	0,282 [¶]
		%	24,5%	75,5%	65,4%		
	Düzgün sınırlı	n	4	24	28		
		%	14,3%	85,7%	34,6%		
Perinodal İnfiltrasyon	Yok	n	4	6	10	0,082	0,775 [¶]
		%	40,0%	60,0%	30,3%		
	Var	n	8	15	23		
		%	34,8%	65,2%	69,7%		
Kalsitonin	Negatif	n	1	0	1	3,988	0,046[¶]
		%	100%	0,00%	1,3%		
	Pozitif	n	15	63	78		
		%	19,2%	80,8%	98,7%		
PNİ	Yok	n	7	48	55	2,091	0,148 [¶]
		%	12,7%	87,3%	79,7%		
	Var	n	4	10	14		
		%	28,6%	71,4%	20,3%		
PMYDİ	Yok	n	6	48	54	8,205	0,004^{&}
		%	11,1%	88,9%	67,5%		
	Var	n	10	16	26		
		%	38,5%	61,5%	32,5%		

&: Kikare analizi, ¶: Fisher exact test

Tablo 19'daki verilere göre hastalık nüksü ile PMYDİ ve tümördeki kalsitonin negatifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p<0.05$). PMYDİ olmayan hastaların çoğunluğunda (%88.9) nüks de gelişmemiştir. Kalsitonin negatif bir vakada nüks de gelişmiştir. Buna karşılık kalsitonin pozitif vakaların yaklaşık %81'inde nüks gelişmemiştir.

Nüks ile tümör odak sayısı, tümör sınırları, lenf nodu metastazı durumunda perinodal infiltrasyon durumu ve PNİ arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

4.3.8. Uzak metastaz

Uzak metastaz durumunun MTK derecesi (Tablo 11), LVİ (Tablo 12) ve BcR'ye kadar geçen süre (Tablo 18) ile olan ilişkileri önceki kısımlarda detaylandırılmıştır. Uzak metastazı olan vakaların %60'ı yüksek dereceli MTK grubunda olup %91.6'sında LVİ izlenmektedir. Uzak metastaz olmayan durumlarda, BcR saptanmasına kadar geçen süre yaklaşık 9.5 aydır. Uzak metastazı olan olgularda ise bu süre 6 hafta civarındır. Uzak metastaz varlığı, BcR'ye kadar geçen süreyi kısaltmaktadır ($p=0.023$).

Tablo 20. Uzak metastaz durumu ile çeşitli parametrelerin ilişkilendirilmesi

		Uzak Metastaz		Toplam	Test İstatistiği	p
		Yok	Var			
		n	%	n	%	
Mikrokarsinom	Yok	41	85,4%	7	14,6%	67,6%
		48	67,6%	26	32,5%	

Kalsitonin	Var	n	21	2	23	0,487	0,485 [¶]
		%	91,3%	8,7%	32,4%		
	Negatif	n	1	0	1	0,234	0,629 [¶]
		%	100,0%	0,0%	1,2%		
	Pozitif	n	64	15	79		
		%	81,0%	19,0%	98,8%		
Patern	Yok	n	37	3	40	22,489	0,048[¶]
		%	60,7%	30,0%	56,3%		
	Küçük hücreli	n	2	2	4		
		%	3,3%	20,0%	5,6%		
	Solid	n	5	2	8		
		%	8,2%	20,0%	11,4%		
Nekroz	Yok	n	59	7	66	8,827	0,003^{&}
		%	89,4%	10,6%	82,5%		
	Var	n	8	6	14		
		%	57,1%	42,9%	17,5%		
PMYDİ	Yok	n	53	2	55	25,150	0,001[¶]
		%	96,4%	3,6%	67,9%		
	Var	n	13	13	26		
		%	50,0%	50,0%	32,1%		

&: Kikare analizi, ¶: Fisher exact test

Tümörün paterni ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup tümörde belirli bir patern olmadığında uzak metastaz riski artmaktadır. Küçük hücreli benzeri ve solid paternler ise %20 oranında uzak metastaz gösterme riski ile belirli bir paterni olmayan olguları sıklık açısından takip etmektedir. Tümörde nekroz yokken uzak metastaz görülme riski de yaklaşık 8 kat azalır. PMYDİ yokluğunda uzak metastaz da gerçekleşmeme eğilimindedir.

Genetik mutasyon analizi sonuçları ile histopatolojik ve klinikopatolojik parametreler arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

4.4. Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Sağkalım ile Karşılaştırılması

Hastaların 16'sı (%18.8) kaybedilmiş olup 69'u (%81.2) sağdır. Medyan sağkalım süresi 37 aydır.

Tümör sınırları düzgün nitelikte iken hastaların %93.5'i sağdır. Kalsitonin negatifliği gösteren tek hasta, hastalık sebebi ile kaybedilmiştir. LVİ yokluğunda, hastalık sebebi ile kaybedilen sadece 1 hasta (%4.2) var iken aynı grupta 23 hasta (%95.8) sağdır. PNİ ve nekroz varlığı, sağkalım grupları üzerinde belirgin bir dağılım farkına sahip değildir ancak yoklukları durumunda hastaların büyük bir kısmı (sırasıyla %89.7 ve %88.4) sağdır. MTK derecesi düşük grupta anlamlı bir şekilde sağ

hastalar daha fazladır (%90.9). PMYDİ görülmeyen durumda sağ hastalar, kaybedilen hastaların neredeyse 11 katı sayıdadır (53 sağ hasta, 5 kaybedilen hasta).

Hastalık evresi ilerledikçe kaybedilen olgu sayısı artmaktadır. Uzak metastaz görülmeyen durumlarda %86.6 oranında sağkalım sağlanmaktadır.

Özetlenecek olursa tümör sınırları, LVİ, kalsitonin negatifliği, PNİ, MTK derecesi, nekroz, PMYDİ, hastalık evresi ve uzak metastaz ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).

Sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler: İnfiltratif tümör sınırları, LVİ varlığı, kalsitonin negatifliği, PNİ varlığı, MTK derecesinin yüksek olması, tümörde nekroz varlığı, PMYDİ varlığı, ileri hastalık evresi ve uzak metastaz varlığıdır.

Tablo 21. Sağkalım ile histopatolojik ve klinikopatolojik parametrelerin ilişkilendirilmesi

			Sağkalım		Toplam	Test İstatistiği	p
			Sağ	Kaybedilen			
Odak Sayısı	Multifokal	n	17	3	20	0,250	0,617 ^η
		%	85,0%	15,0%	23,5%		
	Unifokal	n	52	13	65		
		%	80,0%	20,0%	76,5%		
Tümör Sınırları	İnfiltratif	n	40	14	54	4,888	0,027 ^η
		%	74,1%	25,9%	63,5%		
	Düzgün sınırlı	n	29	2	31		
		%	93,5%	6,5%	36,5%		
Uzak Metastaz	Yok	n	58	9	67	8,619	0,003 ^{&}
		%	86,6%	13,4%	81,7%		
	Var	n	8	7	15		
		%	53,3%	46,7%	18,3%		
LVİ	Yok	n	23	1	24	4,050	0,044 ^η
		%	95,8%	4,2%	33,3%		
	Var	n	37	11	48		
		%	77,1%	22,9%	66,7%		
Kalsitonin	Negatif	n	0	1	1	4,589	0,032 ^η
		%	0,0%	100,0%	1,2%		
	Pozitif	n	68	14	82		
		%	82,9%	17,1%	98,8%		
PNİ	Yok	n	52	6	58	8,583	0,003 ^{&}
		%	89,7%	10,3%	80,5%		
	Var	n	8	6	14		
		%	57,1%	42,9%	19,5%		
Evre	I	n	28	1	29	14,851	0,011 ^{&}
		%	96,6%	3,4%	35,3%		
	II	n	12	3	15		
		%	80,0%	20,0%	18,2%		
	III	n	5	0	5		
		%	100,0%	0,0%	6,2%		
	IVA	n	13	3	16		
		%	81,3%	18,7%	19,5%		
	IVB	n	1	1	2		
		%	50,0%	50,0%	2,5%		
	IVC	n	8	7	15		
		%	53,3%	46,7%	18,3%		

Perinodal İnfiltrasyon	Yok	n	9	1	10	1,585	0,208 [¶]
		%	90,0%	10,0%	30,3%		
	Var	n	16	7	23		
		%	69,6%	30,4%	69,7%		
Nekroz	Yok	n	61	8	69	8,112	0,004^{&}
		%	88,4%	11,6%	83,1%		
	Var	n	8	6	14		
		%	57,1%	42,9%	16,9%		
MTK Derecesi	Yüksek	n	10	7	17	9,626	0,002^{&}
		%	58,8%	41,2%	23,6%		
	Düşük	n	50	5	55		
		%	90,9%	9,1%	76,4%		
PMYDİ	Var	n	15	11	26	13,212	0,001[¶]
		%	57,6%	42,4%	30,9%		
	Yok	n	53	5	58		
		%	91,3%	8,7%	90,1%		

&: Kikare analizi, ¶: Fisher exact test

Sağkalım üzerinde tümör odak sayısının ve lenf nodu metastazı durumunda perinodal infiltrasyonun etkisi bulunamamıştır ($p>0.05$).

4.5. PD-L1 ile Histopatolojik, Klinikopatolojik ve Genetik Parametrelerin Karşılaştırılması

PD-L1 İHK boyası toplam 52 olguya uygulandı. PD-L1 ekspresyonu gösteren (pozitif sayılan) 11 olgu mevcuttur.

PD-L1 pozitif grupta hastaların %63.6'sı erkektir. Tümörlerin 8 tanesi (%72.7) unifokaldir. Tümör sınırları olguların 6'sında (%54.5) infiltratif niteliktedir. Hepsinde amiloid mevcuttur. Vakaların %72.7'sinde LVİ, %20'sinde ise PNİ izlenmiştir. Yarısından çoğunda CHH ve mikrokarsinom saptanmamıştır. Desmoplazi, 7 vakada gözlenmiştir. Hepsinde de kalın fibröz septa gösteren alt grupta yer almaktadır. Olgulardan 6 tanesinin (%54.5) MTK derecesi düşüktür.

Tablolarda değerlendirilemeyen ve/veya bilgisine ulaşamayan veriler ayrıca belirtilmiş olup sıklık "N" veya ortalama istatistikleri, eksik olmayan değerler üzerinden analiz edilmiştir.

Tablo 22. PD-L1 ekspresyon grupları ve genel özellikleri

		Sıklık N (%) veya ortalama	
Özellik	Değerlendirilemeyen/Bilgisine Ulaşamayan (Sayı)	PD-L1 Negatif	PD-L1 Pozitif
Cinsiyet			
Kadın	-	27 (%65.9)	4 (%36.4)
Erkek	-	14 (%34.1)	7 (%63.6)

Odak Sayısı Multifokal Unifokal	-	12 (%29.3) 29 (%70.7)	3 (%27.3) 8 (%72.7)
Tümör Sınırları İnfiltratif Düzensiz Sınırlı	-	27 (%65.9) 14 (%34.1)	6 (%54.5) 5 (%45.5)
mCEA Negatif Pozitif	5	2 (%5.4) 35 (%94.6)	0 (%0.0) 10 (%100.0)
Kalsitonin Negatif Pozitif	2	1 (%2.5) 39 (%97.5)	0 (%0.0) 10 (%100.0)
Tiroglobülin Negatif Pozitif	8	32 (%94.1) 2 (%5.9)	10 (%100.0) 0 (%0.0)
Kromogranin Negatif Pozitif	16	2 (%7.4) 25 (%92.6)	0 (%0.0) 9 (%100.0)
Sinaptofizin Negatif Pozitif	20	2 (%7.7) 24 (%92.3)	1 (%16.7) 5 (%83.3)
Kongo Kırmızısı Negatif Pozitif	10	3 (%9.7) 28 (%90.3)	0 (%0.0) 11 (%100.0)
Kristal Viyole Negatif Pozitif	22	3 (%14.3) 18 (%85.7)	0 (%0.0) 9 (%100.0)
Amiloid Var Yok	2	33 (%84.6) 6 (%15.4)	11 (%100.0) 0 (%0.0)
LVI Var Yok	1	25 (%62.5) 15 (%37.5)	8 (%72.7) 3 (%35.3)
Lenf Nodu Metastazı Var Yok	14	15 (%55.6) 12 (%44.4)	8 (%72.7) 3 (%27.3)
Perinodal İnfiltrasyon Var Yok	Lenf nodu metastazı olan 23 olgu için	13 (%86.7) 2 (%13.3)	4 (%50.0) 4 (%50.0)
CHH Var		14 (%37.8)	4 (%36.4)

Yok	4	23 (%62.2)	7 (%63.6)
PNİ Var Yok	5	9 (%24.3) 28 (%75.7)	2 (%20.0) 8 (%80.0)
Desmoplazi Var Yok	5	28 (%75.7) 9 (%24.3)	7 (%70.0) 3 (%30.0)
Desmoplazi Türü Kalın fibröz septa İnce fibröz septas Kalın ve ince dallanan fibröz septa Stromal reaksiyon	Desmoplazisi olan 35 olgu için	17 (%60.7) 3 (%10.8) 6 (%21.3) 2 (%7.2)	7 (%100.0) 0 (%0.0) 0 (%0.0) 0 (%0.0)
Entrape Tiroid Follikülleri Var Yok	7	22 (%62.9) 13 (%37.1)	7 (%70.0) 3 (%30.0)
Mikrokarsi-nom Var Yok	4	8 (%21.6) 29 (%78.4)	3 (%27.3) 8 (%72.7)
Nekroz Var Yok	2	9 (%23.1) 30 (%76.9)	3 (%27.3) 8 (%72.7)
MTK Derecesi Yüksek Düşük	6	10 (%27.0) 27 (%73.0)	3 (%33.3) 6 (%66.7)
PMYDİ Var Yok	1	13 (%32.5) 27 (%67.5)	4 (%36.4) 7 (%63.6)
Lenf Nodu Disseksiyonu Var Yok	1	27 (%67.5) 13 (%32.5)	11 (%100.0) 0 (%0.0)

N, eksik olmayan değerlerin sayısıdır. %: Yüzde değer olarak verilmiştir.

PD-L1 ekspresyon durumunun pozitif olması ile lenf nodu disseksiyonu uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Olguların hepsinde lenf nodu disseksiyonu yapılmış olup nodal metastaz ve perinodal infiltrasyon durumu ile korelasyon gösterilememiştir ($p>0.05$).

PD-L1 ile histopatolojik ve demografik parametreler ilişkilendirildiğinde PD-L1 ekspresyon durumunun, çoğu parametre üzerinde belirgin etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo 22) ($p>0.05$). İstatistik tablolarında, parametrelere ait değerlendirilemeyen ve/veya bilgisine ulaşılamayan veriler istatistik dışı bırakılmış olup toplam sayılar, eksik olmayan verilerin sayısını belirtmektedir.

Tablo 23. PD-L1 ile histopatolojik ve demografik parametrelerin ilişkilendirilmesi

		PD-L1			Test İstatistiği	P
		Negatif	Pozitif	Total		
Cinsiyet	Erkek	n	14	7	3,133	0,077 ^η
		%	34,1%	63,6%		
	Kadın	n	27	4		
		%	65,9%	36,4%		
Odak Sayısı	Unifokal	n	29	8	0,017	0,897 ^η
		%	70,7%	72,7%		
	Multifokal	n	12	3		
		%	29,3%	27,3%		
Tümör Sınırları	İnfiltratif	n	27	6	0,478	0,489 ^η
		%	65,9%	54,5%		
	Düzgün sınırlı	n	14	5		
		%	34,1%	45,5%		
mCEA	Negatif	n	2	0	0,565	0,452 ^η
		%	5,4%	0,0%		
	Pozitif	n	35	10		
		%	94,6%	100,0%		
Kalsitonin	Negatif	n	1	0	0,255	0,614 ^η
		%	2,5%	0,0%		
	Pozitif	n	39	10		
		%	97,5%	100,0%		
Tiroglobülin	Negatif	n	32	10	0,616	0,432 ^η
		%	94,1%	100,0%		
	Pozitif	n	2	0		
		%	5,9%	0,0%		
Kromogranin	Negatif	n	2	0	0,706	0,401 ^η
		%	7,4%	0,0%		
	Pozitif	n	25	9		
		%	92,6%	100,0%		
Sinaptofizin	Negatif	n	2	1	0,462	0,497 ^η
		%	7,7%	16,7%		
	Pozitif	n	24	5		
		%	92,3%	83,3%		
Kongo Kırmızısı	Negatif	n	3	0	1,146	0,284 ^η
		%	9,7%	0,0%		
	Pozitif	n	28	11		
		%	90,3%	100,0%		
Kristal Viyole	Negatif	n	3	0	1,429	0,232 ^η
		%	14,3%	0,0%		
	Pozitif	n	18	9		
		%	85,7%	100,0%		
Amiloid	Yok	n	6	0	1,923	0,166 ^η
		%	15,4%	0,0%		
	Var	n	33	11		
		%	84,6%	100,0%		

LVI	Yok	n	15	3	18	0,395	0,530 ^η
		%	37,5%	27,3%	35,3%		
	Var	n	25	8	33		
		%	62,5%	72,7%	64,7%		
Nodal Metastaz	Yok	n	12	3	15	0,965	0,326 ^η
		%	44,4%	27,3%	39,5%		
	Var	n	15	8	23		
		%	55,6%	72,7%	60,5%		
Perinodal İnfiltrasyon	Yok	n	2	4	6	3,638	0,056 ^η
		%	13,3%	50,0%	29,2%		
	Var	n	13	4	17		
		%	86,7%	50,0%	70,8%		
CHH	Yok	n	23	7	30	0,008	0,929 ^η
		%	62,2%	63,6%	62,5%		
	Var	n	14	4	18		
		%	37,8%	36,4%	37,5%		
PNİ	Yok	n	28	8	36	0,082	0,774 ^η
		%	75,7%	80,0%	76,6%		
	Var	n	9	2	11		
		%	24,3%	20,0%	23,4%		
Desmoplazi	Yok	n	9	3	12	0,133	0,715 ^η
		%	24,3%	30,0%	25,5%		
	Var	n	28	7	35		
		%	75,7%	70,0%	74,5%		
Desmoplazi Türü	Desmoplazi olmadığından değerlendirilemez	n	9	3	12	3,964	0,411 ^η
		%	24,3%	30,0%	25,5%		
	İnce fibröz septa	n	3	0	3		
		%	8,1%	0,0%	6,4%		
	Kalın fibröz septa	n	17	7	24		
		%	45,9%	70,0%	51,1%		
	Kalın ve ince dallanan fibröz septa	n	6	0	6		
		%	16,2%	0,0%	12,8%		
	Stromal reaksiyon	n	2	0	2		
		%	5,4%	0,0%	4,3%		
		n	13	3	16		
Entrape Tiroid Folikülleri	Yok	%	37,1%	30,0%	35,6%	0,173	0,677 ^η
	Var	n	22	7	29		
		%	62,9%	70,0%	64,4%		
		n	29	8	37		
Mikrokarsinom	Yok	%	78,4%	72,7%	77,1%	0,153	0,695 ^η
	Var	n	8	3	11		
		%	21,6%	27,3%	22,9%		
		n	30	8	38		
Nekroz	Yok	%	76,9%	72,7%	76,0%	0,083	0,774 ^η
	Var	n	9	3	12		
		%	23,1%	27,3%	24,0%		
		n	10	3	13		
MTK Derecesi	Yüksek	%	27,0%	33,3%	28,3%	0,142	0,706 ^η
	Düşük	n	27	6	33		
		%	73,0%	66,7%	71,7%		
		n	27	7	34		
PMYDİ	Yok	%	67,5%	63,6%	66,7%	0,058	0,810 ^η
	Var	n	13	4	17		
		%	32,5%	36,4%	33,3%		
	Yok	n	13	0	13		
						4,798	0,028 ^η

Lenf Nodu		%	32,5%	0,0%	25,5%
Disseksiyonu	Var	n	27	11	38
		%	67,5%	100,0%	74,5%

&: Kikare analizi, [¶]: Fisher exact test

Demografik ve histopatolojik sürekli değişkenler, PD-L1 ekspresyon alt grupları ile kıyaslandığında, PD-L1 negatif grupta ortanca yaş 52 iken pozitif grupta 45'tir. ($p>0.05$). Tümör çapı her iki grup içinde ortalama 2.7 cm'dir. Disseke edilen lenf nodu sayısı PD-L1 pozitif grupta negatif gruba göre yaklaşık 2 kat daha fazladır ($p<0.05$).

Histopatolojik ve demografik sürekli değişkenlere ait istatistikler Tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Histopatolojik, demografik sürekli parametrelerin PD-L1 ekspresyon durumuna göre değerlendirilmesi

	PD-L1		Test İstatistiği	P
	Negatif	Pozitif		
Yaş	52,05±12,65	45,55±15,1	1,453	0,152
Tümör Boyutu	2,79±2,02	2,75±1,43	-0,449	0,654
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	6,25±9,52	12,27±17,29	-1,165	0,244
Disseke Edilen Lenf Nodu Sayısı	27,5±24,4	54,18±32,73	-2,404	0,016
Mitoz Sayısı/2 mm²	1,89±1,55	1,4±1,07	-0,980	0,327

‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U testi

PD-L1 ile klinikopatolojik parametreler ilişkilendirildiğinde, nüks ile PD-L1 ekspresyon grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). PD-L1 pozitif grupta nüks grupları arasında önemli bir dağılım farkı bulunmamakla birlikte PD-L1 negatif grupta, nüks göstermeyen hastalar gösterenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır.

PD-L1 pozitif grupta 8 hastada (%88.9) preoperatif kalsitonin değeri yüksektir. Postoperatif kalsitonin değerlerine bakıldığında olguların %54.5'inde BcR geliştiği görülmüştür. On hastada (%90.9) uzak metastaz bulunmaktadır.

Tablo 25. PD-L1 ile klinikopatolojik parametrelerin ilişkilendirilmesi

		PD-L1		Total	Test İstatistiği	P
		Negatif	Pozitif			
Preoperatif Kalsiyum	Normal	n	28	10	2,368	0,306 [¶]
		%	73,7%	90,9%		
	Düşük	n	7	0		
		%	18,4%	0,0%		
	Yüksek	n	3	1		
		%	7,9%	9,1%		
Preoperatif Kalsitonin	Normal	n	6	1	0,371	0,542 [¶]
		%	20,0%	11,1%		
	Yüksek	n	24	8		
		%	80,0%	88,9%		
		n	38	10		
		%	100,0%	100,0%		

BcR	Yok	n	14	5	19	0,001	0,987 ^{&}
		%	45,2%	45,5%	45,2%		
	Var	n	17	6	23		
		%	54,8%	54,5%	54,8%		
Preoperatif CEA	Normal	n	9	3	12		
		%	34,6%	33,3%	34,3%		
	Yüksek	n	17	6	23	0,005	0,944 ^η
		%	65,4%	66,7%	65,7%		
Preoperatif PTH	Normal	n	14	5	19		
		%	51,9%	62,5%	54,3%		
	Düşük	n	4	0	4	1,345	0,510 ^η
		%	14,8%	0,0%	11,4%		
	Yüksek	n	9	3	12		
		%	33,3%	37,5%	34,3%		
Nüks	Yok	n	33	6	39	4,521	0,033 ^{&}
		%	84,6%	54,5%	78,0%		
	Var	n	6	5	11		
		%	15,4%	45,5%	22,0%		
Nüks Belirleme Yöntemi	İİAB	n	4	4	8	0,244	0,621 ^η
		%	66,7%	80,0%	72,7%		
	Görüntüleme	n	2	1	3		
		%	33,3%	20,0%	27,3%		
Uzak Metastaz	Yok	n	32	10	42	0,706	0,401 ^η
		%	80,0%	90,9%	82,4%		
	Var	n	8	1	9		
		%	20,0%	9,1%	17,6%		

&: Kikare analizi, ^η: Fisher exact test

Klinikopatolojik sürekli değişkenler, PD-L1 ekspresyon alt grupları ile birlikte değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 25) ($p>0.05$).

Tablo 26. Klinikopatolojik sürekli parametrelerin PD-L1 ekspresyon durumuna göre değerlendirilmesi

	PD-L1		Test İstatistiği	P
	Negatif	Pozitif		
BcR'ye Kadar Geçen Süre (Ay)	5,18±8,49	3,17±2,14	-0,664	0,507 [†]
Takip Süresi (Ay)	42,49±48,2	71,73±57,81	-1,757	0,079 [†]

[‡]: Bağımsız örneklerde t testi, [†]Mann-Whitney U testi

PD-L1 ile genetik mutasyon analizi sonuçları ilişkilendirildiğinde, PD-L1 alt grupları arasında belirgin bir fark görülmemiştir (Tablo26) ($p>0.05$). PD-L1 negatif gruptaki hastaların %75'inde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. PD-L1 pozitif grupta bir hastaya Turner sendromu tanısı verilmiştir.

Tablo 27. PD-L1 ile genetik mutasyon analizi sonuçlarının ilişkilendirilmesi

		PD-L1		Total	Test İstatistiği	P
		Negatif	Pozitif			
Genetik	Yok	n	14	4	0,001	0,977 ^η
		%	35,9%	36,4%		
	Var	n	25	7		
		%	64,1%	63,6%		

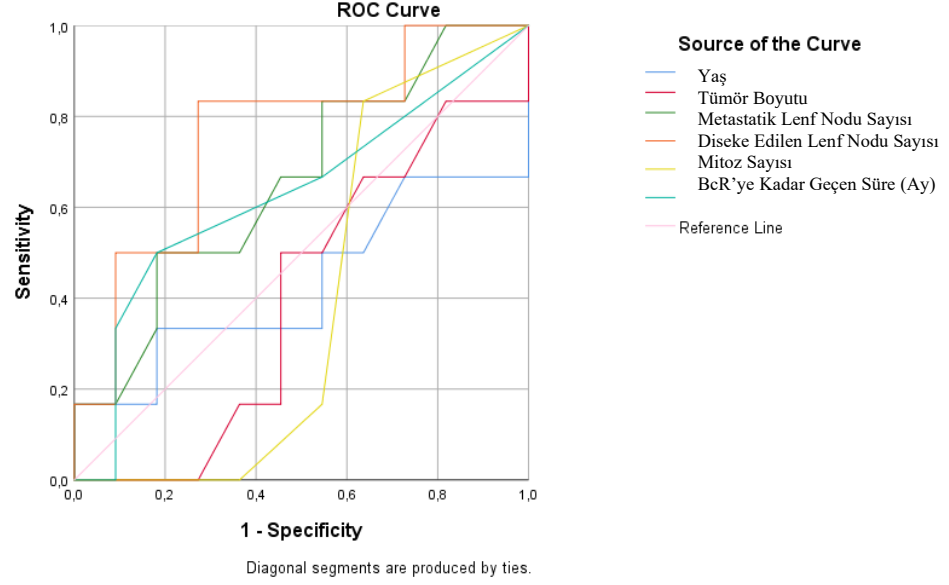
Genetik Mutasyon Sonucu	Mutasyon yok	n	18	2	20	8,037	0,090 [¶]
		%	75,0%	28,6%	64,5%		
	Turner sendromu	n	0	1	1		
		%	0,0%	14,3%	3,2%		
	MEN 2A: Ekzon 10 c.1853G>C p.Cys618Ser (rs79781594) Heterozigot Class 1	n	1	0	1		
		%	4,2%	0,0%	3,2%		
	MEN 2A: Ekzon 11 c.1900T>C p.Cys634Arg (rs75076352) Heterozigot Class 1	n	4	3	7		
		%	16,7%	42,9%	22,6%		
	MEN 2A: Ekzon 14 c.2410G>A p.V804M (rs79658334) Heterozigot Class 1	n	1	1	2		
		%	4,2%	14,3%	6,5%		

&: Kikare analizi, ¶: Fisher exact test

Histopatolojik ve klinikopatolojik sürekli değişkenlerin, PD-L1 alt gruplarını öngörme potansiyelini ve olası bir öngörme durumunda eşik (cut-off) değerini belirlemek amaçlı sensitivite ve spesifite çalışmaları yapılmıştır. Bu incelemelerde; disseke edilen lenf nodu sayısının 46 ve üzeri olduğu durumlarda, olgunun PD-L1 pozitif grupta olması açısından sensitivitesinin %63.64 ve spesifitesinin %78.57 olduğu bulunmuştur (Tablo 27) ($p<0.05$).

Tablo 28. PD-L1 alt gruplarını öngörmeye cut-off puanları; AUC (area under curve), sensitivite ve spesifite değerleri

Sürekli Değişkenler	Cut-off	Alan	Standart Hata	p	Aseptomatik 95% Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite
					En Düşük	En Yüksek		
Yaş	≤ 4	0,432	0,167	0,651	0,104	0,760	63,64	70,73
Boyut	> 2	0,402	0,142	0,514	0,123	0,680	72,73	53,66
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	> 2	0,659	0,140	0,291	0,384	0,934	63,64	57,14
Disseke Edilen Lenf Nodu Sayısı	> 46	0,750	0,088	0,004	0,586	0,874	63,64	78,57
Mitoz Sayısı	≤ 1	0,394	0,139	0,482	0,121	0,666	70,00	55,56

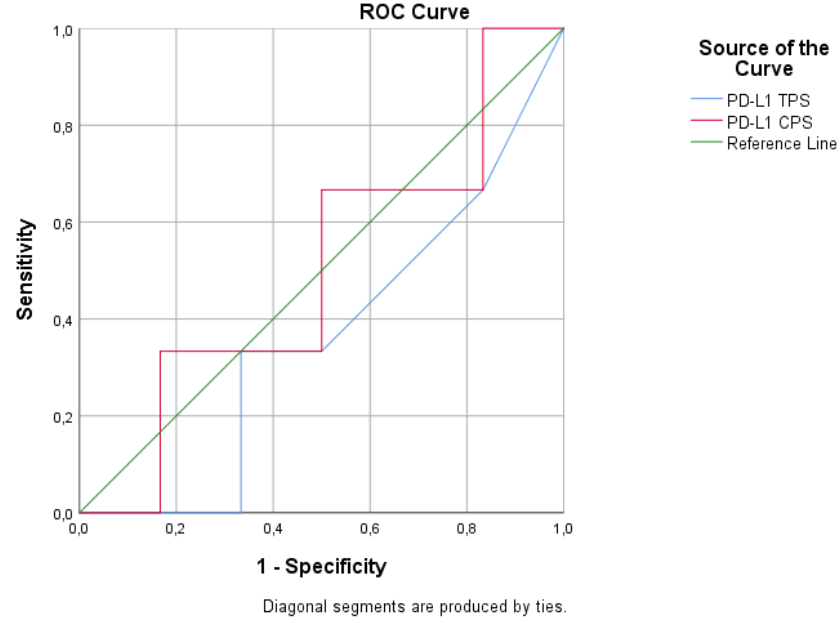


Şekil 3. PD-L1 alt gruplarını öngörmeye AUC, sensitivite ve spesifite değerlerinin ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ile özetlenmesi

TPS ve CPS değerlerinin, MTK derecesini öngörme potansiyeli ve olası bir öngörme durumunda cut-off değerini belirlemek amaçlı sensitivite ve spesifite çalışmaları yapılmıştır. TPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %100, spesifitesi %33.33'tür. CPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %33.33, spesifitesi %83.33'tür.

Tablo 29. MTK derecesini öngörmeye TPS ve CPS değerleri için cut-off puanları; AUC, sensitivite ve spesifite değerleri

Sürekli Değişkenler	Cut-off	Alan	Standart Hata	p	Asemptomatik 95% Güven Aralığı		Sensitivite	Spesifite
					En Düşük	En Yüksek		
TPS	≤ 4	0,639	0,214	0,517	0,276	0,911	100,00	33,33
CPS	≤ 4	0,500	0,240	0,999	0,173	0,827	33,33	83,33



Şekil 4. MTK derecesini öngörmeye TPS ve CPS değerleri için AUC, sensitivite ve spesifite değerlerinin ROC eğrisi ile özetlenmesi

4.6. PD-L1 ile Sağkalımın Karşılaştırılması

PD-L1 pozitif grupta sadece 1 hasta (%9.1) kaybedilmiştir. PD-L1 negatif grupta bu oran %22'dir. PD-L1 pozitif grupta ilk ve tek ölüm 88. ayda gerçekleşmiş olup ortalama sağkalım süresi 45 aydır. PD-L1 negatif grupta ise ilk ölüm 1. ayda gerçekleşmiştir ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 30 aydır. PD-L1 ekspresyon durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 29) ($p>0.05$).

Tablo 30. PD-L1 ile sağkalımın ilişkilendirilmesi

		PD-L1			Test İstatistiği	P
		Negatif	Pozitif	Total		
Sağkalım	Sağ	n	32	10	0,923	0,337 [†]
		%	78,0%	90,9%		
	Kaybedilen	n	9	1		
		%	22,0%	9,1%		

&: Kikare analizi, †: Fisher exact test

		PD-L1		Test İstatistiği	P
		Negatif	Pozitif		
Sağkalım (Ay)		29,73±42,37	45,5±60,1	-0,395	0,693 [‡]

‡: Bağımsız örneklerde t testi, †Mann-Whitney U testi

Kaplan-Meier tahmin edicisi ile hesaplanan sonuçlara göre PD-L1 negatif hastaların 9 tanesinin öldüğünü ve 2 tanesinin (%18.2)'inin durdurulmuş gözlem

olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde PD-L1 pozitif hastaların 1 tanesinin öldüğünü ve 1 tanesinin (%50,0)'sinin de durdurulmuş gözlem olduğu bulunmuştur (Tablo 30).

Tablo 31. Kaplan-Meier tahmin edicisi ile grupların tanımlayıcı bilgileri

	Toplam N	Başarısız N	Durdurulmuş N	Durdurulmuş N (%)
PD-L1 Negatif	11	9	2	%18,2
PD-L1 Pozitif	2	1	1	%50,0
Toplam	13	10	3	%23,1

Kaplan-Meier ile hesaplanan birikimli yaşam sürelerinde yaşama olasılıkları PD-L1 negatif grup için; 1. aydan sonra %81,8, 4. aydan sonra %71,6, 5. aydan sonra %61,4, 17. aydan sonra %49,1, 24. aydan sonra %36,8 ve 47. aydan sonra %24,5 olduğu bulunmuştur. PD-L1 pozitif grup için birikimli yaşam süresi hastalarda ilk ve tek ölüm 88. ayda gerçekleştiği için hesaplanamamıştır.

PD-L1 negatif hastalarda ortalama yaşam süresi 38.53 ± 15.48 ay iken PD-L1 pozitif grupta bu süre 88.0 ± 0 aydır (Tablo 30).

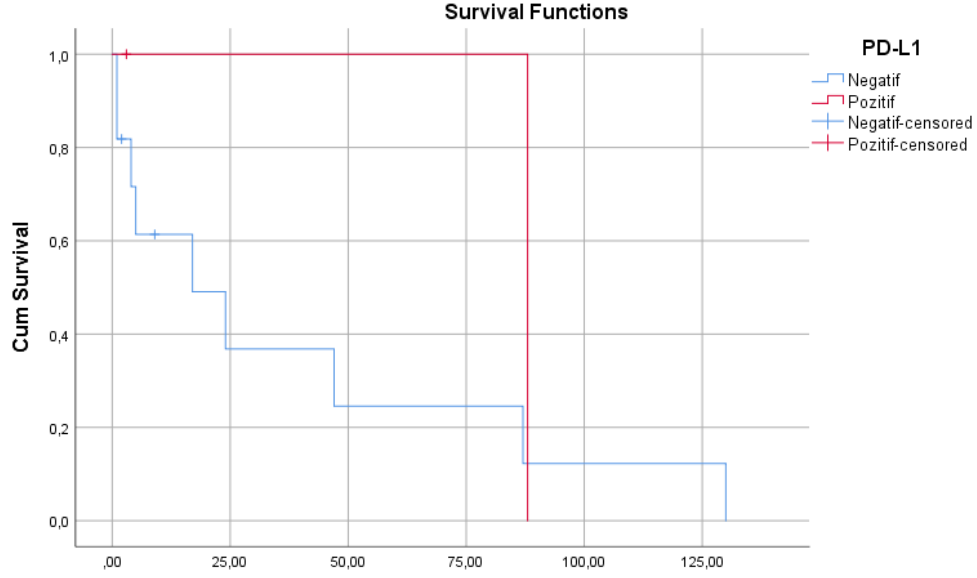
Tablo 32. Kaplan-Meier tahmin edicisine göre ortalama yaşam sürelerinin gösterilmesi

	Tahmin	Standart Hata	%95 Güven aralıkları	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Negatif	<u>38,534</u>	15,486	8,181	68,887
Pozitif	<u>88,00</u>	0,000	88,000	88,000
Toplam	<u>44,107</u>	14,606	15,479	72,734

PD-L1 negatif ve pozitif olan hastalar arasında yaşam süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 31,32) ($p > 0.05$).

Tablo 33. PD-L1 negatif ve pozitif grupların yaşam sürelerinin Log Rank, Breslow ve Tarone-Ware testleriyle karşılaştırılmış değerlerinin gösterilmesi

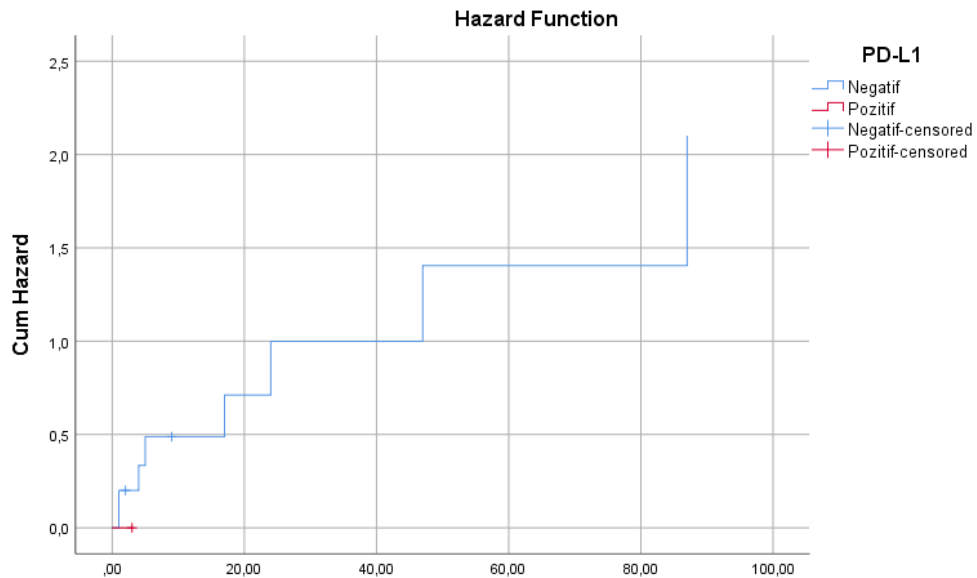
	χ^2	sd.	p
Log Rank	0,703	1	0,402
Breslow	1,152	1	0,283
Tarone-Ware	1,085	1	0,298



Şekil 5. PD-L1 negatif ve pozitif hastaların yaşam sürelerinin gösterilmesi

Şekil 5'te mavi çizgiler PD-L1 negatif olan hastaların yaşam sürelerini, + işaretli yerler ise durdurulmuş gözlemleri göstermektedir. Kırmızı çizgiler ise PD-L1 pozitif olan hastaların yaşam sürelerini, + işaretli yerler ise durdurulmuş gözlemleri göstermektedir.

Şekil 6'da ise mavi çizgiler PD-L1 negatif hastaların hazard fonksiyonlarını, + işaretli yerler ise durdurulmuş gözlemleri göstermektedir. Kırmızı çizgiler ise PD-L1 pozitif hastaların hazard fonksiyonlarını, + işaretli yerler ise durdurulmuş gözlemleri göstermektedir. Bu şekilde x eksenini zamanı, y eksenini ise hazard hızını vermektedir.



Şekil 6. PD-L1 negatif ve pozitif hastaların hazard fonksiyonlarının gösterilmesi

Grafikte PD-L1 ekspresyon durumuna göre zaman-ölüm durumları gösterilmektedir.



5. TARTIŞMA

Tiroid bezi maligniteleri, endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. Dünyada yeni tanı kanser vakalarının %1.7'sini oluşturmaktadırlar. MTK ise papiller ve folliküler tiroid karsinomlarından sonra tiroidin en sık görülen üçüncü malignitesi olup tiroid kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır (1). MTK nadir görülmesine rağmen klinik seyri agresiftir (1,4,21,22). Barletta ve ark. yaptığı bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde kaydedilen tiroid kanseri ile ilişkili ölümlerin %8'inden MTK'nın sorumlu olduğu belirtilmiştir (28) .

MTK insidansının kadınlarda 3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (1,4). Çalışma grubumuz da literatür ile uyumludur, MTK tanısı almış olan 85 hastanın 52'si (%61.18) kadındır.

MTK vakalarının %25'i kalıtsaldır ve genellikle MEN2 sendromlarının bir komponentini oluştururlar (28). Kalıtsal MTK olgularında, RET genindeki otozomal dominant germline mutasyonlar etkili olur (29). Kalıtsal hastalığın ortaya çıkışı sıklıkla 20-30 yaş aralığında gerçekleşmektedir (22). Çalışmamızda, tıbbi genetik birimine başvuran hastalardan 15 tanesi (%33.33) MEN2A sendromu lehine RET geninin çeşitli ekzonlarında sınıf (class) I mutasyona sahiptir. Sporadik MTK, olguların yaklaşık %75'ini oluşturmakta olup etiyojisi ile günümüzde hala net olarak bilinmemektedir (5,84). Tanı alma yaşları, kalıtsal MTK'ya göre daha geç olup 45-55 yaş aralığındadır (28). Hasta grubumuzda tıbbi genetik birimine başvuran 45 hastadan 28 tanesinin (%62.22) genetik mutasyon analizi sonuçlarında herhangi bir mutasyon saptanmamış olup bu vakalar sporadik gelişmiştir. Ayrıca bir hasta Turner sendromu tanısı almıştır. Sporadik ve kalıtsal vakalarımızın dağılımı, literatür ile uyumludur; sporadik MTK daha fazladır. Bu sebeptendir ki çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 48 olarak bulunmuş olup sporadik gruba yakınlık göstermektedir.

Literatürde ortalama tümör çapı 2-3 cm olarak bildirilmiştir (11,21,22). Olgularımızda ortalama tümör çapı 2.6 cm'dir. Tümör boyutunun MTK derecesi ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yüksek dereceli MTK olgularında tümör çapı ortalama 3.86 cm iken düşük dereceli grupta 2.24 cm'dir. IMTCGS'yi valide eden ana yayından sonra çalışmamız bu ilişkiyi ortaya koyan ikinci çalışmadır (18). Ülkemizden başka bir yayında ise tümör çapı arttıkça hastalık nüksü olasılığının arttığı bildirilmiştir (122). Tümör çapı arttıkça nekroz görülme olasılığının da arttığını bildiren çalışmalar

mevcuttur (16,20). Guo ve ark. çalışmasında büyük tümör boyutunun BcR riskini arttırdığı bildirilmiştir (123). Çalışmamızda, diğer değişkenler ile tümör boyutu arasında önemli bir korelasyon gösterilememiştir.

Tümör sınırları 54 olguda infiltratif, 31 olguda düzgün sınırlı niteliktedir. Tümör sınırının, BcR ve sağkalım üzerinde etkiye sahip olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Tümör sınırları infiltratif iken vakaların %57.9'unda BcR meydana gelmektedir. Tümör sınırları düzgün olan hasta grubunda sağkalım oranı %93.5'tir. Tümör sınırının çeşitli parametrelerle ilişkisini inceleyen yayınlarda bu özellik, tümörün tiroid parankimi içerisindeki konturlarını değerlendirmekten ziyade "ekstratiroidal uzanım gösteren tümörler" olarak ele alınmıştır (120,124,125). ETE gösteren bir tümörün, infiltratif sınırlara sahip olması gerektiği düşünülerek böyle bir kategorizasyon yapılmıştır. ETE, sağkalım üzerine etki eden kötü bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (120,124,126). Ancak bu çalışmalarda, ETE göstermediği halde tiroid parankimi içerisinde konturları infiltratif olan tümörler kategorizasyon dışı kalmaktadır. Çalışmamız, tümör sınırlarını bu şekilde ele alıp anlamlı sonuçlar bulmuştur.

College of American Pathologists (CAP) protokollerine göre ETE, makroskopik olarak tespit edilen peritiroideal çizgili kas dokusu invazyonudur. Mikroskopik olarak saptanan çizgili kas invazyonunun da patoloji raporlarında belirtilmesi önerilir ancak tek başına, ETE demek için yeterli kabul edilmemektedir. ETE kriterine getirilen bu değişikliğin en önemli sebebi; folliküler hücre kökenli diğer tiroid karsinomlarında değerlendirilmesi gereken "kapsül invazyonu" parametresidir (121). MTK olguları için böyle bir parametre söz konusu olmadığından ve geçmiş dönemlerde kurumumuzda ETE makroskopik gözleme dayalı olarak belirtilmediğinden çalışmamızda, tümörün peritiroideal çevre yumuşak dokuya (yağ, fibrovasküler veya çizgili kas dokusu) gösterdiği herhangi bir invazyonu PMYDİ olarak değerlendirdik. Yirmi altı olguda PMYDİ mevcuttu. ETE'nin hastalığın agresif seyirli gidişiyle ilişkili olduğu savunulan çalışmalara benzer şekilde (120,124,125) çalışmamızda PMYDİ hastalık nüksü, uzak metastaz gelişimi ve kısa sağkalımla korele bulunmuştur. PMYDİ olmayan hastaların %88.9'unda nüks, %96.4'ünde de uzak metastaz görülmemiştir. PMYDİ görülmeyen durumda sağ hastalar, kaybedilen hastaların neredeyse 11 katı sayıdadır. BcR gelişimi açısından değerlendirilebilen, PMYDİ görülen 17 vakanın 16'sında BcR gelişmiştir. Shi ve grubunun yaptığı geniş

vaka sayısı olan bir çalışmada, ETE multivariye analizlerde BcR gelişmesi açısından önemli prognostik değişkenler arasında belirtilmektedir (120). Klinikopatolojik parametreler yanı sıra PMYDİ'nin histopatolojik bir parametre ile ilişkisi de çalışmamızda gösterilmiştir. Desmoplazi olmayan olguların hiçbirinde PMYDİ de görülmemiştir. Sonuçlarımız ile MTK olgularında PMYDİ durumunun, ETE gibi prognostik öneme sahip olduğu söylenebilir. Bulgumuz; PMYDİ ve ETE'nin karşılaştırılacağı, daha ileri ve geniş çalışmalarla geliştirilmeye açıktır.

Eski ve güncel birçok yayında, MTK'yı oluşturan tümör hücrelerinin ve paternlerinin klinikopatolojik değişkenler ve sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yayınların çoğunda tümör hücrelerinin ve paterninin, değişkenler ve sağkalım üzerinde etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir (9,11,13–15,21,66–71,73–76,85). Paternleri değerlendiren iki ayrı olgu ve derleme çalışmasında ise paraganglioma benzeri (127) ve küçük hücreli benzer patern (72) gösteren tümörlerin agresif seyirli, sağkalımlarının ise kısa olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tümör hücreleri ve paternleri ile incelenen değişkenler arasında herhangi anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Kalsitonin İHK boyası, MTK olgularının yaklaşık %90'ında pozitifdir (54). Kalsitonin negatif MTK olgusu, oldukça nadir görülen bir antite olup hastalarda serum kalsitonin seviyesinde de değişiklik saptanmamaktadır. Bu durum, hastalığın geç tanı almasına sebep olabilmektedir (128). Kalsitonin negatif MTK olguları açısından en geniş hasta grubuna sahip iki çalışmada farklı sonuçlara varılmıştır (129,130). Frank-Raue ve ark. yaptığı çalışmada, kalsitonin negatif ve sağkalımı kısa olan vakaların aynı zamanda Ki67 proliferasyon indekslerinin yüksek olduğu ve RET mutasyonu gösterdikleri belirtilmiştir (129). Zhou ve ekibinin yaptığı çalışmada ise kalsitonin negatif olguların kötü prognozla seyrettiği ancak ek onkolojik tedavi verildiğinde tedaviye daha iyi yanıt verdikleri, prognozun daha çok serum kalsitonin seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (130). Çalışmamızda, kalsitonin negatif sadece 1 vaka bulunmaktadır ve bu vakanın 2 mm²'de mitoz sayısı 5'tir. Literatürle korele bir şekilde bu hastada BcR gelişmemiş olup hastada nüks gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Kalsitonin negatifliği ile nüks gelişmesi ve kısa sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ancak tek hastanın olması ve bu hastada da nüks gelişmiş olması ve hastanın kaybedilmesinden dolayı çalışmamızda kısıtlılık mevcuttur. Kalsitonin negatif MTK olgusu bildiren bir yayında, hastada nüks gelişmemiştir (131).

Kalsitonin negatif bildirilen olguları derleme yapan bir makalede ise nüks oranları düşük bulunmuştur (34).

CAP protokolleri, tiroidektomi materyallerinin raporlanması aşamasında anjiyoinvazyon (Aİ) durumunun belirtilmesi ve Aİ ile LVİ arasındaki ayrımın yapılması gerektiğini belirtmektedir. Aİ gösteren vakalar, LVİ olan vakalara kıyasla daha agresif bir seyir göstermektedir (54,121). Yapılan bir çalışmada Aİ, hastalık nüksü ve agresif hastalık gelişimi açısından bağımsız prediktif bir faktör olarak gösterilmiştir (132). Çalışmamızda, LVİ ile hastalık nüksü arasında ilişki gösterilememiştir. LVİ ile MTK derecesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Düşük dereceli MTK olgularının %93.9'unda LVİ saptanmamaktadır. Bulgu, derecelendirme sistemini öneren ana yayınlara (18) uyumlu olup kohort çalışmasında Aİ, LVİ olarak ele alınmıştır (16,126,133). Desmoplazi olan grupta LVİ gösteren olgular, göstermeyenlerin 2 katı sayıdadır. Desmoplazi alt grupları ile de LVİ arasında korelasyon mevcuttur. LVİ, en sık kalın fibröz septa gösteren grupta izlenmektedir. Koperek ve ark. yaptığı çalışmada, desmoplazi ile LVİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (96). İki ayrı çalışma, MTK olguları için adjuvan tedavi seçeneklerini değerlendirmiş adjuvan tedavi adayı olan hastalar için Aİ durumunun belirtilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Aİ, tümör yükünü etkileyen önemli bir parametre olarak bulunmuştur (9,82). Bu çalışmaları destekler şekilde çalışmamızda, LVİ ve BcR arasında korelasyon vardır. LVİ varlığında BcR görülme olasılığı, LVİ olmayan gruba göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bu durum, LVİ varlığının dolaşımdaki tümör yükünü arttırması ile açıklanabilir. Uzak metastazı olan olguların %91.6'sında LVİ izlenmektedir. Birçok çalışmada Aİ, sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler arasında gösterilmiştir (4,54,121,124,126,132–134). Literatürle uyumlu bir şekilde çalışmamızda LVİ'nin sağkalım üzerinde etkisi gösterilmiştir. Hasta grubumuzda LVİ yokluğunda hastalık nedeniyle kaybedilen sadece 1 hasta vardır.

LVİ sonucu lenf nodu metastazı gelişir. MTK ortaya çıktığında %75'e varan oranlarda eşlik eden servikal lenf nodu metastazları saptanmaktadır (1). Nodal metastaz durumu çalışmamızda histopatolojik olarak MTK derecesi ve desmoplazi ile ilişkili bulunmuştur. Lenf nodu metastazı saptanmayan olguların %96'sı düşük dereceli MTK'dır. Yüksek dereceli MTK olguları için postoperatif dönemde lenf nodu metastazı açısından daha yakın takip ve kontrol önerilmektedir (18). Desmoplazi varlığında, lenf nodu metastazı görülme olasılığı artmaktadır. Nodal metastaz en sık

kalın (%70.8) kalın fibröz septa gösteren alt grupta saptanmaktadır. Desmoplazi gösteren tüm vakalarda nodal metastaz saptayan çalışma (96) ile verilerimiz uyuşmakla birlikte oranlarımız bu kadar yüksek değildir. Servikal lenf nodlarında metastaz oranının yüksek olması nedeni ile MTK için önerilen cerrahi yöntem total tiroidektomi ve beraberinde santral servikal lenf nodu disseksiyonudur. Uygulanan bu cerrahi tedaviye rağmen hastalarda nüks ve metastaz insidansı yüksektir (6–9). Çalışmamızda, lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda BcR ortalama 8. ay civarı görülürken lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hasta grubunda bu sürenin 1 ay olduğu görülmüştür. Perinodal infiltrasyon ise BcR gelişmesi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu durum, lenf nodu disseksiyonu ile tümör yükünün azaltılmasına ve perinodal infiltrasyon ile de tümör yükü direncinin artmasına bağlanabilir (9,82). Lenf nodu disseksiyonunun uygulanması, BcR'ye kadar geçen süreyi anlamlı bir şekilde kısaltmaktadır. Nodal metastaz durumunun hastalıkta kötü gidiş ve kısa sağkalımla ilişkili olduğu geniş vakalı serilerle bildirilmiştir (11,16,126). Tümör yerleşim bölgesine göre kontralateral tarafta görülen nodal metastazların, hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediğini belirten bir çalışma mevcuttur (124). Çalışmamızda nodal metastaz ile hastalık nüksü arasında bir ilişki gösterilememiştir.

PNİ, hastalığın agresif seyirli gidişiyle ilişkilendirilen bir özelliktir (4,9). Çalışmamızda, 14 hastada PNİ izlenmiştir. PNİ, MTK derecesi ve BcR ile ilişkili bulunmuştur. PNİ görülmeyen vakaların %81.8'i düşük dereceli MTK grubunda yer almaktadır. IMTCGS ile çeşitli histopatolojik parametreleri kıyaslayan yayınlarda PNİ ele alınmamıştır (16,18,20). IMTCGS dahil edilmek üzere çeşitli değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerini inceleyen bir çalışmada ise PNİ çok az olguda görüldüğünden anlamlı sonuç elde edilememiştir (133). Elde ettiğimiz sonuç, bu açıdan önemlidir. Vakalarımızda BcR görülmeyen hastaların %90.9'unda PNİ de yoktur. BcR ve PNİ ilişkisini çalışmamıza benzer şekilde gösteren yayınlar mevcuttur. Bu durumun, PNİ'nin hastalık yükünü artırması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (120,126). Hasta grubumuzda PNİ, hastalık nüksünü etkilememiş olup sağkalım ile etkileşim göstermektedir. PNİ olmadığı durumda 52 hasta sağ iken sadece 6 hasta kaybedilmiştir. Bulgu, literatürle uyumludur (4,11).

Desmoplazi, çalışmamızda Koperek ve ark yaptığı bir yayın temel alınarak değerlendirilmiştir. Bu yayında, desmoplazi genel hatlarıyla kalın fibröz septa ve kollajen birikimi ile ilerleyen ve ince dallanan septa gösteren olmak üzere ikiye

ayrılmıştır ancak bu iki grup arasında objektif ölçümlere dayanan bir ayrım yapılmamıştır (96). Çalışmamızda, desmoplazi 4 alt gruba ayrılmıştır, bu 4 grup: 1) Kalın fibröz septa gösteren, 2) İnce fibröz septa gösteren, 3) Kalın ve ince dallanan fibröz septa gösteren ve 4) Sadece stromal reaksiyon şeklinde. Değerlendirmede sadece kalın fibröz septa olarak kabul ettiğimiz olguların sıklıkla LVİ ve nodal metastaz gösterdiğini saptadık. Desmoplazi, kalın fibröz septaya ek olarak ince dallanan fibröz septa gösterdiğinde dahi olguların lenf nodu metastaz oranı düşmekteydi. Bu sebeple, kalın ve ince fibröz septa gösteren alt grupların objektif bir şekilde birbirlerinden ayrılması gerektiğini düşündük. Bu ayrımı yaparken, “kalın” olarak nitelendirdiğimiz septumları tespit etmek amacıyla ölçümler yaptık. Kalın fibröz septa için kalınlığı ≥ 0.3 mm olarak belirledik. Bu ayrım literatürde ilktir ve istatistiksel analizler ile önemi gösterilmiştir. Desmoplazi, temel alınan yayında ve desmoplaziyi enkapsüle paternde bir MTK vakasında değerlendirip derleme yapan başka bir yayında da (135) gösterildiği gibi lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Desmoplazi görülmeyen durumda, lenf nodu metastazı olmayan hasta sayısı olanların 3 katıdır. Desmoplazinin kalın fibröz septa gösteren alt grubu, en sık (%70.8) lenf nodu metastazı izlenen gruptur. Desmoplazi görülen grupta LVİ saptanan olgular, LVİ saptanmayanların 2 katı sayıdadır. LVİ, en sık kalın fibröz septa gösteren grupta izlenmektedir (%59.5). Koperek ve grubun yaptığı çalışmada desmoplazi ve LVİ arasında korelasyon gösterilememiştir (96). Bulgularımız, desmoplazinin objektif parametrelerle alt gruplara ayrılmasının önemini göstermektedir. Yine bu yayında TİL, amiloid varlığı ve tümörde kalsifikasyon görülmesi ile desmoplazi arasında korelasyon bulunmuştur (96). Çalışmamızda bu değişkenler ile ilişki saptanmamıştır. PMYDİ ile desmoplazi arasında etkileşim gösterilmiştir. Desmoplazi göstermeyen tüm tümörlerde PMYDİ de görülmemiştir. Bu bulgu literatürde ilktir.

Güncelde MTK için en önemli değişim, WHO ve CAP tarafından da patoloji raporlarında belirtilmesi önerilen IMTCGS’nin patoloji rutinine girmesi olmuştur. MTK olgularının hepsi aynı klinik seyre ve prognostik özelliklere sahip değildir. Mikrokarsinom grubuna giren tümörler dahi çok agresif karakterli ve kısa sağkalımlı olabilmektedir (12,51). Bu sebeptendir ki MTK vakaları için bir derecelendirme sistemi getirilmesi önerilmiştir. Endokrin patoloji otörlerini içerecek şekilde ve çok vakalı serilerle yapılan çalışmalar (16,20) ve bu çalışmaların sonucunda kohort yapan ana yayın (18) ile birlikte derecelendirme sistemi günlük patoloji rutinimize yerleşmiş

bulunmaktadır. IMTCGS’de tümörler yüksek ve düşük dereceli olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir MTK olgusuna yüksek dereceli demek için şu özelliklerden en az bir tanesi görülmelidir: mitoz sayısı/ $2 \text{ mm}^2 \geq 5$, Ki67 proliferasyon indeksi $\geq \%5$ ve/veya tümör nekrozu izlenmesi. IMTCGS, Şekil 1’de özetlenmiştir. Bu çalışmalarda önerilen derecelendirme sisteminin; hastalığa özgü sağkalım (16,19), nüks olmaksızın sağkalım (20,22), uzak metastaz izlenmeden sağkalım (22) ve genel sağkalım (20) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nekroz kriteri, iki çalışmada multivariye ve univariye analizler kıyaslandığında tek başına sağkalımı ve derecelendirme sistemini etkileyen en önemli faktör olarak belirtilmiştir (16,136). Öncü yayınlardan birinde nekroz ile tümör boyutu arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, nekroz ve mitozun birlikte derecelendirme sistemi içerisinde değerlendirildiğinde hastalık prognozunu belirlemede hastalık evresinden ve serum kalsitonin seviyesinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (16). Xu ve ark. yaptığı kohort yayını da benzer bir şekilde derecelendirme sisteminde Ki67’nin bir üstünlüğü olmadığını ve sistem içerisinde değerlendirilmediğinde de aynı sonuçların elde edildiğini göstermiştir. Bu çalışmada, IMTCGS birçok histopatolojik ve klinikopatolojik değişken ile kıyaslanmış olup tümör boyutu, LVİ, ETE, BcR gelişimi, BcR’ye kadar geçen süre, uzak metastaz, hastalık evresi ve cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (18).

Çalışmamızda, 72 vaka nekroz değerlendirme ve mitoz sayımı için uygun tümör kesitlerini içermekteydi. Retrospektif nitelikteki çalışmamızda vakalardan hiçbirine geçmiş tarihte Ki67 İHK’sı uygulanmadığından bu kriter değerlendirilemedi. Derecelendirme nekroz ve mitoz kriterleri üzerinden yapıldı. Vakaların 14’ünde (%16.9) nekroz saptandı. Nekroz varlığı nedeni ile yüksek dereceli MTK kabul edilen 2 olguda ayrıca mitoz sayısı da ≥ 5 idi. Üç vaka ise nekroz içermemekte olup mitoz sayılarının yüksek olması nedeni ile yüksek dereceli MTK kabul edildi. Toplamda 17 vaka (%23.6) yüksek dereceli, 55 vaka (%76.4) ise düşük dereceli MTK olarak kabul edildi. Mitoz sayısı ve/veya atipik mitoz, herhangi bir histopatolojik ve klinikopatolojik parametre ile ilişkili bulunmadı. Nekroz ise tek başına uzak metastaz ve sağkalım ile ilişkili olarak saptandı. Hasta grubumuzda nekroz yok ise uzak metastaz görülme riski de yaklaşık 8 kat azalmaktaydı. Nekroz yokluğu durumunda hastaların büyük bir kısmı (%88.4) sağ olarak kaydedildi. Nekrozun, derecelendirme sistemini ve sağkalımı önemli ölçüde etkilediği saptandı. Bu bulgu, yukarıda detaylandırılan literatür bulguları ile uyumludur.

Çalışma grubumuzda MTK derecesi ile tümör boyutu, tümör paterni, LVİ, lenf nodu metastazı, PNİ, BcR gelişimi, hastalık nüksü, uzak metastaz, hastalık evresi ve sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulguların çoğunluğu, yukarıda detaylandırılan literatürdeki çalışmalarla uyumludur ve Ki67 değerlendirilmediği durumda bile bir derecelendirme sistemi uygulamanın önemini ortaya koymaktadır (16,18,20). Yüksek dereceli MTK olgularında tümör çapı ortalama 3.86 cm olarak hesaplanmış iken düşük dereceli grupta 2.24 cm'dir. IMTCGS'yi valide ana yayından sonra çalışmamız, bu ilişkiyi ortaya koyan ikinci çalışmadır (18). Belirli bir tümör paterni izlenmeyen durumlarda MTK vakaları anlamlı bir şekilde düşük dereceli gruptadır. Küçük hücreli benzeri grupta ise yüksek dereceli vakalar, düşük dereceli vakaların 3 katı sayıdadır. Küçük hücreli benzeri patern ile agresif tümör özellikleri arasında ilişki belirten yayın ile bu bulgumuz uyuyor olabilir ancak bahsi geçen yayının (72), derecelendirme sistemi önerilmeden önce yapılmış olması kısıtlılık yaratmaktadır. Düşük dereceli MTK olgularının %93.9'unda LVİ, %58.5'inde lenf nodu metastazı saptanmamaktadır. PNİ görülmeyen vakaların %81.8'i düşük dereceli MTK grubunda yer almaktadır. IMTCGS ile çeşitli histopatolojik parametreleri kıyaslayan yayınlarda PNİ ele alınmamıştır (16,18,20). IMTCGS dahil edilmek üzere çeşitli değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerini inceleyen bir çalışmada ise PNİ çok az olguda görüldüğünden anlamlı sonuç elde edilememiştir (133). Elde ettiğimiz sonuç, bu açıdan önemlidir. MTK derecesi düşük iken BcR gelişme riski de düşüktür. MTK derecesi yüksek grupta, BcR görülen vakalar görülmeyenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır. Hastalık nüksü gelişmeyen olguların %83.9'u düşük dereceli MTK'dır. Uzak metastazı olan vakaların %60'ı yüksek dereceli MTK grubundadır. Tümör evresi daha ileri olan hastalarda, MTK olgularının çoğunluğu yüksek derecelidir. MTK derecesi düşük grupta anlamlı bir şekilde sağkalım daha fazladır (%90.9).

“İmmünoterapi” çağının başlaması ile ileri evre ve mevcut tedavilere dirençli kanserler için alternatif, aynı zamanda efektif bir tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Tiroid kanserleri içerisinde nadir görülmesine rağmen agresif klinik gidişi ile bilinen ve konvansiyonel tedavi yöntemlerine dirençli olan MTK olguları için uygulanabilir immünoterapi yöntemleri güncel literatürde sorgulanmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda, follikül hücre kökenli diğer tiroid karsinomlarında PD-L1 ile prognostik tümör parametreleri arasında anlamlı ilişkiler saptansa da (114,115) MTK için sonuçlar çoğunlukla anlamlı çıkmamıştır (17,108,116–118). MTK vakalarında PD-L1

ekspresyonunu, PD-L1'in histopatolojik ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini inceleyen yayınlarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların geneline bakıldığında bildirilen PD-L1 ekspresyon oranları %0 ile %28.6 arasında değişkenlik göstermektedir (17,108,116,119,120,137–139). Bu çalışmaların 3 tanesinde Ventana SP263 klonu (17,108,138), 3 tanesinde Dako 22C3 klonu (119,120,137), 1 tanesinde Ventana SP142 ve Dako 22C3 klonu (116) ve 1 tanesinde ise Master-Diagnostica klonu (139) kullanılmıştır. Ventana SP263 klonu ile yapılan çalışmalarda PD-L1 ekspresyon oranları düşüktür (17,108,138). Dako 22C3 klonu ile yapılan çalışmalarda ise ekspresyon oranları daha yüksektir (119,120,137). Klonlar arasındaki sonuç farklarını test etmek isteyen bir yayın, Ventana SP142 ve Dako 22C3 klonlarını kıyaslamış olup Ventana SP142 klonunda olguların anlamlı bir şekilde çok daha düşük ekspresyon gösterdiğini kanıtlamıştır (116). Çalışmamızda 52 vakaya PD-L1 İHK boyası uygulanmış olup Dako 22C3 klonu kullanıldı. Her bir olgu; $TPS \geq \%1$ ve/veya $CPS \geq 1$ olduğu zaman PD-L1 pozitif kabul edildi. Olguların 11 tanesi (%21.2) pozitif ekspresyon göstermekte olup 41 tanesi (%78.8) negatiftir. Pozitif ekspresyon gösteren olgu oranlarımız literatürle uyumludur ve Dako 22C3 klonu kullanan yayınlara benzerdir.

PD-L1 pozitif hasta grubunda hastaların %63.6'sı erkektir. Bu oran, PD-L1 pozitif hasta grubunda kadın cinsiyette hafif baskınlık gösteren çoğu çalışma ile çelişmekte olup (17,108,116,139) PD-L1 ekspresyonunu çalışmamız gibi nispeten yüksek oranlarda bulan Shi ve ark. yaptığı iki çalışma ile uyumludur (119,120). Ortanca yaş 45'tir. Tümörlerin 8 tanesi (%72.7) unifokaldir. PD-L1 ile tümör odak sayısını karşılaştıran diğer iki yayında da PD-L1 pozitif tümörlerin yarısından çoğu unifokaldir (17,139). Desmoplazi, 7 vakada gözlenmiştir. Hepsi de kalın fibröz septa gösteren alt grupta yer almaktadır. Olgulardan 6 tanesinin (%54.5) MTK derecesi düşüktür. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir ancak hasta grubunda oranları dikkat çekici bir biçimde yüksektir. Literatürde PD-L1 ve MTK ilişkisini inceleyen yayınlar içerisinde bu parametreler ilk defa çalışmamızda ele alınmıştır. Hasta sayımızın antitenin nadirliğine göre yeterli ancak yine de görece azlığı, PD-L1 uyguladığımız çoğu tümör bloğunun 6 aydan daha geçmiş tarihteki vakalara ait olması gibi kısıtlılıklar nedeniyle bulgularımız geliştirilmeye açıktır ve bu konular hakkında daha ileri çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

PD-L1 ile lenf nodu disseksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Disseke edilen lenf nodu sayısı PD-L1 pozitif grupta negatif gruba göre

yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu ilginç bulgu, literatürde ilktir. PD-L1 mekanizması göz önüne alındığında PD-L1 pozitif bir tümörün daha agresif karakterde olması beklenir. Belki bu sebeple lenf nodu metastazı gerçekleştirmesi daha olasıdır ve görüntüleme yöntemlerinde de metastatik lenf nodu açısından kuşku yaratıyor olabilirler (36,82). En geniş vaka sayısına sahip çalışmada, PD-L1 pozitif tümörlerin anlamlı bir şekilde daha fazla nodal metastaz gerçekleştirdikleri gösterilmiştir (120). Çalışmamızda şüpheli sonucu disseke edilen lenf nodu sayısı ve PD-L1 arasında anlamlı bir ilişki gösterilmekle birlikte nodal metastaz, metastatik lenf nodu sayısı ve perinodal infiltrasyon ile PD-L1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamı kanıtlanamayan bu ilişkiler yine de oransal olarak değerlidir. PD-L1 pozitif olgu grubunda nodal metastaz gösteren hasta sayısı 8 iken, göstermeyen hasta sayısı 3'tür. PD-L1 negatif olguların ise %86.7'sinde perinodal infiltrasyon gözlenmektedir ve bu incelemenin p değeri 0.056'dır. Metastatik lenf nodu sayısının ortanca değeri PD-L1 negatif grup için 6.25 iken pozitif grup için 12.27'dir. PD-L1 pozitif tümörler, immün yolaklar içerisinde rol aldıklarından dolayı histiositik yanıtı fazlaca etkiliyor olabilirler. Bu etkileşim sonucu lenf nodlarında metastaz imajı yaratıyor ve fazla lenf nodu diseksiyonuna yol açıyor olabilirler. Bu hipotezimiz, ileri çalışmalarla incelenmelidir.

Hastalık nüksü ile PD-L1 arasındaki ilişkinin önemi çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilmiştir. PD-L1 negatif hastaların %84.6'sında hastalık nüksü görülmemiştir. Hastalık nüksü ve PD-L1 pozitifliği ilişkisini gösteren bir çalışma daha mevcuttur (120). Çalışmamız, bu bulguyu ortaya koyan ikinci çalışmadır. Uzak metastaz ile PD-L1 ekspresyon durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak PD-L1 pozitif 11 hastanın 10'unda uzak metastaz mevcuttur. PD-L1 ekspresyon oranı düşük olduğu halde PD-L1 ile uzak metastaz gelişimi arasında korelasyon saptayan bir çalışma vardır (138). PD-L1 pozitif bir tümörün, PD-L1 patofizyolojisi gereği hastalık nüksü ve uzak metastaz ile ilişkili olması beklenebilir ancak tümöral hücrelerin PD-L1 kazanımı için iki mekanizma söz konusudur; primer yolak ve sekonder/adaptif yolak. Primer yolakta, tümör hücreleri yüzeylerinde PD-L1 bulundurulur. Sekonder/adaptif yolakta ise tümör hücreleri, tümör mikroçevresi ve TİL ile etkileşimleri sonucu adaptasyon mekanizması geliştirerek PD-L1 kazanırlar (10,102,103,113). MTK'nın tümör mikroçevresi ise çok az sayıda TİL içermesi ile bilinmektedir (140). Bu durum, PD-L1 ekspresyonunun

adaptif kazanım yolağını etkilemekte olup MTK olgularında PD-L1 ekspresyon azlığını açıklıyor olabilir.

PD-L1 pozitif hasta grubumuzda, tümörlerin yarısından fazlası düşük dereceli MTK idi. Çalışmamızda da literatürde ilk kez, yüksek dereceli MTK olgularını öngörmeye ve korelasyon sağlamada belirli bir PD-L1 skor değeri olup olmadığı incelendi. Bu inceleme sonucunda TPS ve CPS skorları için bir cut-off değeri bulundu. Buna göre TPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %100, spesifitesi %33.33'tür. CPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %33.33, spesifitesi %83.33'tür. CPS'nin spesifitesinin yüksek olmasının nedeni, TİL'lerin MTK için nadir rastlanan bir özellik olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bulgumuz, PD-L1 ekspresyon oranlarımız literatüre kıyasla yüksek olduğu için değerlidir ancak ileri çalışmalarla ve geniş serilerle geliştirilmeye açıktır.

Sağkalım ile PD-L1 durumu birlikte incelendiğinde çoğu yayında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Üç yayında PD-L1 pozitif hasta grubunda, hastalık nedeniyle kaybedilen hasta bulunmamaktadır (17,108,137). Bi ve ark. yaptığı çalışmada PD-L1, uzak metastaz ve ileri hastalık evresi gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur ancak sağkalım üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (138). Sağkalım üzerinde PD-L1 etkisini gösteren iki yayın da Shi ve grubuna aittir. İki yayında da PD-L1 pozitifliği kısa sağkalım ile korele gösterilmiştir. Bizim serimizde ise PD-L1 pozitif durumda sadece 1 hasta kaybedilmiştir. PD-L1 pozitif grupta ilk ve tek ölüm 88. ayda gerçekleşmiş olup ortalama sağkalım süresi 45 aydır. PD-L1 negatif grupta ise ilk ölüm 1. ayda gerçekleşmiştir ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 30 aydır. PD-L1 ekspresyon durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. PD-L1 negatif grup için sağkalım oranları; 1. aydan sonra %81.8, 4. aydan sonra %71.6, 5. aydan sonra %61.4, 17. aydan sonra %49.1, 24. aydan sonra %36.8 ve 47. aydan sonra %24.5 olduğu bulunmuştur. Bu grup için 5. aydan sonra yaşam sürdürme oranlarının anlamlı olarak düştüğü gözlenmektedir. Sağkalım ile korelasyon gösteren iki çalışmanın aksine (119,120) hasta grubumuzda PD-L1 pozitif hastaların sağkalım süreleri daha uzundur. PD-L1 negatif hastalar ise daha kısa sağkalım ile seyreliyor gözükmektedir. Bulgumuz, literatürdeki diğer yayınlarla uyum içerisinde (17,108,116,137–139). İncelenen diğer histopatolojik, klinikopatolojik

ve genetik parametrelerle PD-L1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki çalışmamızda gösterilememiştir.

Postoperatif dönemde, MTK olgularında serum kalsitonin değerinin azalması beklenir. Bu azalma, hastalığın kontrol altına alınması ve tümör yükünün azaltılması hakkında öngörü sağlar. BcR, postoperatif dönemde kalsitonin seviyelerinin referans aralıklarının üstüne çıkması ve/veya persistan yüksek seviyede seyretmesi olarak tanımlanır (4,98,99). MTK ve BcR gelişimi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Mathiesen ve ark. yaptığı çalışmada BcR gelişimi için tümörün lenf nodu metastazı göstermesi tek ve bağımsız prognostik faktör olarak belirtilmiştir (86). Tartışma bölümünün önceki kısımlarındaki parametreler ile BcR arasındaki ilişki özetlenecek olursa çalışmamızda, LVİ ve BcR arasında korelasyon bulunmuştur. LVİ varlığında BcR görülme olasılığı, LVİ olmayan gruba göre yaklaşık 4 kat daha fazladır. Bu durum, LVİ varlığının dolaşımdaki tümör yükünü ve sekresyonu artırması ile açıklanabilir. Lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda BcR ortalama 8. ay civarı görülürken lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hasta grubunda bu sürenin 1 ay olduğu görülmüştür. Perinodal infiltrasyon ise BcR gelişmesi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu durum, lenf nodu disseksiyonu ile tümör yükünün azaltılmasına ve perinodal infiltrasyon ile de tümör yükü direncinin artmasına bağlanabilir (9,82). Lenf nodu disseksiyonunun uygulanması, BcR'ye kadar geçen süreyi anlamlı bir şekilde kısaltmaktadır. Bulgular, bahsedilen çalışma (86) ile uyumludur. Guo ve ark. yaptığı çalışmada ise tümör boyutu arttıkça ve tümör multifokal oldukça BcR'ye kadar geçen sürenin kısaldığı bildirilmiştir (123). Çalışmamızda BcR'ye kadar geçen süreyi etkileyen lenf nodu disseksiyonu yapılması dışında uzak metastaz etkisi de ortaya konulmuştur. Uzak metastaz olmayan durumlarda, BcR saptanmasına kadar geçen süre yaklaşık 9.5 aydır. Uzak metastazı olan olgularda ise bu süre, 6 hafta civarındır. Tümör tiroid parankimi içerisinde infiltratif sınırlı iken vakaların %57.9'unda BcR meydana gelmektedir. BcR gelişimi açısından değerlendirilebilen, PMYDİ görülen 17 vakanın 16'sında BcR gelişmiştir. Shi ve ekibinin yaptığı geniş vaka sayısı olan bir çalışmada, ETE multivariye analizlerde BcR gelişmesi açısından önemli prognostik değişkenler arasında belirtilmektedir (120). MTK derecesi düşük iken BcR gelişme riski de düşüktür. MTK derecesi yüksek grupta, BcR görülen vakalar görülmeyenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır. Bu değişkenlerin birlikte ele alındığı yayın mevcuttur ancak bu yayında, değişkenler sağkalım ile kıyaslanmış olup birbirleriyle kıyaslanmamıştır

(16). Vakalarımızda BcR görülmeyen hastaların %90.9'unda PNI de yoktur. BcR ve PNI ilişkisini çalışmamıza benzer şekilde gösteren yayınlar mevcuttur. Bu durumun, PNI'nin hastalık yükünü arttırması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (120,126). Shi ve ekibinin yayınında ise BcR'nin PD-L1 pozitif tümör grubunda daha fazla geliştiği gösterilmiştir (120). PD-L1 pozitif hasta grubumuzda, negatif gruba göre BcR açısından bir fark saptanmamıştır. Yine literatürle uyumlu bir şekilde (123) BcR ve hastalık nüksü arasında korelasyon bulunmuştur. Hastalık nüksü görülen olguların %75'inde BcR de saptanmaktadır. Nükse sebep olan direnç faktörlerinin tümöral hormon sekresyonunda da dirence sebep olduğu düşünülebilir. BcR ile hastalığa özgü sağkalım arasında etkileşimler gösterilmekle birlikte (16,18,120) çalışmamızda önemi gösterilememiştir.

Hastalık nüksü yetersiz cerrahi, cerrahi sınır pozitifliği gibi faktörlere bağlı olabildiği gibi tümörün agresif karakterinden de kaynaklanabilir (33,51,82,125). Tartışma bölümünün önceki kısımlarında parametreler ile nüks arasındaki ilişki özetlenecek olursa çalışmamızda, nüks ve PMYDI arasında ilişki bulunmuştur. PMYDI olmayan hastaların %88.9'unda nüks de yoktur. Hastalık nüksü gelişmeyen olguların %83.9'u düşük dereceli MTK'dır. MTK derecesini çoğu parametre ile kıyaslayan yayınlarda da sonuç benzerdir (16,18,20). Hasta grubumuzdaki kalsitonin negatif bir vakada nüks de gelişmiştir. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak tek hastanın olması ve bu hastada da nüks gelişmiş olmasından dolayı kısıtlılık mevcuttur. Kalsitonin negatif MTK olgusu bildiren bir yayında, hastada nüks gelişmemiştir (131). Kalsitonin negatif bildirilen olguları derleme yapan bir makalede ise nüks oranları düşük bulunmuştur (34). Hastalık nüksü ile PD-L1 arasındaki ilişkinin önemi çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilmiştir. PD-L1 negatif hastaların %84.6'sında hastalık nüksü de görülmemiştir. Hastalık nüksü ve PD-L1 pozitifliği ilişkisini gösteren bir çalışma daha mevcuttur (120). Yine literatürle uyumlu bir şekilde (123) BcR ve hastalık nüksü arasında korelasyon bulunmuştur. Hastalık nüksü görülen olguların %75'inde BcR de saptanmaktadır.

Uzak metastaz ile diğer değişkenler arasındaki bulgular tekrarlanacak olursa çalışmamızda, tümör paterni ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ancak verilere göre tümörde belirli bir patern olmadığında uzak metastaz riski artmaktadır. Küçük hücreli benzeri ve solid paternler ise %20 oranında uzak metastaz gösterme riski ile belirli bir paterni olmayan olguları sıklık açısından

takip etmektedir. Küçük hücreli benzeri ve solid paternler istatistiksel olarak anlam göstermemiş olsa da oranları yüksektir ve bu paterne sahip tümörlerde uzak metastaz riski açısından dikkatle tarama önerilebilir. Uzak metastazı olan olguların %91.6'sında LVİ izlenmektedir. Vaka sayısı çok olan bir yayında, MTK olgularının %2'lik bir kısmında nodal metastaza rastlanmadan da uzak metastaz görülebileceği bildirilmiştir (141). Hasta grubumuzda nekroz yok ise uzak metastaz görülme riski yaklaşık 8 kat azalmaktadır. PMYDİ olmayan hastaların %96.4'ünde de uzak metastaz da görülmemiştir.

Çalışmamızda sağkalım incelemelerine de yer verilmiştir. Sağkalım ile histopatolojik ve klinikopatolojik parametrelerin ilişkisi tartışma kısmının önceki bölümlerinde literatür ışığında detaylıca değerlendirilmiştir. Bu kısımda sağkalım verileri özetlenirse sonuçlarımıza göre sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler: Tiroid parankimi içerisinde tümörün infiltratif sınırlı olması, LVİ varlığı, kalsitonin negatifliği, PNİ varlığı, MTK derecesinin yüksek olması, PMYDİ varlığı, tümörde nekroz varlığı, ileri hastalık evresi ve uzak metastaz varlığıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 85 MTK olgusu histopatolojik, klinikopatolojik ve genetik parametreleri ile detaylıca ele alınmıştır. İçlerinden PD-L1 İHK boyası uygulamaya uygun olan 52 vaka seçilmiş ve PD-L1 ekspresyon durumu ile de tüm bu parametreler kıyaslanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen, literatüre yeni bir katkı ve gelişme sağlayabilecek sonuçlar özetlenecek olursa:

- **MTK derecesi:** Ki67 proliferasyon indeksi, IMTCGS kapsamında kullanılmadığında dahi nekroz ve mitoz kriterleri ile yapılan bir derecelendirme sisteminin değerli ve prognostik olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Sadece nekroz ve mitoz sayısı/2 mm² kriterleri ile de derecelendirme sistemi, olguların sınıflandırılmasında prognostik açıdan etkindir. MTK derecesi yükseldikçe tümör çapı artmaktadır. Çalışmamız, PNI ve MTK derecesi arasında anlamlı bir sonuç bulan literatürdeki ilk çalışmadır. MTK derecesi yüksek grupta, BcR görülen vakalar görülmeyenlerin yaklaşık 5 katı sayıdadır. BcR ve MTK derecesi arasında en belirgin ilişki çalışmamızda saptanmıştır.
- **Tümör sınırları:** Tümörün tiroid parankimi içerisindeki konturları göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. BcR ve sağkalım üzerinde etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Tümör sınırları infiltratif iken vakaların %57.9'unda BcR meydana gelmektedir. Tümör sınırları düzgün olan hasta grubunda ise sağkalım oranı %93.5'tir. Çalışmamız, tümör sınırlarını bu şekilde ele alıp anlamlı sonuçlar bulan literatürdeki ilk çalışmadır.
- **Desmoplazi:** Çalışmamızda, literatürde ilk defa desmoplazi objektif kriterlerle 4 alt gruba ayrılmıştır: Kalın fibröz septa gösteren, ince fibröz septa gösteren, kalın ve ince dallanan fibröz septa gösteren ve sadece stromal reaksiyon. Bu ayrımın önemi yukarıdaki bulgularımızla ortaya konulmuştur. Desmoplazi olmayan durumlarda, lenf nodu metastazı olmayan hasta sayısı olanların 3 katı sayıdadır. Bu bulgu, diğer çalışmalarla uyumludur. Desmoplazinin kalın fibröz septa gösteren alt grubu, en sık (%70.8) lenf nodu metastazı izlenen gruptur. Desmoplazi görülen grupta LVİ saptanan olgular, LVİ saptanmayanların 2 katı sayıdadır. LVİ, en sık kalın fibröz septa gösteren grupta izlenmektedir (%59.5). PMYDİ ile desmoplazi arasında da etkileşim gösterilmiş olup desmoplazi göstermeyen tüm tümörlerde PMYDİ de görülmemiştir. Tüm bu bulgulardan literatürde ilk defa bu

çalışmada bahsedilmektedir. Çalışmamız, desmoplazinin objektif parametrelerle alt gruplara ayrılmasının önemini göstermektedir. Başka çalışmacıların da desmoplaziyi, bu tip detaylı çalışmalarla değerlendirmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

- **PD-L1:** PD-L1 pozitif hasta oranı %21.2 olup ülkemiz literatüründe saptanan en yüksek orandır. Ülkemizde yapılan bu çalışma dışındaki diğer tek yayında kullanılan PD-L1 klonunun farklı olması nedeniyle ekspresyon oranları düşük bulunmuş olabilir. Literatürün ve bulgularımızın ışığında, MTK olguları için Dako 22C3 klonu ile daha yüksek oranlarda ekspresyon saptandığını düşünmekteyiz. PD-L1 ile lenf nodu disseksiyonu uygulanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Disseke edilen lenf nodu sayısı PD-L1 pozitif grupta negatif gruba göre yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu ilginç bulgu, literatürde ilktir. Hastalık nüksü ile PD-L1 arasındaki ilişkinin önemi çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilmiştir. PD-L1 negatif hastaların %84.6'sında hastalık nüksü de görülmemiştir. Çalışmamız, bu bulguyu ortaya koyan ikinci çalışmadır. Çalışmamızda, literatürde ilk defa, yüksek dereceli MTK olgularını öngörmede ve korelasyon sağlamada belirli bir PD-L1 skor değeri olup olmadığı incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda TPS ve CPS skorları için bir cut-off değeri bulundu. TPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %100, spesifitesi %33.33'tür. CPS'nin yüksek dereceli MTK olgularını öngörmesi için optimum cut-off değeri ≤ 4 olarak bulunmuş olup sensitivitesi %33.33, spesifitesi %83.33'tür. PD-L1 pozitif durumda sadece 1 hasta kaybedilmiştir. PD-L1 pozitif grupta ilk ve tek ölüm 88. ayda gerçekleşmiş olup ortalama sağkalım süresi 45 aydır. PD-L1 negatif grupta ise ilk ölüm 1. ayda gerçekleşmiştir ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık 30 aydır. PD-L1 ekspresyon durumu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Literatürde kısa sağkalım ve PD-L1 pozitifliği arasında korelasyon gösteren çalışmaların aksine hasta grubumuzda PD-L1 pozitif hastaların sağkalım süreleri daha uzundur. Çelişen bulguların değerlendirilmesi için daha geniş vaka sayıları ve güncel tarihli tümör blokları ile yapılacak olan PD-L1 çalışmalarına gerek duyulmaktadır.
- **BcR:** Lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda BcR ortalama 8. ay civarı görülürken lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hasta grubunda bu sürenin 6 hafta

olduğu görülmüştür. Çalışmamızda BcR'ye kadar geçen süreyi etkileyen lenf nodu disseksiyonu yapılması hariç uzak metastaz etkisi de ortaya konulmuştur. Uzak metastaz olmayan durumlarda, BcR saptanmasına kadar geçen süre yaklaşık 9.5 aydır. Uzak metastazı olan olgularda ise bu süre, 6 hafta civarındır. Perinodal infiltrasyon ise BcR gelişmesi için risk faktörü olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürdeki bazı yayınlarla tutarlılık göstermekle birlikte hepsini bir arada içeren ve risk faktörleri belirleyen tek yayındır.

- **Sağkalım:** Sağkalımı etkileyen faktörler çalışmamızda literatürle uyum halindedir. Özetle, infiltratif tümör sınırları, LVI varlığı, kalsitonin negatifliği, PNI varlığı, MTK derecesinin yüksek olması, tümörde nekroz varlığı, PMYDI varlığı, ileri hastalık evresi ve uzak metastaz varlığı kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Patoloji pratiğinde bilginin yarılanma ömrü oldukça kısalmıştır. Rutinimize ve bilgi hazinemize her gün yeni antiteler, yardımcı tanısal yöntemler ve öğrenilmesi gereken birçok moleküler keşif eklenmektedir. Yardımcı tanısal yöntemlerin böylesi hızla geliştiği dönemde gerek maddi sebepler gerekse çalıştığımız merkezlerin imkanları gibi faktörlerden dolayı her patolog için bu yöntemler “ulaşılabilir” olmamaktadır.

Bu düşüncelerle yola çıktığımız tez çalışmamızda, öncelikle birer morfolog olan biz patologların, dünyanın neresinde olursa olsun işine yarayabilecek histomorfolojik parametreler sağlamak istedik.

MTK oldukça nadir görülen bir antite olup agresif niteliklere sahip bir malignitedir. Bu malignite ile karşılaştığımızda, patoloji raporumuzda nelere dikkat etmek gerektiğini bilmek, hasta ve yakınlarının yönetimini doğru şekilde yönlendirmek en önemli hedeftir. Çalışmamız sonucunda fazla sayıda anlamlı histopatolojik ve klinikopatolojik parametre ilişkisi, PD-L1 gibi hastaya immünoterapi seçeneği sunabilecek bir molekülün detaylı İHK incelemesi sunulmuştur.

Literatürde farklı çalışmalarda, incelenen parametre ne olursa olsun MTK vakaları için belirtilen değer aralıkları çok geniştir. Bulunan sonuçlar birbirleriyle korelasyon gösterse de değişkenlikler söz konusudur. Bu sebeptendir ki, MTK olguları için geniş vaka sayılı ve çok merkezli çalışmalar bir ihtiyaçtır. Konvansiyonel tedavi yöntemlerinde dirençli, ailesel de olabilen bu malignite için umut olabilecek yeni tedavi yöntemlerinin daha ileri çalışmalarla araştırılmasını önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 Aralık 2010;127(12):2893-917.
2. Reagh J, Bullock M, Andrici J, Turchini J, Sioson L, Clarkson A, vd. NRASQ61R Mutation-specific Immunohistochemistry Also Identifies the HRASQ61R Mutation in Medullary Thyroid Cancer and May Have a Role in Triaging Genetic Testing for MEN2. *Am J Surg Pathol*. Ocak 2017;41(1):75-81.
3. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary thyroid cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*. Ocak 2015;111(1):51-60.
4. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, vd. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. Haziran 2015;25(6):567-610.
5. Kalezic NK, Zivaljevic VR, Slijepcevic NA, Paunovic IR, Diklic AD, Sipetic SB. Risk factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer Prev*. Mayıs 2013;22(3):262-7.
6. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, vd. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol*. Kasım 2013;37(11):1671-7.
7. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, Tuttle RM, Sherman E, Katabi N, vd. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol*. Eylül 2020;33(9):1690-701.
8. Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, vd. Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology*. 2005;68(2-3):87-96.
9. Erovic BM, Kim D, Cassol C, Goldstein DP, Irish JC, Asa SL, vd. Prognostic and predictive markers in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. Aralık 2012;23(4):232-42.
10. Cha JH, Chan LC, Li CW, Hsu JL, Hung MC. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer. *Mol Cell*. Kasım 2019;76(3):359-70.
11. Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol*. Mart 2014;25(1):21-9.

12. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol.* Ekim 2009;16(10):2875-81.
13. Zaatari GS, Saigo PE, Huvos AG. Mucin production in medullary carcinoma of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med.* Şubat 1983;107(2):70-4.
14. Huss LJ, Mendelsohn G. Medullary carcinoma of the thyroid gland: an encapsulated variant resembling the hyalinizing trabecular (paraganglioma-like) adenoma of thyroid. *Mod Pathol.* Eylül 1990;3(5):581-5.
15. Albores-Saavedra J, LiVolsi VA, Williams ED. Medullary carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* Mayıs 1985;2(2):137-46.
16. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, Tuttle RM, Sherman E, Katabi N, vd. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol.* Eylül 2020;33(9):1690-701.
17. Kemal Y, Çalışkan S, Gun S, Kefeli M. PD-L1 Expression in Medullary Thyroid Carcinoma and Its Association with Clinicopathological Findings. *Türk Patoloji Derg.* 2022;38(2):106-13.
18. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, vd. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 01 Ocak 2022;40(1):96-104.
19. Najdawi F, Ahmadi S, Capelletti M, Dong F, Chau NG, Barletta JA. Evaluation of grade in a genotyped cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas. *Histopathology.* Eylül 2021;79(3):427-36.
20. Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW, vd. A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis. *Am J Surg Pathol.* Ekim 2020;44(10):1419-28.
21. Livolsi V. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: Saunders; 1990.
22. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbecks Arch Surg.* Ekim 1998;383(5):334-6.
23. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development.* 15 Haziran 2017;144(12):2123-40.

24. Murray D. Functional Endocrine Pathology. 2nd bs. Kalman K, Asa S, editörler. Oxford: Blackwell; 1998. 295-380 s.
25. Standring S, Gray H. Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 42nd bs. Amsterdam: Elsevier; 2021.
26. Mescher A, Junqueira L. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13th bs. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
27. Mills S. Histology for pathologists. 5th bs. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
28. Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. *Endocr Pathol.* Mart 2021;32(1):35-43.
29. Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezzat S. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Curr Oncol.* Aralık 2019;26(6):389-94.
30. Zayed AA, Ali MKM, Jaber OI, Suleiman MJ, Ashhab AA, Al Shweiat WM, vd. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for medullary thyroid carcinoma? Our experience and a literature review. *Endocrine.* Mart 2015;48(2):629-36.
31. Sponziello M, Benvenuti S, Gentile A, Pecce V, Rosignolo F, Virzi AR, vd. Whole exome sequencing identifies a germline MET mutation in two siblings with hereditary wild-type RET medullary thyroid cancer. *Hum Mutat.* Mart 2018;39(3):371-7.
32. Simões-Pereira J, Bugalho MJ, Limbert E, Leite V. Retrospective analysis of 140 cases of medullary thyroid carcinoma followed-up in a single institution. *Oncol Lett.* Haziran 2016;11(6):3870-4.
33. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist.* 2013;18(10):1093-100.
34. Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, vd. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord.* 29 Mayıs 2019;19(Suppl 1):45.
35. Wells SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2013;98(8):3149-64.
36. Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, Andrioli M, Baldelli R, Cremonini N, vd. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res.* 25 Ekim 2014;33(1):87.

37. Albores-Saavedra JA, Krueger JE. C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol.* 2001;12(4):365-77.
38. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J. Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer.* 15 Şubat 1996;77(4):750-6.
39. Guyétant S, Josselin N, Savagner F, Rohmer V, Michalak S, Saint-André JP. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. *Mod Pathol.* Ağustos 2003;16(8):756-63.
40. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* Nisan 2016;12(4):192-202.
41. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, vd. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2012;97(10):E2031-5.
42. Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, vd. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 25 Ekim 2019;20:324-36.
43. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2011;96(5):E863-8.
44. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettgowda C, Roberts NJ, vd. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2013;98(2):E364-9.
45. Simbolo M, Mian C, Barollo S, Fassan M, Mafficini A, Neves D, vd. High-throughput mutation profiling improves diagnostic stratification of sporadic medullary thyroid carcinomas. *Virchows Arch.* Temmuz 2014;465(1):73-8.
46. Grubbs EG, Williams MD, Scheet P, Vattathil S, Perrier ND, Lee JE, vd. Role of CDKN2C Copy Number in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* Kasım 2016;26(11):1553-62.
47. Tamburrino A, Molinolo AA, Salerno P, Chernock RD, Raffeld M, Xi L, vd. Activation of the mTOR pathway in primary medullary thyroid carcinoma and lymph node metastases. *Clin Cancer Res.* 01 Temmuz 2012;18(13):3532-40.

48. Lyra J, Vinagre J, Batista R, Pinto V, Prazeres H, Rodrigues F, vd. mTOR activation in medullary thyroid carcinoma with RAS mutation. *Eur J Endocrinol*. Kasım 2014;171(5):633-40.
49. Sponziello M, Durante C, Boichard A, Dima M, Puppini C, Verrienti A, vd. Epigenetic-related gene expression profile in medullary thyroid cancer revealed the overexpression of the histone methyltransferases EZH2 and SMYD3 in aggressive tumours. *Mol Cell Endocrinol*. 05 Temmuz 2014;392(1-2):8-13.
50. Wang N, Kjellin H, Sofiadis A, Fotouhi O, Juhlin CC, Bäckdahl M, vd. Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 19 Nisan 2016;7(16):21332-46.
51. Bussi res V, Roy S, Deladoey J, Rousseau  , St-Vil D, Pich  N. Prophylactic thyroidectomies in MEN2 syndrome: Management and outcomes. *J Pediatr Surg*.  ubat 2018;53(2):283-5.
52. Etit D, Faquin WC, Gaz R, Randolph G, DeLellis RA, Pilch BZ. Histopathologic and clinical features of medullary microcarcinoma and C-cell hyperplasia in prophylactic thyroidectomies for medullary carcinoma: a study of 42 cases. *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 01 Kasım 2008 [a.yer 17 Ağustos 2024];132(11):1767-73. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976013/>
53. Endokrin  alı ma Grubu. Endokrin Tümörlerin Patolojik Değerlendirme Standartları ve Kılavuzları. Patoloji Dernekleri Federasyonu; 2010. s. 17-8.
54. Matias-Guiu X, DeLellis R, Moley J. Pathology and Genetic of Tumours of Endocrine Organs, WHO Classification of Tumours. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C, editörler. Lyon: IARC Press; 2017. 86-91 s.
55. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, vd. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. Aralık 2004;145(12):5465-70.
56. Lloyd R V., Douglas BR, Young WF. Endocrine Diseases. American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology Washington, DC; 2002.
57. Kini S. Thyroid cytopathology: an atlas and text. Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
58. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, Romanelli F, Nigri G, Valabrega S, vd. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*.  ubat 2015;82(2):280-5.

59. Gucer H, Caliskan S, Kefeli M, Mete O. Do You Know the Details of Your PAX8 Antibody? Monoclonal PAX8 (MRQ-50) Is Not Expressed in a Series of 45 Medullary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol.* Mart 2020;31(1):33-8.
60. Faggiano A, Talbot M, Lacroix L, Bidart JM, Baudin E, Schlumberger M, vd. Differential expression of galectin-3 in medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* Aralık 2002;57(6):813-9.
61. Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* Eylül 2000;8(3):189-94.
62. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer.* 15 Ağustos 1984;54(4):657-62.
63. Roth KA, Bensch KG, Hoffman AR. Characterization of opioid peptides in human thyroid medullary carcinoma. *Cancer.* 01 Mayıs 1987;59(9):1594-8.
64. Scopsi L, Ferrari C, Pilotti S, Holst JJ, Rehfeld JF, Fossati G, vd. Immunocytochemical localization and identification of prosomatostatin gene products in medullary carcinoma of human thyroid gland. *Hum Pathol.* Ağustos 1990;21(8):820-30.
65. Dominguez-Malagon H, Macias-Martinez V, Molina-Cardenas H, Suster S. Amphicrine medullary carcinoma of the thyroid with luminal differentiation: report of an immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol.* 1997;21(6):569-74.
66. Golouh R, Us-Krasovec M, Auersperg M, Jancar J, Bondi A, Eusebi V. Amphicrine--composite calcitonin and mucin-producing--carcinoma of the thyroid. *Ultrastruct Pathol.* 1985;8(2-3):197-206.
67. Laforga JB, Aranda FI. Pseudoangiosarcomatous features in medullary thyroid carcinoma spindle-cell variant. Report of a case studied by FNA and immunohistochemistry. *Diagn Cytopathol.* Temmuz 2007;35(7):424-8.
68. Landon G, Ordóñez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol.* Ağustos 1985;16(8):844-7.
69. Kakudo K, Miyauchi A, Ogihara T, Takai SI, Kitamura H, Kosaki G, vd. Medullary carcinoma of the thyroid. Giant cell type. *Arch Pathol Lab Med.* Eylül 1978;102(9):445-7.
70. Ozkara SK, Gürbüz Y, Müezzinoğlu B, Yumbal Z. Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. *Endocr Pathol.* 2002;13(2):167-71.

71. Cakir M, Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U, Karpuzoglu G. Medullary thyroid carcinoma, follicular variant. *Endocr Pathol.* 2002;13(1):75-9.
72. Verma A, Kane S, Vinarkar S, D'Cruz AK. Small cell medullary thyroid carcinoma: A diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017;60(4):562-4.
73. Beerman H, Rigaud C, Bogomoletz W V, Hollander H, Veldhuizen RW. Melanin production in black medullary thyroid carcinoma (MTC). *Histopathology.* Mart 1990;16(3):227-33.
74. Dominguez-Malagon H, Delgado-Chavez R, Torres-Najera M, Gould E, Albores-Saavedra J. Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 15 Mart 1989;63(6):1183-8.
75. Sambade C, Baldaque-Faria A, Cardoso-Oliveira M, Sobrinho-Simões M. Follicular and papillary variants of medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* Aralık 1988;184(1):98-107.
76. Kawanishi N, Norimatsu Y, Ohsaki H, Yuminamochi T, Katoh R, Okusaki K, vd. Diagnosis of pseudopapillary variant of medullary thyroid carcinoma by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* Eylül 2014;42(9):823-6.
77. Amin MB. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th bs. Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, vd., editörler. New York: Springer; 2017.
78. Mathew CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, vd. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature.* 328(6130):527-8.
79. Gardner E, Papi L, Easton DF, Cummings T, Jackson CE, Kaplan M, vd. Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Hum Mol Genet.* Mart 1993;2(3):241-6.
80. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol.* Ocak 1999;17(1):380-93.
81. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, vd. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid.* Haziran 2005;15(6):531-44.
82. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw.* Mayıs 2010;8(5):549-56.

83. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, vd. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2003;88(5):2070-5.
84. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin North Am.* Ekim 2009;89(5):1193-204.
85. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* Ağustos 2010;22(6):475-85.
86. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen ÅK, vd. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. *Thyroid.* Mart 2019;29(3):368-77.
87. Abraham DT, Low TH, Messina M, Jackson N, Gill A, Chou AS, vd. Medullary thyroid carcinoma: long-term outcomes of surgical treatment. *Ann Surg Oncol.* Ocak 2011;18(1):219-25.
88. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* Eylül 2008;69(3):497-505.
89. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 01 Kasım 2006;107(9):2134-42.
90. Turkdogan S, Forest VI, Hier MP, Tamilia M, Florea A, Payne RJ. Carcinoembryonic antigen levels correlated with advanced disease in medullary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 17 Eylül 2018;47(1):55.
91. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, Aas T, Brauckhoff K, Hagen AI, vd. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma in Norway: A Nationwide Population-Based Study. *Eur Thyroid J.* Ocak 2019;8(1):31-40.
92. Vuong HG, Odate T, Ngo HTT, Pham TQ, Tran TTK, Mochizuki K, vd. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* Haziran 2018;25(6):633-41.
93. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, vd. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet.* Kasım 2016;53(11):729-34.

94. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, vd. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2008;93(3):682-7.
95. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, vd. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer.* 02 Haziran 2009;100(11):1777-83.
96. Koperek O, Scheuba C, Cherenko M, Neuhold N, De Micco C, Schmid KW, vd. Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma: a reliable indicator of metastatic potential. *Histopathology.* Nisan 2008;52(5):623-30.
97. Moses LE, Oliver JR, Rotsides JM, Shao Q, Patel KN, Morris LGT, vd. Nodal disease burden and outcome of medullary thyroid carcinoma. *Head Neck.* Şubat 2021;43(2):577-84.
98. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* Ocak 2008;4(1):22-32.
99. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, vd. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* Eylül 2001;55(3):403-9.
100. Al-Qurayshi Z, Khadra H, Chang K, Pagedar N, Randolph GW, Kandil E. Risk and survival of patients with medullary thyroid cancer: National perspective. *Oral Oncol.* Ağustos 2018;83:59-63.
101. Williams M, Lidke DS, Hartmann K, George TI. PD-L1 Expression in Mastocytosis. *Int J Mol Sci.* 13 Mayıs 2019;20(9).
102. Seliger B. Basis of PD1/PD-L1 Therapies. *J Clin Med.* 08 Aralık 2019;8(12).
103. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, vd. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 15 Ocak 2019;18(1):10.
104. Qi Y, Xia Y, Lin Z, Qu Y, Qi Y, Chen Y, vd. Tumor-infiltrating CD39+CD8+ T cells determine poor prognosis and immune evasion in clear cell renal cell carcinoma patients. *Cancer Immunol Immunother.* Ağustos 2020;69(8):1565-76.
105. Lenouvel D, González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, Gonzalez-Ruiz L, Gonzalez-Ruiz I, Ramos-García P. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 overexpression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* Temmuz 2020;106:104722.

106. Zhang GQ, Wei WJ, Song HJ, Sun ZK, Shen CT, Zhang XY, vd. PROGRAMMED CELL DEATH-LIGAND 1 OVEREXPRESSION IN THYROID CANCER. *Endocr Pract.* Mart 2019;25(3):279-86.
107. Dell'Aquila M, Granitto A, Martini M, Capodimonti S, Cocomazzi A, Musarra T, vd. PD-L1 and thyroid cytology: A possible diagnostic and prognostic marker. *Cancer Cytopathol.* Mart 2020;128(3):177-89.
108. Bongiovanni M, Rebecchini C, Saglietti C, Bulliard JL, Marino L, de Leval L, vd. Very low expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* Haziran 2017;24(6):L35-8.
109. Munari E, Rossi G, Zamboni G, Lunardi G, Marconi M, Sommaggio M, vd. PD-L1 Assays 22C3 and SP263 are Not Interchangeable in Non-Small Cell Lung Cancer When Considering Clinically Relevant Cutoffs: An Interclone Evaluation by Differently Trained Pathologists. *Am J Surg Pathol.* Ekim 2018;42(10):1384-9.
110. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol* [Internet]. 04 Temmuz 2015 [a.yer 24 Haziran 2024];10(7):985-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134220/>
111. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, vd. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* Mart 2019;143(3):330-7.
112. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M, Boone J, Menzl I, Bruey JM, vd. Development of a PD-L1 Complementary Diagnostic Immunohistochemistry Assay (SP142) for Atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* Şubat 2019;27(2):92-100.
113. Sukari A, Nagasaka M, Al-Hadidi A, Lum LG. Cancer Immunology and Immunotherapy. *Anticancer Res.* Kasım 2016;36(11):5593-606.
114. Aghajani MJ, Roberts TL, Yang T, McCafferty CE, Caixeiro NJ, DeSouza P, vd. Elevated levels of soluble PD-L1 are associated with reduced recurrence in papillary thyroid cancer. *Endocr Connect.* Temmuz 2019;8(7):1040-51.
115. Girolami I, Pantanowitz L, Mete O, Brunelli M, Marletta S, Colato C, vd. Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Is a Potential Biomarker of Disease-Free Survival in Papillary Thyroid Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis of PD-L1 Immunoexpression in Follicular Epithelial Derived Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* Eylül 2020;31(3):291-300.

116. Fonseca L, Freitas C, Caramelo A, Eloy C. Expression of PD-L1 in medullary thyroid carcinoma-a new therapeutic target? *Endocrinol Diabetes Metab. Temmuz* 2021;4(3):e00241.
117. Karkheiran B, Jahanbin B, Shahverdi G, Soleimani V. Evaluation of PD-L1 antigen expression using immunohistochemistry technique in medullary thyroid carcinoma samples. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2023;15(1):12-20.
118. Wan B, Deng P, Dai W, Wang P, Dong Z, Yang C, vd. Association between programmed cell death ligand 1 expression and thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine.* 09 Nisan 2021;100(14):e25315.
119. Shi X, Li CW, Tan LC, Wen SS, Liao T, Zhang Y, vd. Immune Co-inhibitory Receptors PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, and TIGIT in Medullary Thyroid Cancers: A Large Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Ocak 2021;106(1):120-32.
120. Shi X, Yu PC, Lei BW, Li CW, Zhang Y, Tan LC, vd. Association Between Programmed Death-Ligand 1 Expression and Clinicopathological Characteristics, Structural Recurrence, and Biochemical Recurrence/Persistent Disease in Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* Eylül 2019;29(9):1269-78.
121. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, vd. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol [Internet].* 01 Mart 2022 [a.yer 21 Temmuz 2024];33(1):27-63. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288841/>
122. Kara Z, Demir AN, Sulu C, Gonen MS. Medullary Thyroid Cancer Follow-Up Results: 20 Years of Experience in a Tertiary Center. *Cerrahpasa Medical Journal [Internet].* 14 Eylül 2023 [a.yer 17 Temmuz 2024]; Erişim adresi: <http://cerrahpasamedj.org/en/medullary-thyroid-cancer-follow-up-results-20-years-of-experience-in-a-tertiary-center-131199>
123. Guo F, Li L, Gu P, Zhang G, Ruan X, Zhao J, vd. Changes of biochemical factors and the effect on recurrence of medullary thyroid carcinoma after surgery. *Heliyon [Internet].* 30 Nisan 2024 [a.yer 27 Temmuz 2024];10(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38681571/>
124. Hamdy O, Awany S, Metwally I. Medullary thyroid cancer: Epidemiological pattern and factors contributing to recurrence and metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 01 Nisan 2020;102(7):499-503.
125. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel).* 27 Temmuz 2022;14(15).

126. Wusiman D, Guo L, Li L, Zhang X, Zhao X, An Z, vd. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 and TIM-3 expression in medullary thyroid carcinoma: a retrospective immunohistochemistry study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 01 Ocak 2024 [a.yer 23 Temmuz 2024];47(1):91-100. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37464189/>
127. Hou Y, He X, Chute DJ. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol*. 01 Haziran 2020;48(6):559-63.
128. Samà MT, Rossetto Giaccherino R, Gallo M, Felicetti F, Maletta F, Bonelli N, vd. Clinical challenges with calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 01 Eylül 2016 [a.yer 19 Temmuz 2024];142(9):2023-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125958/>
129. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, vd. Prevalence and clinical spectrum of nonsecretory medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 01 Mart 2013 [a.yer 19 Temmuz 2024];23(3):294-300. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946486/>
130. Zhou Q, Yue S, Cheng Y, Jin J, Xu H. Clinical and pathological analysis of 19 cases of medullary thyroid carcinoma without an increase in calcitonin. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. 02 Ekim 2017 [a.yer 19 Temmuz 2024];69(8):575-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552629/>
131. Murphy DC, Johnson SJ, Aspinall S. Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: The “triple-negative” phenotype. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(3):E63-6.
132. Pazaitou-Panayiotou K, Chrisoulidou A, Mandanas S, Tziomalos K, Doumala E, Patakliouta F. Predictive factors that influence the course of medullary thyroid carcinoma. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 01 Haziran 2014 [a.yer 19 Temmuz 2024];19(3):445-51. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23832286/>
133. Giusca SE, Andriescu EC, Caruntu ID, Ciobanu D. Clinicopathological Profile of Medullary Thyroid Carcinoma-Could We Predict Aggressive Behavior? *Biomedicines*. 03 Ocak 2023;11(1).
134. Wang W, Wang X, Che G, Qiao J, Chen Z, Liu J. The Establishment and Verification of a Nomogram Model for Predicting the Overall Survival of Medullary Thyroid Carcinoma: An Analysis Based on the SEER Database. *Curr Oncol*. 22 Aralık 2023;31(1):84-96.

135. Contarino A, Dolci A, Maggioni M, Porta FM, Lopez G, Verga U, vd. Is Encapsulated Medullary Thyroid Carcinoma Associated With a Better Prognosis? A Case Series and a Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 27 Nisan 2022 [a.yer 24 Temmuz 2024];13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35574005/>
136. Lubin DJ, Behrman DB, Goyal S, Magliocca K, Shi Q, Chen AY, vd. Independent Validation of the International Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma: A Single Institution Experience. *Mod Pathol*. Eylül 2023;36(9):100235.
137. Ingenwerth M, Goetz M, Schmid KW, Theurer S. The mismatch repair system is not affected in medullary thyroid carcinoma independent of stromal desmoplasia or ret proto-oncogene mutation. *Ann Diagn Pathol*. 01 şubat 2020;44.
138. Bi Y, Ren X, Bai X, Meng Y, Luo Y, Cao J, vd. PD-1/PD-L1 expressions in medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic and prognostic analysis of Chinese population. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 01 Mart 2019 [a.yer 25 Temmuz 2024];45(3):353-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528043/>
139. Karkheiran B, Jahanbin B, Shahverdi G, Soleimani V. Evaluation of PD-L1 antigen expression using immunohistochemistry technique in medullary thyroid carcinoma samples [Internet]. *C. 15, Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2023. Erişim adresi: www.ijppp.org
140. Pozdeyev N, Erickson TA, Zhang L, Ellison K, Rivard CJ, Sams S, vd. Comprehensive Immune Profiling of Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. 01 Eylül 2020 [a.yer 25 Temmuz 2024];30(9):1263-79. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242507/>
141. MacHens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Risk Patterns of Distant Metastases in Follicular, Papillary and Medullary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res* [Internet]. 01 Ocak 2022 [a.yer 28 Temmuz 2024];54(1):7-11. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758495/>