



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ VE  
ANNEKSİN A1 VE TROP2'NİN TANISAL  
YARARLILIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zübeyir TURAN  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Suna ERKİLİÇ**

**Temmuz - 2021**



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TİROİD TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ VE  
ANNEKSİN A1 VE TROP2'NİN TANISAL  
YARARLILIĞI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zübeyir TURAN  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Suna ERKİLİÇ**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim  
Birimi tarafından, TF.UT.20.34 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ ONAY SAYFASI**

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ VE ANNEKSİN A1 VE  
TROP2’NİN TANISAL YARARLILIĞI****Dr. Zübeyir TURAN**

09. 07. 2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Metin KARAKÖK

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof.Dr. Suna ERKİLİÇ

Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Metin KARAKÖK
2. Prof. Dr. Suna ERKİLİÇ
3. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SÖKÜCÜ
4. Dr. Öğr. Üyesi Ömer ERONAT
5. Dr. Öğr. Üyesi Sibel CANGİ



## TEŞEKKÜR

*Bu çalışmayı yapmamda tecrübesi ile bana yol gösteren ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam, Prof. Dr. Suna ERKILIÇ'a*

*Asistanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,*

*Bütün öğrenim hayatım boyunca hep yanımda olup destek ve sabırlarını esirgemeyen anneme ve babama,*

*Sonsuz teşekkür ederim...*

*Dr. Zübeyir TURAN*

*Mayıs -2021*

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                                | ii  |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                            | iii |
| ÖZET .....                                                                                   | v   |
| ABSTRACT .....                                                                               | vi  |
| KISALTMALAR .....                                                                            | vii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                        | ix  |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                                                        | x   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                       | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                      | 3   |
| 2.1. TİROİDİN EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ .....                                | 3   |
| 2.1.1. Embriyoloji .....                                                                     | 3   |
| 2.1.2. Normal Anatomi .....                                                                  | 4   |
| 2.1.3. Histoloji .....                                                                       | 5   |
| 2.1.4. Tiroidin Lenfatik Drenajı .....                                                       | 7   |
| 2.2. Tiroid Tümörleri .....                                                                  | 8   |
| 2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji .....                                                       | 8   |
| 2.2.2. Papiller Tiroid Karsinomu .....                                                       | 9   |
| 2.2.3. Folliküler Tiroid karsinomu .....                                                     | 37  |
| 2.2.4. Papiller Nükleer Özelliklere Sahip Non-invaziv Folliküler Tümör (NIFTP) .....         | 39  |
| 2.2.5. Hürthle (Onkositik) Hücreli Tümörler .....                                            | 39  |
| 2.2.6. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu .....                                                 | 40  |
| 2.2.7. Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK) .....                                               | 41  |
| 2.2.8. Medüller Tiroid Karsinomu .....                                                       | 42  |
| 2.2.9. Skuamöz Hücreli Karsinom .....                                                        | 43  |
| 2.3. TNM KLASİFİKASYONU (AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, 8. Baskı, Haziran / 2018)(101) ..... | 43  |
| 2.4. EVRE GRUPLARI (AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, 8. Baskı, Haziran / 2018)(101) .....      | 44  |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                                       | 45  |
| 3.1. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması .....                                  | 45  |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2. Olguların Histopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi..... | 45  |
| 3.3.İmmünohistokimyasal İnceleme .....                              | 46  |
| 3.3.1. İmmünohistokimyasal Çalışma Metodu .....                     | 46  |
| 3.3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....                       | 49  |
| 3.4. İstatiksel Değerlendirme.....                                  | 50  |
| 4.BULGULAR.....                                                     | 51  |
| 4.1. Demografik Özellikler .....                                    | 51  |
| 4.1.1. Genel Liste .....                                            | 51  |
| 4.1.2. Esas Liste .....                                             | 53  |
| 4.2. Histomorfolojik Özellikler.....                                | 56  |
| 4.2.1.Genel Liste .....                                             | 56  |
| 4.2.2. Esas Liste .....                                             | 61  |
| 4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular.....                              | 66  |
| 4.3.1. Anneksin A1.....                                             | 66  |
| 4.3.2. TROP2 .....                                                  | 76  |
| 4.4. İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları .....                    | 87  |
| 5.TARTIŞMA.....                                                     | 89  |
| 6. SONUÇLAR.....                                                    | 101 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                   | 103 |

## ÖZET

### TİROİD TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN PROGNOZLA İLİŞKİSİ VE ANNEKSİN A1 VE TROP2'NİN TANISAL YARARLILIĞI

Dr. Zübeyir TURAN  
Tıpta Uzmanlık Tezi, Patoloji Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı, Prof. Dr. Suna ERKİLİÇ  
Mayıs 2021

**Giriş ve Amaç:** Tiroid kanserleri, tüm kanserlerin yaklaşık olarak %3.1'ini oluşturmakta olup bunların da %80-85 ise papiller tiroid karsinomudur (PTK). PTK oldukça iyi prognoza sahip olmasına rağmen nadiren agresif davranış göstermektedir. Çalışmamızda, PTK'nın histopatolojik özelliklerinin prognoz ile ilişkisinin ortaya konması ve tiroid tümörlerinde, anneksin A1 ve TROP2'nin tanısal yararlılığının anlaşılması hedeflenmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı sisteminde kayıtlı, 2005-2020 yılları arasında papiller tiroid karsinomu tanısı alan 2660 olgu çalışmaya alındı. Olgular, agresif klinik gidişata göre genel liste ve esas liste (n=293) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada, malign tiroid tümörleri ve benign neoplastik ve non-neoplastik olguları içeren TROP2 için 306 ve anneksin A1 için ise 150 vaka seçildi.

**Bulgular:** Esas listede yer alan 293 olgunun 98'i (%33,4) erkek, 195'i (%66,6) kadın olup kadın/ erkek oranı 1.99'dü. 264 olguda (%90) lenf nodu, 11 olguda (%3,7) uzak organ metastazı mevcuttu. 33 olguda (%11), hastalık kaynaklı ölüm görüldü. Tümör, 162 olguda (%55) bilateral, 149 olguda (%51) ise multifokaldi. Olguların, 204'ünde mikroskopik ekstra tiroidal yayılım (ETE) ve 7'sinde makroskopik ETE izlendi. Toplamda 173 olguda "tall cell" varyant komponenti mevcuttu. İmmünohistokimyasal çalışmada, TROP2 ile PTK'de sensitivite %63,5 ve spesifite %100 olarak hesaplanmış olup anneksin A1 ile tüm tiroid malignitelerinde sensitivite %83,8 ve spesifite %82,8 olarak bulundu.

**Sonuç:** Histopatolojik incelemede tiroid tümörlerinde; erkek cinsiyet, >1cm tümör çapı, bilateralite, mikroskopik ETE, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı ve başta "tall cell" varyant olmak üzere tümör varyantlarının prognoz ve rekürrens üzerinde etkili olduğu görülmüştür. İmmünohistokimyasal olarak ise tiroid karsinomlarında anneksin A1 ve TROP2'nin tanısal amaçlı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler;** Tiroid tümörleri, Papiller tiroid karsinomu, TROP2, Anneksin A1, Prognoz

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THYROID TUMORS WITH PROGNOSIS AND DIAGNOSTIC UTILITY OF ANNEXIN A1 AND TROP2

Dr. Zübeyir TURAN

Residency Thesis in Medicine, Department of Pathology

Supervisor, Prof. Dr. Suna ERKILIÇ

May – 2021

**Introduction and Objective:** Thyroid cancers constitute approximately 3.1% of all human cancers, of which 80-85% are papillary thyroid carcinoma (PTC). Although PTC has a very good prognosis, it rarely shows aggressive behavior. In our study, it is aimed to reveal the relationship between the histopathological features of PTC and prognosis and to understand the diagnostic usefulness of annexin A1 and TROP2 in thyroid tumors.

**Materials and Methods:** Between 2005 and 2020, 2660 cases registered in Gaziantep University Medical Faculty Hospital, Department of Pathology, diagnosed with papillary thyroid carcinoma, were included in the study. The cases were divided into two groups according to the aggressive clinical course as general list and main list (n = 293). In the immunohistochemical study, 306 cases for TROP2 and 150 cases for Annexin A1, including malignant tumors and benign neoplastic and non-neoplastic cases, were selected.

**Results:** Of the 293 cases in the main list, 98 (33.4%) were male, 195 (66.6%) were female, and the female/male ratio was 1.99. Lymph node metastasis was present in 264 cases (90%) and distant organ metastasis in 11 cases (3.7%). Disease-related death was seen in 33 cases (11%). The tumor was bilateral in 162 (55%) cases and multifocal in 149 (51%) cases. Microscopic extrathyroidal extension (ETE) was observed in 204 of the cases and macroscopic ETE was observed in 7 of the cases. A total of 173 cases had a "tall cell" variant component. In the immunohistochemical study, the sensitivity and specificity were calculated as 63.5% and 100% in PTC with TROP2, while the sensitivity was found as 83.8% and specificity as 82.8% in all thyroid malignancies with annexin A1.

**Conclusion:** In histopathological examination of thyroid tumors; Male gender, tumor diameter >1cm, bilaterality, microscopic extrathyroidal invasion, lymph node metastasis, distant metastasis and aggressive tumor variants, mainly the "tall cell" variant, were found to be effective on prognosis and recurrence. Immunohistochemically, it was concluded that annexin A1 and TROP2 can be used for diagnostic purposes in thyroid carcinomas.

**Keywords;** Thyroid tumors, Papillary thyroid carcinoma, TROP2, Annexin A1, Prognosis

## KISALTMALAR

**PTK:** Papiller Tiroid Karsinomu

**T3:** Triiyodotironin

**T4:** Tiroksin

**PAS:** Peryodik Asit-Shiff

**NIFT-P:** Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip, İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmı

**İİA:** İnce İğne Aspirasyonu

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**TNM:** Tümör, Nodal yayılım, Metastaz

**AJCC:** Amerikan Ortak Kanser Komitesi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**FAP:** Ailesel Adenomatöz Polipozis

**TG:** Tiroglobülin

**CK:** Sitokeratin

**PANCK:** Pansitokeratin

**CEA:** Karsinoembriyjenik Antijen

**ANXA1:** Anneksin A1

**TROP2:** Trofoblast Hücre Yüzeyi Antijeni 2

**TACSTD:** Tümörle İlişkili Kalsiyum Sinyal Dönüştürücü

**KDA:** Kilodalton

**CAM:** Hücre Adezyon Molekülü

**AMES:** Yaş, Uzak Metastaz, Yayılım ve Tümör Çapı

**AGES:** Yaş, Histolojik Grade, Yayılım ve Primer Tümör Boyutu

**MACIS:** Metastaz, Yaş, Komplet Rezeksiyon, Lokal İnvazyon ve Tümör Boyutu

**FTK:** Folliküler Tiroid Karsinomu

**HHK:** Hürthle Hücreli Karsinom

**BBA:** Büyük Büyütme Alanı

**ADTK:** Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

**ATK:** Anaplastik Tiroid Karsinomu

**MTK:** Medüller Tiroid Karsinomu

**MEN:** Multiple Endokrin Neoplazi  
**CGRP:** Kalsitonin Geni İle İlişkili Peptid  
**SCC:** Sküamöz Hücreli Karsinom  
**EMA:** Epitelyal Membran Antijen  
**RAİ:** Radyoaktif İyot  
**MNG:** Multinodüler Guatr  
**TNG:** Toksik Nodüler Guatr  
**TMG:** Toksik Multinodüler Guatr  
**K:** Kadın  
**E:** Erkek  
**ETE:** Ekstra Tiroidal Yayılım  
**FOL:** Folliküler  
**KL:** Klasik  
**ONK:** Onkositik  
**SKL:** Diffüz Sklerozan  
**DMNFV:** Diffüz Multinodüler Folliküler Varyant  
**PMK:** Papiller Mikrokarsinom  
**DOD:** Hastalık İlişkili Ölüm  
**PPD:** Pozitif Prediktif Değer  
**NPD:** Negatif Prediktif Değer  
**İDTK:** İyi Diferansiye Tiroid Karsinomu

## TABLULAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 Primer Tiroid Tümörleri Sınıflaması

**Tablo 2:** PTK Nükleer skrolama

**Tablo 3:** Genel liste demografik özellikleri

**Tablo 4:** Esas liste demografik özellikleri

**Tablo 5:** Genel liste ve esas liste cinsiyet-yaş dağılımı

**Tablo 6:** Genel listenin histomorfolojik özellikleri

**Tablo 7:** Genel listenin histolojik varyantları

**Tablo 8:** Esas liste histomorfolojik özellikleri

**Tablo 9:** Esas listenin tümör varyantları

**Tablo 10:** Tall cell yüzdelerine göre tümör ve metastatik lenf nodu dağılımı

**Tablo 11:** Esas liste tümör nükleer grade'leri ve lenf nodu metastaz oranları

**Tablo 12:** Metastatik vakalar ve hastalık ilişkili ölümlerin demografik özellikleri

**Tablo 13:** PTK varyantlarında anneksin A1 ekspresyonu

**Tablo 14:** Anneksin A1'in PTK varyantlarındaki sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'si

**Tablo 15:** Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında anneksin A1 ekspresyonu

**Tablo 16:** PTK dışındaki neoplastik lezyonlarda anneksin A1 ekspresyonu

**Tablo 17:** PTK'da varyantlara göre TROP2 ekspresyonu

**Tablo 18:** PTK varyantlarının TROP2 ile sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri

**Tablo 19:** Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında TROP2 ekspresyonu

**Tablo 20:** Tiroidin PTK dışındaki neoplazilerinde TROP2 ekspresyonu



## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1:** Tiroidin Normal Folliküler Yapısı
- Resim 2:** İnvaziv Enkapsüle ve İnfiltratif Folliküler Varyant
- Resim 3:** Diffüz Sklerozan Varyant
- Resim 4:** Tall Cell Varyant
- Resim 5:** Kolumnar Hücreli Varyant
- Resim 6:** Solid Varyant
- Resim 7:** Kribriform-Morüler Varyant
- Resim 8:** Hobnail Varyant
- Resim 9:** Warthin Benzeri Varyant
- Resim 10:** Berrak Hücreli Varyant
- Resim 11:** Desmoid Tip Fibromatozis/Fasiitis Benzeri Stromaya Sahip PTK
- Resim 12:** Anneksin A1 İle Kuvvetli Nükleer ve Sitoplazmik Reaksiyon
- Resim 13:** Anneksin A1 ile boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi
- Resim 14:** PTK Varyantlarında Anneksin A1 Ekspresyonu 1
- Resim 15:** PTK Varyantlarında Anneksin A1 Ekspresyonu 2
- Resim 16:** PTK Varyantlarında Anneksin A1 Ekspresyonu 3
- Resim 17:** Folliküler ve Hürthle Hücreli Adenomda Anneksin A1 Ekspresyonu
- Resim 18:** TMNG ve MNG'de Anneksin A1 Ekspresyonu
- Resim 19:** Kronik Lenfositik Tiroiditte Anneksin A1 Ekspresyonu
- Resim 20:** NIFT-P, FTK ve HHK'da Anneksin A1 Ekspresyonu
- Resim 21:** ADTK ve ATK'da Anneksin A1 Ekspresyonu
- Resim 22:** TROP2 İle Kuvvetli Membranöz Reaksiyon
- Resim 23:** TROP2 ile boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi
- Resim 24:** PTK Varyantlarında TROP2 Ekspresyonu 1
- Resim 25:** PTK Varyantlarında TROP2 Ekspresyonu 2
- Resim 26:** PTK Varyantlarında TROP2 Ekspresyonu 3
- Resim 27:** Folliküler ve Hürthle Hücreli Adenomda TROP2 Ekspresyonu
- Resim 28:** TMNG ve MNG'de TROP2 Ekspresyonu
- Resim 29:** Kronik Lenfositik Tiroiditte TROP2 ekspresyonu
- Resim 30:** NIFT-P, FTK ve HHK'da TROP2 Ekspresyonu
- Resim 31:** ADTK ve ATK'da TROP2 Ekspresyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid isminin kökeni, Yunanca thyreos (kalkan) ve eidos (şekil) kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Tiroid bezi, endokrin organların en büyüklerinden olup belirgin büyüme potansiyeline sahiptir (1). Tiroid bezi, boynun alt ön bölgesinde C5-C7 omurları seviyesinde yer alır. İstmus ile birbirine bağlanan iki loblu bir organdır. Tiroidin normal ağırlığı, yetişkinlerde 15 – 25 gr aralığındadır.

Tiroid kanserleri, endokrin tümörler arasında en sık görülenidir. 2018 yılında 185 ülkede 36 farklı kanser türü üzerinde yapılan GLOBOCAN istatistiklerine göre, 567,233 yeni tanı tiroid tümörü vakası ile tüm karsinomların yaklaşık olarak %3.1'ini oluşturmaktadır (2). Tiroid tümörleri, pratikte primer ve sekonder (metastatik) olarak ayrılabilir. Sekonder tümörler nadirdir. Primer tümörlerin büyük çoğunluğu epitelyal kökenlidir ve tiroid foliküler ve / veya parafoliküler hücrelerinden gelişir. Folikül kaynaklı tiroid neoplazilerinin en yaygın tipleri, benign folliküler adenom, iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinomlardır (3).

Papiller tiroid karsinomu (PTK) ise tiroid folliküler hücrelerinden gelişen, karakteristik nükleer özelliklere sahip, iyi diferansiye bir tümördür ve tiroidin en sık görülen malign tümörüdür. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık olarak %80 – 85'ini teşkil eder. Tüm dünyada insidansı gittikçe artmaktadır (4).

Bir grup olarak PTK'lar, biyolojik olarak sessiz olma eğilimindedir ve mükemmel bir prognoza sahiptir; 5 yılda %96, 10 yılda %93 ve 20 yılda >%90 sağkalım oranları bildirilmiştir. Büyük vaka serilerinde PTK mortalitesi %1 ila %6.5 arasında değişmektedir.

PTK'da, prognozu belirlemede çok sayıda sistem önerilmiştir. Bunlar arasında; AMES (yaş, uzak metastaz, yayılım ve tümör çapı), AGES (yaş, histolojik grade, yayılım ve primer tümör boyutu) ve MACIS (metastaz, yaş, komplet rezeksiyon, lokal invazyon ve tümör boyutu) vardır (5). Biz bu çalışmamızın ilk kısmı olan

histopatolojik incelemede, PTK'nın özelliklerine değinmiş olup hastaların prognozuna etki eden klinik ve histomorfolojik özellikleri araştırdık.

Tiroid tümörlerinin tanısı, çoğu zaman sadece histomorfolojik özelliklerine göre konulabilmektedir. Ancak çeşitli histolojik varyasyonlar ve tanısal tuzaklar zaman zaman en deneyimli patologları bile zorlayabilmektedir. Bu amaçla ayırıcı tanıda, benign tiroid lezyonları ve tiroid karsinomunu ayırt edebilmek için çeşitli immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Günlük pratikte PTK tanısında en sık kullanılan belirteçler; HBME-1, CK-19 ve galektin-3'tür. Bunlar tek tek kullanılabildikleri gibi çoğunlukla üçlü panel halinde kullanılırlar. Bu belirteçler, tanı koymada yardımcı araçlar olmalarına karşın, kesin tanı koydurucu olmayıp çeşitli limitasyonları bulunmaktadır. Bundan dolayı sensitivite ve spesifitesi daha yüksek tanısal belirteç arayışları halen devam etmektedir. Tezimizin ikinci kısmında, tanısal olarak yardımcı olabileceğini düşündüğümüz anneksin A1 ve TROP2 adlı iki belirteci immünohistokimyasal olarak çeşitli tiroid patolojileri üzerinde çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİDİN EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

#### 2.1.1. Embriyoloji

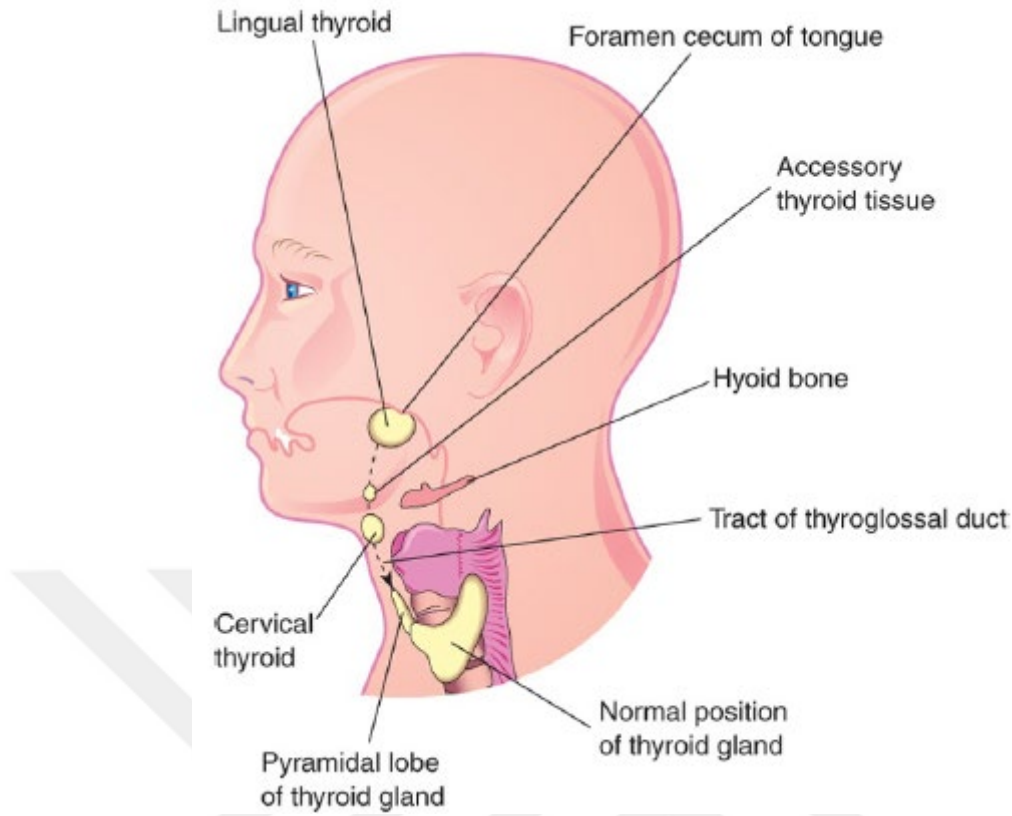
Tiroid bezinin bazı gelişimsel ve yapısal anomalilerini anlayabilmek için tiroidin embriyolojik gelişimini bilmek önem arz eder. Tiroid bezi, vücudun ilk gelişen endokrin bezlerinden olup 3-4. haftalar arası (24. gün civarı) ilkel ön bağırsak yapısının bir çıkıntısı olarak belirir.

Gelişmekte olan faringeal zeminin medyan yüzeyinde bulunan endodermal epitel hücrelerinin (kalınlaşması) proliferasyonu sonucu gelişmeye başlar. Foramen çekuma karşılık gelen bölgede, bir orta hat yapısı olarak belirir (1). Dilin tabanında yer alan foramen çekum, birinci ve ikinci brankiyal (faringeal) poşlar arasındaki bağlantı noktasında, aort kesesinin hemen dorsalinde bulunan tiroid bezinin başlangıç bölgesidir (6).

Tiroid bezi, foramen çekumdan tiroglossal kanalın bir komponenti olarak orta hat boyunca nihai konumu olan orta boyun bölgesine doğru iner (7).

Bu esnada hyoid kemik, ikinci brankiyal arktan gelişir. Tiroglossal kanal, bu kemiğin ön kısmına yerleşir ve suprahyoid ve infrahyoid olarak iki kısma ayrılır. Genellikle tiroglossal kanal, zamanla oblitere olup kaybolur ancak popülasyonun yaklaşık %40'ında bulunan pramidal lob olarak kalıntı bırakır (8)(Şekil 1).

Aynı zamanda tiroid tomurcuğu, tiroid loblarını oluşturmak için lateral olarak genişlemeye başlar (1).



**Şekil 1:** Baş ve boyun çiziminde, tiroid glandının göçü, normal lokalizasyonu ve ektopik tiroid dokusunun olası yerleşim yerleri gösterilmiştir (9).

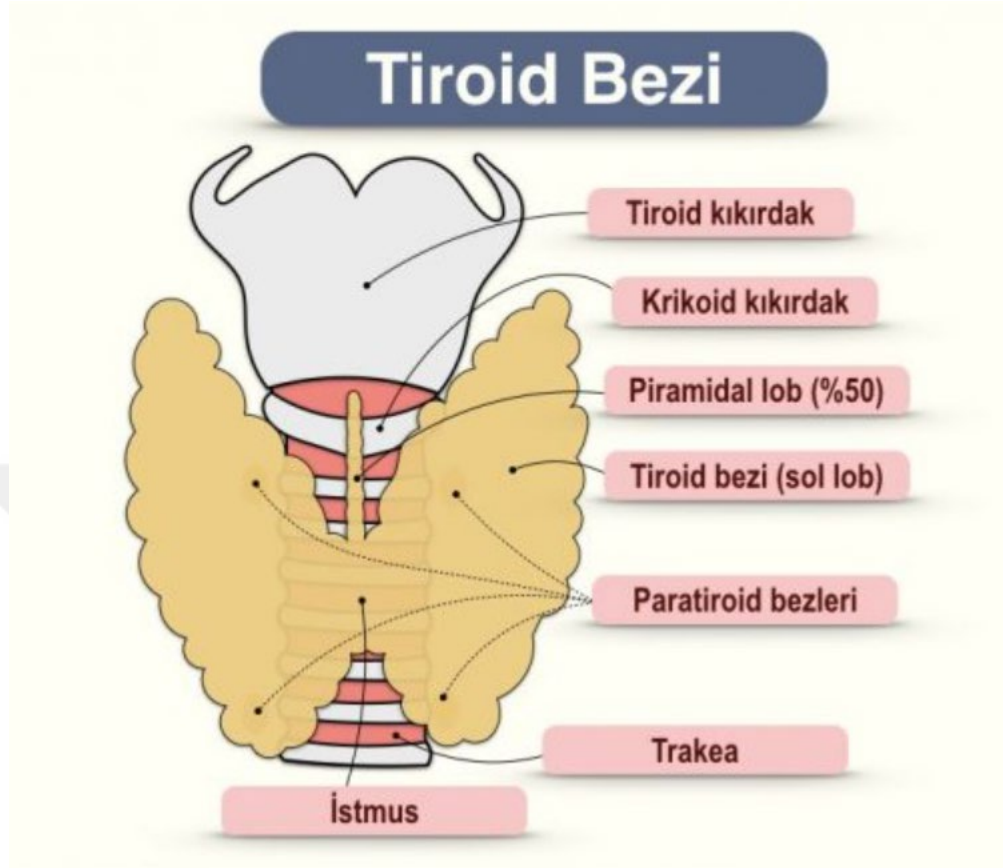
Tiroid folliküler hücrelerinin kordon ve plaka yapıları, mikroskopik olarak 9. haftada, folliküler lümina 10. haftada, kolloid sekresyonu 12. haftada belirginleşir. 14. haftaya gelindiğinde bezde, folliküler hücreler ile çevrili, lümeninde tiroglobulin pozitif kolloid içeren, iyi gelişmiş folliküller belirir (1).

### 2.1.2. Normal Anatomi

Tiroid bezi, boyunun alt ön bölgesinde C5-C7 omurları seviyesinde yer alır. İstmus ile birbirine bağlanan iki loblu bir organdır. Loblar, yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 ila 3 cm kalınlığındadır. İstmus, 2 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 ila 6 mm kalınlığındadır (6).

Tiroid bezinin dış tarafında, iç kapsül adı verilen ince, kesintili bir fibröz tabaka vardır. Fibröz doku, bezin interlobüler septasına bitişiktir (10). Ayrıca tiroid bezi, dış, cerrahi veya yalancı kapsül veya peritiroidal zar olarak da bilinen derin servikal fasyanın orta tabakasının bir kısmı ile çevrilidir (11).

Tiroidin normal ağırlığı, yetişkinlerde 15 – 25 gr aralığındadır.



**Şekil 2:** Tiroid bezinin normal anatomik yerleşimi. Şekil turkcerrahi.com'dan alınmıştır.

Tiroidin kan akımı, sağ ve sol üst tiroid arterleri ile sağ ve sol alt tiroid arterlerinden sağlanır. Üst tiroid arterleri, eksternal karotis arterlerden, alt tiroid arterleri ise tiroservikal turunkuslar yoluyla subklavyen arterlerden kaynaklanır.

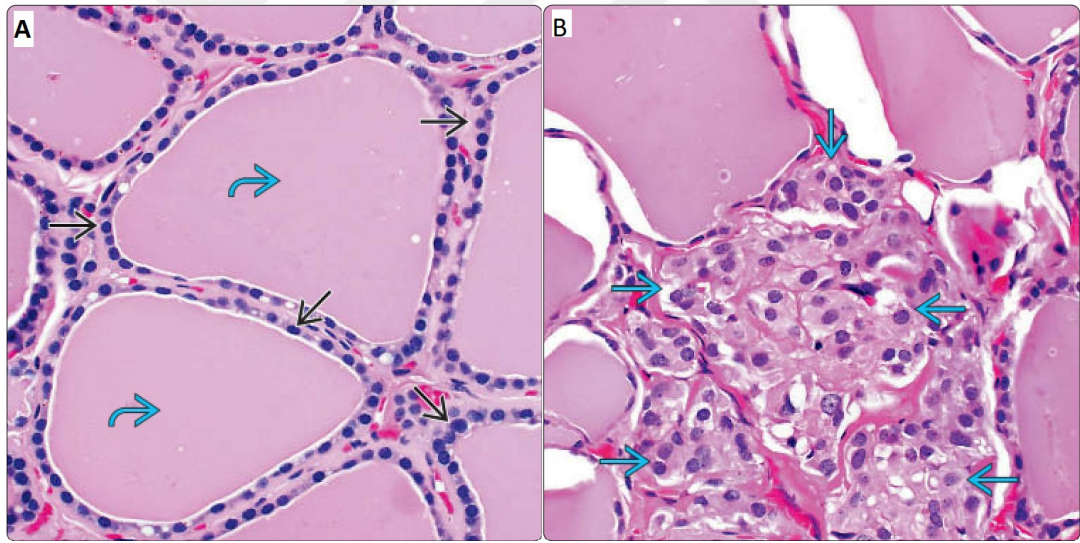
### 2.1.3. Histoloji

Tiroid bezi, parankimin içine ince fibröz septalar göndererek glandı birkaç lobüle bölen, ince dens bir kapsül ile çevrilidir. Tiroid lobülleri, 20 ila 40 folikülden oluşan gruplardan oluşur. Her folikül, apikal kısımları hücre dışı kolloid sekresyonu ile tabanları follikülü çevreleyen, damardan zengin fibrovasküler stromayla temas halinde olan, tek sıralı folliküler hücrelerden oluşur (12). Yetişkin bir erkeğin tiroid glandında yaklaşık olarak  $3 \times 10^6$  follikül bulunur (13).

Foliküllerin merkezinde bulunan kolloid, triiyodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) öncüsü olan iyotlu bir glikoprotein olan tiroglobulini içerir. Amorf eozinofilik bir görünüme sahip olup peryodik asit-Shiff (PAS) ve tiroglobulin ile boyanır (14).

Foliküler hücreler, eozinofilik sitoplazmaya ve yuvarlak ila hafif oval çekirdeklere sahiptir. Çekirdekler, bazalde bulunur ve ince granüler kromatin ve belli belirsiz nükleollere sahiptir. Folliküler hücreler, boyut ve şekil bakımından, kübikten kolumnara kadar değişebilir ve bu, tiroid hormonu sentezi seviyeleri ile ilişkilidir (3).

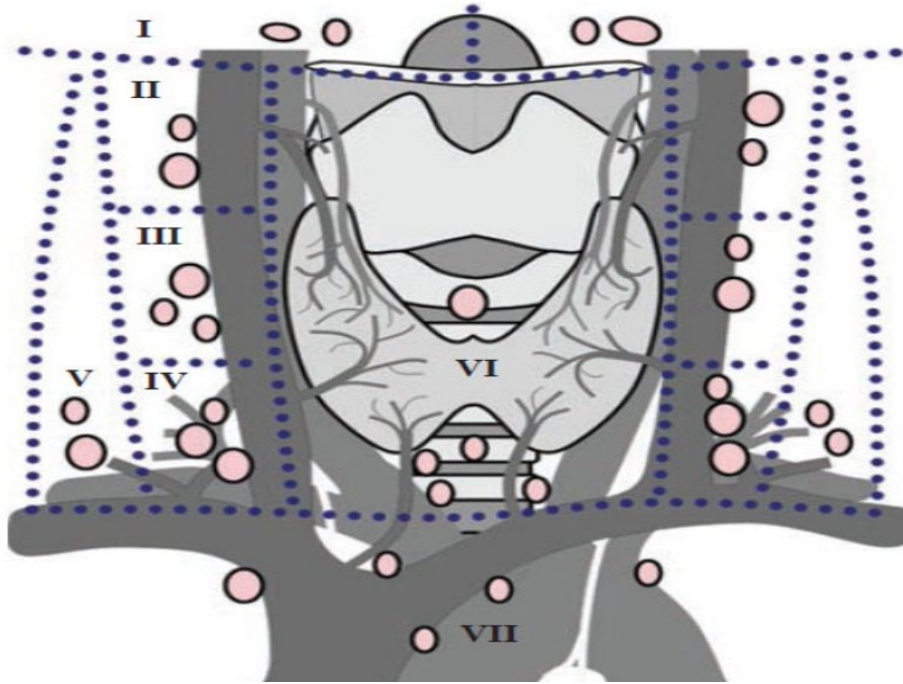
Tiroid bezinin diğer büyük epitel bileşeni, C hücreleri veya parafoliküler hücreler olarak bilinen nöroendokrin hücrelerdir. Parafoliküler terimi yanlış bir isimdir çünkü immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar, bunların ağırlıklı olarak ve belki de yalnızca intrafolliküler bir pozisyonda olduklarını göstermiştir (1)(Şekil 3).



**Resim 1: A:** Tiroidin normal folliküler yapısı. Siyah oklar folliküler hücreleri, mavi oklar kolloidi göstermekte. **B:** C hücre topluluğu. C hücreleri normalde lateral lobların orta-üst 1/3'lük kısmında bulunurlar (15).

#### 2.1.4. Tiroidin Lenfatik Drenajı

Lenfatik drenaj, perifoliküler bağ dokusundaki damarlardan bir subkapsüler ağı akar. Lenfatik damarlar, bezi venlerin yakınında terk eder ve çok sayıda bölgesel lenf düğümüne uzanır. Beze en yakın düğümler, boynun ön ya da orta bölgesinde bulunur ve toplu olarak seviye VI'yı oluşturur. Bu seviyeyi, tiroid bezinin hemen yanındaki düğümler (peritiroidal ya da perikapsüler düğümler), prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf düğümleri oluşturur. Krikotiroid membranının önünde ve istmusun üst bölgesinde bulunan prelaringel düğüm, Delfian ismiyle bilinir. Lenfatik drenaj ayrıca internal juguler (seviye III ve IV), superior mediastinal, supraklaviküler, spinal aksesuar, retrofaringeal ve az sayıda submandibuler ve submental (seviye I) lenf düğümleri dahil olmak üzere diğer bölgesel lenf düğümlerini de içerir (16)(Şekil 4).



**Şekil 3: Tiroidin lenfatik drenajı.** Seviye I, ön üçgen; seviye II, üst juguler; seviye III, orta juguler; seviye IV, alt juguler; seviye V, arka üçgen; seviye VI, santral; Seviye VII, üst mediastinal (3).



## 2.2. Tiroid Tümörleri

### 2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri, endokrin tümörler arasında en sık görülenidir. 2018 yılında yeni tanı almış karsinomların yaklaşık olarak %3.1'ini oluşturmaktadır (2). Görülme oranı dünyanın ekonomik olarak daha gelişmiş bölgelerinde daha yüksek iken ölüm oranı tam tersi bir eğilim göstermektedir.

Tiroid kanserlerinin görülme sıklığı, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazladır (2). Tanı anındaki median hasta yaşı 50 olup hastaların %91'i 20-74 yaş aralığında tanı almaktadır (17).

Tiroid kanseri görülme sıklığı, son otuz yılda ve özellikle 1990'ların ortalarından bu yana, dünyanın birçok ülkesinde istikrarlı bir şekilde artmaktadır (18-22).

Tiroid tümörleri, pratikte primer ve sekonder (metastatik) olarak ayrılabilir. Sekonder tümörler nadirdir. Primer tümörlerin büyük çoğunluğu epitelyal kökenlidir ve tiroid folliküler ve / veya parafolliküler hücrelerden gelişir. Follikül kaynaklı tiroid neoplazilerinin en yaygın tipleri, benign folliküler adenom ve iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinomlardır (3)(Tablo 1).

Folliküler epitel kaynaklı tümörler, bütün tiroid tümörlerinin yaklaşık olarak %95'inden fazlasını oluştururlar (23). Bu epitelden; papiller tiroid karsinomu (PTK), folliküler karsinom, Hürthle hücreli (onkositik) karsinom, az diferansiye karsinom ve anaplastik (andiferansiye) karsinom gibi maligniteler köken alır.

| Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 Primer Tiroid Tümörleri Sınıflaması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epitelyal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Non epitelyal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>1.Foliküler Hücre Orjinli</b><br><b>A. Benign</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foliküler adenom</li> <li>Hürthle hücreli (onkositik) adenom</li> </ul> <b>B. Borderline</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip, invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP)</li> <li>Malignite potansiyeli bilinmeyen folliküler tümör</li> <li>Malignite potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümör</li> <li>Hyalinize trabeküler tümör</li> </ul> <b>C. Malign</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Papiller karsinom</li> <li>Foliküler karsinom</li> <li>Hürthle hücreli (onkositik) karsinom</li> <li>Az diferansiye karsinom</li> <li>Anaplastik (andiferansiye) karsinom</li> </ul> <b>2. C Hücre Orjinli</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Meduller karsinom</li> </ul> <b>3. Mikst Folliküler ve C Hücre Orjinli</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Paragangliom</li> <li>Periferik sinir kılıfı tümörleri</li> <li>Hemanjiyom</li> <li>Lenfanjiyom</li> <li>Anjiyosarkom</li> <li>Düz kas tümörleri</li> <li>Soliter fibröz tümör</li> <li>Foliküler dendritik hücre tümörü</li> <li>Langerhans hücre histositozu</li> <li>Rosai-Dorfman hastalığı</li> <li>Primer lenfoma ve plazmasitom</li> <li>Teratom</li> <li>Granüler hücreli tümör</li> </ul> |

## 2.2.2. Papiller Tiroid Karsinomu

### 2.2.2.1. Tanım

Papiller Tiroid Karsinomu (PTK), tiroid folliküler hücrelerinden gelişen, karakteristik nükleer özelliklere sahip, iyi diferansiye bir tümördür.

### 2.2.2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

PTK, tiroidin en sık görülen malign tümörüdür. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık olarak %80 – 85'ini teşkil eder.

Kadınlarda, erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülür. Beyaz ırk, siyahilere göre daha çok etkilenebilmektedir. Çocuklarda nadir görülmesine rağmen yine de pediatrik çağıdaki tiroid malignitelerinden en sık görülenidir. Tüm dünyada insidansı gittikçe artmaktadır (4).

PTK insidansındaki artıştan birkaç faktör sorumlu olabilir. Bunlardan biri, 0.2 cm'ye kadar olan tiroid nodüllerini tespit edebilen ve bu küçük lezyonları örneklemek için ince iğne aspirasyonu (İİA) prosedürüne rehberlik edebilen görüntüleme prosedürlerinin ve özellikle ultrasonografinin yaygın kullanımıdır (24).

Bir diğeri de folliküler varyant papiller karsinomun tanısal kriterlerinin daha iyi tanımlanması ile birlikte bu varyantın daha rahat tanınıyor olması olabilir (25).

### **2.2.2.3. Etyolojik Faktörler**

#### **2.2.2.3.1 İyonize Radyasyon**

İyonize radyasyon maruziyeti, PTK için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Hem röntgen ve  $\gamma$  radyasyon gibi eksternal hem de çocukluk döneminde radyoyoda internal maruziyet, kanser riskinin artmasına neden olur. Bu, malign ve benign durumlar nedeniyle eksternal ışın radyasyon tedavisinin yanı sıra nükleer silah patlaması veya nükleer reaktör kazaları sonucunda kazara radyoiyot veya  $\gamma$ -radyasyona maruz kalmayı içerir (26).

Radyasyonla ilişkili kanser riski, 0,2-2 Gy aralığında, tiroidin aldığı doz ile doğru orantılıdır ve daha yüksek dozlarda bir platoya ulaşır (26, 27). Risk, maruz kalınan yaşla ters orantılı olup infant döneminde en yüksek iken yetişkinlik döneminde yadsınacak kadar azdır (27). Maruziyet ve kanser gelişimi arasındaki en kısa süre dört yıl iken, takip eden 50 yıl boyunca risk devam eder (28, 29).

#### 2.2.2.3.2. İyot Seviyeleri

Yüksek seviyede iyot tüketimi, bir diğer potansiyel risk faktörüdür. Papiller karsinom insidansı, İzlanda, Japonya ve Pasifik adaları gibi diyetle iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde daha yüksek görünmektedir (30). Bununla birlikte, PTK insidansındaki artışın, iyot bakımından zengin bir diyetten mi kaynaklandığı yoksa diğer tiroid tümör tiplerindeki azalmayı mı yansıttığı ya da diğer birçok ülkede gözlenen papiller kanser insidansındaki genel bir artıştan mı kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır.

#### 2.2.2.3.3. Diğer çevresel Faktörler

Sicilya'da tiroid kanseri ile ilgili yakın zamanda yapılan bir araştırma, volkanik bölgede, içme suyunda yüksek konsantrasyonda bor, demir, vanadyum ve mangan gibi elementlerin bulunduğunu ve komşu bölgelerle karşılaştırıldığında, PTK insidansında önemli bir artış olduğunu gösterdi. Aynı zamanda bu bölgede, PTK'larda önemli ölçüde daha yüksek BRAF mutasyon insidansı izlenmişti (Sicilya'nın diğer bölgelerinde %33'iken, bu bölgede %52 idi) (31).

#### 2.2.2.3.4. Mevcut Benign Tiroid Hastalıkları ve TSH Seviyeleri

Benign bir tiroid hastalığı öyküsü, iyi tanımlanmış bir PTK risk faktörüdür. Önceden var olan soliter tiroid nodülleri ve / veya adenomlar, karsinom riskini 27 ila 29 kat artırırken, çoklu hiperplastik nodüllerde (multinodüler guatr) risk 6 ila 9 kat artar (32). Benign tiroid hastalığı ile papiller kanser arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

Bazı çalışmalarda, tiroid nodülü olan hastalarda daha yüksek serum TSH düzeyleri ile tiroid kanseri, özellikle PTK, arasında bir ilişki bulunmuştur. TSH, normal referans aralığında olsa dahi, yüksek TSH seviyeleri ile kanser riskinin aşamalı olarak arttığı bulunmuştur (33, 34).

Papiller karsinom ile Graves hastalığı ve kronik lenfositik (Hashimoto) tiroidit arasındaki ilişki tartışma konusudur. Bir dizi çalışma, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların, cerrahi olarak çıkarılan tiroid bezlerinde beklenenden daha yüksek insidansla PTK görüldüğünü bildirmiştir (35, 36). Buna karşılık epidemiyolojik vaka kontrollü ve geniş retrospektif kohort çalışmaları ile bu koşullar ve artan kanser riski arasındaki ilişki kurulamamıştır (37, 38).

#### **2.2.2.3.5. Herediter Faktörler**

Tiroid kanserli hastaların, birinci derece akrabalarında papiller karsinom gelişme riski, genel popülasyona göre 5 ila 9 kat daha yüksektir (39, 40).

Papiller karsinomların, yaklaşık %5 ila %10'u aileseldir. Ailesel kanserler iki durumda ortaya çıkar: (1) bilinen kalıtsal multikanser sendromlarının bir bileşeni olarak veya (2) izole tiroid kanseri olan ailelerde meydana gelen tümörler (41).

PTK ile ilişkili olduğu saptanmış multikanser sendromları; ailevi adenomatöz polipozis, PTEN hamartom tümör sendromu/Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu ve DICER1 sendromlarıdır (3).

#### **2.2.2.3.6. Hormonal ve Reprodüktif Faktörler**

Bu faktörlerin PTK gelişimi üzerindeki etkileri, bu tümörün reprodüktif çağıdaki kadınlarda daha fazla görülmesinden dolayı araştırma konusu olmuştur. Bununla birlikte östrojenler veya diğer spesifik hormonal faktörler ile kanser gelişimi arasında henüz kesin bir ilişki kurulamamıştır. Bazı çalışmalar, gebelik sayısı, ilk doğumun geç yaşta olması ve oral kontraseptifler dahil östrojen içeren preparatların kullanımı ile ilişkili olarak tiroid kanseri riskinde hafif bir artış bulmuştur, ancak diğer çalışmalar bu ilişkileri doğrulamamıştır (30).

#### **2.2.2.4. PTK'nın Temel Morfolojik Özellikleri**

##### **2.2.2.4.1. Makroskopi**

Papiller karsinom, makroskopik olarak düzensiz sınırları olan, solid bir alan olarak görünür. Çoğu tümör, belirgin bir kapsüle sahip olmamakla birlikte, bazı alt tipleri iyi gelişmiş bir kapsüle sahip olabilir (15).

Tümör boyutu, değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 2-3 cm arasındadır (42).

Kesit yüzeyi, kahverengi veya gri-beyaz, düzensiz, sert kıvamlı solid veya irili ufaklı kistik boşluklarla daha gevşektir. Papiller yapılar, kesit yüzeyinin granüler veya tüylü dokusuna bağlı olarak belirgin veya belli belirsiz olabilir. Düzensiz sınırlı, beyaz fibrotik alanlar sıklıkla mevcuttur. Spontan nekroz ve hemoraji nadir olmasına rağmen yakın zamanda ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan vakalarda, iğne traktı boyunca görülebilir. Zaman zaman kalsifikasyon görülebilir. Fokal kistik değişiklikler, birçok tümörde saptanabilir ve bazı tümörler multikistik bir lezyon olarak ortaya çıkan kapsamlı kistik değişiklikler gösterebilir. Tümör multifokalitesi oldukça yaygındır (43).

##### **2.2.2.4.2. Mikroskopik Özellikler**

Papiller karsinom tanısı, tek bir özellik tanısal olmamakla birlikte, mimari ve sitolojik özelliklerin bir toplamı kullanılarak yapılır. Teşhis için gerekli özelliklerin kesin sayısı belirlenmemiş olup tanısal olması için nükleer özellikler mevcut olmalıdır (4).

#### **2.2.2.4.2.1. İnfiltratif Sınırlar**

Papiller karsinomlar, tipik olarak çevre normal tiroid parankimine net bir şekilde invazyon ile düzensiz, infiltratif bir sınıra sahiptir. Düzgün sınırlı hatta çepeçevre bir kapsülle çevrili olabilir.

#### **2.2.2.4.2.2. Yapısal Özellikler**

Adından da anlaşılacağı gibi en karakteristik büyüme paterni papillerdir ancak nadiren saftır ve tipik olarak değişken oranlarda neoplastik foliküllerle iç-içedir. Papillalar, epitelyal hücrelerle kaplı, ince fibrovasküler stromadan oluşan parmak benzeri çıkıntılardır. Hücresel fibrotik doku içerisinde, düzensiz, karmaşık ve dallanan kılcal kan damarlarından oluşur. Bazen papilla tabanına uzanan tümör stromasında, yoğun lenfosit infiltrasyonu görülebilir. Papillalar tipik olarak, tek bir epitel hücre tabakası ile kaplıdır. Bazen bazal membran polaritesi görülmesine rağmen hücre nükleusları, hücrede gelişigüzel bir dağılım gösterir (3).

Papiller karsinomların yaklaşık %10 ila %20'si kadarında, nadiren araya serpilmiş, seyrek, dağınık papillalar içeren folliküler yapı izlenir (44).

Tamamen folliküllerden oluşan yapı, papiller karsinomun folliküler varyantına karakteristiktir. Solid ve trabeküler paternler diğer paternler olmalarına karşın genellikle geniş folliküler yapının içerisinde minör bir komponent olarak bulunurlar.

#### **2.2.2.4.2.3. Hücresel Özellikler**

Hücreler, tipik olarak kübik veya düşük kolumnar bir şekle sahiptir ve papilla tabanları ve neoplastik folikülleri çevreleyen bazal membran üzerinde otururlar. Hücreler, çevre non-neoplastik tiroositlerden daha büyüktür ve genellikle geniş, soluk, eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Çekirdekler, papiller karsinom tanısı için anahtar rol oynayan karakteristik mikroskopik özellikler sergiler.

Ana tanısal nükleer özellikler üç başlık altında incelenebilir:

1. Nükleer boyut ve şekil (nükleer irileşme, üst-üste binme, kalabalıklaşma ve uzama)
2. Nükleer membran düzensizlikleri (düzensiz sınırlar, groove yapıları ve psödoinklüzyonlar)
3. Kromatin karakteristikleri (kenar bırakan şeffaflanma, camı nükleus) (45)

#### **2.2.2.4.2.3.1. Nükleer boyut ve Şekil**

Papiller karsinom çekirdekleri, tipik olarak non-neoplastik tirositlerin çekirdeklerinin 2 ila 3 katıdır. Neoplastik papilla veya folikülleri kaplayan hücrelerde, çekirdeklerin kalabalıklaşması ve üst-üste binmesi yaygın olarak görülür. Papillaların teğetsel olarak kesilmiş uçları, "yumurta sepeti" görünümü olarak da tanımlanan, üst üste binen çekirdek kümeleri olarak görünür (46).

Sıklıkla papiller karsinomun çekirdekleri, normal veya reaktif tirositlerin aksine uzamış ve oval bir şekle sahiptir. Nükleer elongasyon, sıklıkla papiller karsinom veya papiller benzeri nükleer özelliklere sahip, invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmında (NIFT-P) görülen, görece olarak spesifik bir özelliktir (45).

#### **2.2.2.4.2.3.2. Nükleer Membran Düzensizlikleri**

Normal tiroid hücrelerinin veya folliküler lezyonların, yuvarlak, pürüzsüz çekirdeklerinin aksine, papiller karsinom hücrelerinin çekirdeklerinde, açılı, hilal ve üçgen şekillerinde asimetric bir konfigürasyon ve girintili, oldukça düzensiz, pürüzlü bir nükleer membran vardır. Bu özellikler, frozen için işleme tabi tutulmamış dokularda daha iyi görülür.

Nükleer sınırların, belirgin düzensizliğinin doğrudan bir sonucu olarak nükleusun uzun aksına paralel, groove(yarıklanma) diye tabir edilen bir görünüm oluşur. Bu yarık, doğrusal ve düzenli (kahve çekirdeği görünümü) veya kavisli ve düzensiz (patlamış mısır parçası görünümü) olabilir (47).



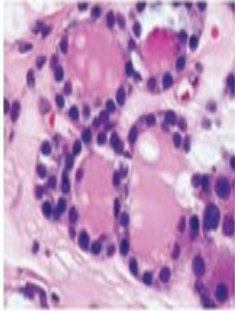
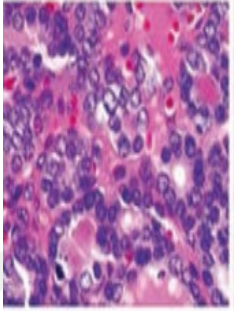
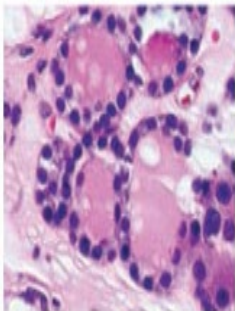
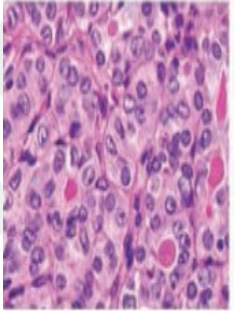
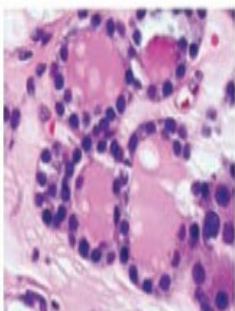
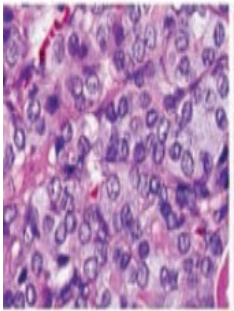
Nükleer membran düzensizliklerinin, bir diğer doğrudan sonucu da sitoplazmanın nükleus içine kıvrımlaşması neticesinde oluşan sitoplazma renginde, düzgün sınırlı psödoinklüzyonlardır. Bu oluşumlar, frozen kesitlerinde ve kötü fikse olmuş dokulardaki artefaktlarla karışabilir (48, 49).

#### **2.2.2.4.2.3.3. Kromatin Özellikleri**

Nükleer kromatinin, nükleer membran boyunca marjinasyonu ile dağılımı, mikroskopik olarak köşeleri kalınlaşmış nükleer membrana sahip, optik olarak berrak çekirdekler olarak görünür. Boş, soluk, su berraklığında, buzlu cam veya “Orphan Annie eye” çekirdekleri olarak da bilinen bu bulgu, uzun bir süre papiller karsinomun en karakteristik nükleer özelliği olarak kabul edilmiştir (50). Bu görünümün olması için iyi bir fiksasyon basamağı gerektiğinden frozen kesitlerinde görülmez.

#### **2.2.2.4.2.4. Nükleer Skolama**

Papiller karsinom hücreleri, genellikle kolaylıkla ayırt edilebilir olmalarına karşın bazı tümörlerde karakteristik özellikler sadece fokal bir alanda mevcuttur. Bu da zaman zaman tanı güçlüklerine neden olabilmektedir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla, Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Karsinomun Yeniden Değerlendirilmesi Çalışma Grubu, üç gradeli bir nükleer skor önermiştir (51)(Tablo 2).

| NÜKLEER<br>ÖZELLİKLER                                                                                                           | YOK/YETERSİZ(0)                                                                     | MEVCUT/BELİRGİN(1)                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Boyut ve Şekil</b><br>- Büyüme<br>- Elongasyon<br>- Üst-üste binme                                                        |    |    |
| <b>II. Membran Düzensizliği</b><br>- Düzensiz sınırlar<br>- Groovelar<br>- Psödoinklüzyonlar                                    |   |   |
| <b>III. Kromatin karakteristiği</b><br>- Kromatin şeffaflaması<br>- Camsı nükleus<br>- Kromatinin membran tarafına marjinasyonu |  |  |

**Tablo 2: Nükleer skrolama:** Şekil ve boyut (0 veya 1) + Membran düzensizliği(0 veya 1) + Kromatin karakteristikleri (0 veya 1). (3)

#### 2.2.2.4.2.5. Psammom Cisimcikleri

Psammom (Yunancada "tuz benzeri"), papiller karsinomların %40 ila %50'sinde bulunan ayırt edici kalsifikasyonlardır (52). Kalsifikasyonların,

psammom olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki kriterlerin mevcut olması gerekir:

1. Yuvarlak veya sferik şekil
2. Kalsiyum depositlerinin konsantrik tabakalanması
3. Tümör hücreleri ile ilişkili olarak folikül içerisinde değil de lenfatik kanalda veya tümör stromasında görülmesi.

Gerçek psammom cisimlerinin, tek veya birkaç nekrotik hücre grubunun etrafında kalsiyum birikmesi neticesinde oluştuğu düşünülmektedir. Papilla tabanındaki bir damarın veya intralenfatik tümör agregatındaki vasküler trombozun bir sonucu olarak papilla ucunda hücre nekrozu gelişebilir (53).

Psammom cisimleri, tamamen papiller karsinoma özgü değildir ve papiller hiperplazili nodüler guatr gibi bazı benign lezyonlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte gerçek psammom cisimleri, papiller karsinomlar dışındaki lezyonlarda son derece nadirdir ve en azından orta derecede gelişmiş nükleer özellikler (nükleer skor 2) ile birlikte bulunmaları kısmen tanı koydurucudur (54).

#### **2.2.2.4.2.6. Tümör Fibrozisi**

Papilla tabanındaki fibröz stromaya ek olarak papiller karsinomlarda, sıklıkla farklı fibröz alanlar görülebilir. Tümörün merkezinde veya periferinde bulunan ve bir psödokapsül oluşturan, ayrı veya birbirine bağlı fibröz bantların yanı sıra büyük, düzensiz şekilli, bazen yıldız şeklinde fibröz alanlar bulunabilir. Fibrotik alanlar, tipik olarak hücresellikten uzak olabilmekle birlikte (sklerotik tip) nadiren hücreli (desmoplastik tip) de olabilmektedir (3).

#### **2.2.2.4.2.7. Diğer Mikroskopik Bulgular**

Neoplastik folliküllerin lümeninde ve papilla arasında multinükler dev hücreler ve köpüklü makrofajlar görülebilir. Papiller karsinomların yaklaşık %20'sinde skuamöz metaplazi görülür (52).

Mitotik figürler nadirdir. Tipik olarak, 10 büyük büyütme (BBA) başına <1 ila 2 mitoz olarak tanımlanır (400 × büyütme: 10 × göz merceği ile birlikte 40 ×

objektif). Atipik mitozlar son derece nadirdir. Mitotik indeksin, yüksek olması durumunda az diferansiye tiroid karsinomu akla gelmelidir (55). Vakaların, yaklaşık olarak %25 ila %40'ında, tümör stromasında veya tümörü çevreleyen tiroid dokusunda önemli bir lenfositik infiltrasyon bulunur (56).

#### **2.2.2.5. Gradeleme**

Papiller karsinomlar, tipik olarak derecelendirilmez çünkü tanım gereği iyi diferansiye tümörlerdir. Bununla birlikte tümör nekrozu ve yüksek mitotik aktivite, kötü prognoz ile ilişkili yüksek dereceli histolojik özellikleri temsil eder. Varsa bu özellikler, patoloji raporlarında epikrizde belirtilmelidir (57).

#### **2.2.2.6. Yayılım ve Metastaz**

##### **2.2.2.6.1. Multisentrisite ve Glandüler Yayılım**

Papiller karsinom, yaklaşık olarak olguların %22 ila %35'inde tek taraflı veya bilateral tiroid lobunda multifokal bir hastalık olarak ortaya çıkar (52). Bu, ya birden fazla tümör ile ya da bir tümörün intraglandüler yayılımı ile meydana gelir. Yapılan klonalite çalışmalarına göre, multifokal tümördeki birçok ayrı tümör odağının bağımsız klonal orijinli olduğunu göstermiştir (58).

Gerçek multisentrisiteye ek olarak, tümörün lenfatiklerle intraglandüler yayılımı çok yaygındır ve vakaların %27 ila %78'inde ana tümörün yakınında veya hatta daha uzağında, çok sayıda küçük veya daha büyük satellit odaklar bulunur (59, 60).

##### **2.2.2.6.2. Lenfatikler ve Kan Damarlarına İnvazyon**

PTK, sıklıkla lenfatikleri invaze ederken tiroidin dışındaki kan damarlarını ise nadiren invaze eder ve bu oran %10'un altındadır (61, 62). Kan damarı invazyonu, en sık folliküler varyantta görülür (63). Vasküler invazyon diyebilmek için tümörün damar duvarına yapışık olması ve damar endoteli ile kaplı olması

veya fibrin veya trombüs içerisinde olması gerekir. Multifokal vasküler invazyonun olması kötü prognostik kriterlerden biridir. Çünkü uzak metastaz (64) ve tümör mortalitesi ile ilişkilidir (61).

#### **2.2.2.6.3. Ekstratiroidal Uzanım**

Papiller karsinom, tipik olarak düzensiz sınırlara sahiptir ve tiroid dışı dokulara direkt invazyonla yayılabilir. Ekstratiroidal uzanım, mikroskopik (minimal) veya yaygın olarak ikiye ayrılır. Ancak son çıkan, TNM (T: Tümör, N: Lenf nodu yayılımı, M: Metastaz) sistemli, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)'nin yayınladığı 8. baskısına göre, minimal yayılımın artık Tümör (T) evresine etki etmediği bildirilmiştir.

#### **2.2.2.6.4. Lokal ve Uzak Metastaz**

Servikal lenf nodlarına yayılım, papiller karsinomda sık görülürken uzak metastaz nadirdir. Tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı %30-50 iken uzak metastaz %2 ila %5 oranında görülür (65, 66). Tümörün, primeri folliküler mimaride olsa bile, metastatik odakta en sık görülen paterni klasik papiller yapılardır (3).

Kolloid havuzları ve kistik değişiklikler, lenf nodu metastazlarında sıktır ve yaklaşık %25 oranında görülür (67). Lenf nodu kapsülünün dışına tümör yayılımı nadiren görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (68).

Uzak metastazlar, en sık %70 oranıyla akciğerlerde görülürken onu %20 ile kemikler takip eder. Nadiren mediasten, beyin ve yumuşak doku metastazı görülebilir (69).

### **2.2.2.7. Mikroskopik Varyantlar**

#### **2.2.2.7.1. Papiller Mikrokarsinom**

Tanımı gereği 1 cm ve altındaki tümörlerdir. Bu tümör, aynı zamanda okkült sklerozan karsinom, okkült papiller karsinom ve kapsüllü olmayan sklerozan tümör olarak da isimlendirilmiştir. Son zamanlarda papiller mikrotümör tabiri gündeme gelmiştir. Çeşitli otopsi serilerinde görülme insidansı %5.6-35.6 olarak belirtilmiştir (5).

Bu tümörün insidansı, doğumdan yetişkinliğe kadar düzenli olarak artar ve daha sonrasında ise sabit kalır. Küçük boyutundan dolayı makroskopik incelemelerde kolaylıkla gözden kaçabilir.

Mikroskopik olarak prototipi, irregüler, skar benzeri bir yapılanmaya sahiptir. Neoplastik komponenti periferde yerleşirken diğer komponentleri merkezdedir. Papiller karsinomun diğer genel özellikleri mevcuttur.

#### **2.2.2.7.2. Enkapsüle Varyant**

Bu varyant, tipik papiller karsinom özelliklerine sahip olup çepeçevre fibröz bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsül, tamamen intakt ya da fokal olarak tümörle infiltre olabilir. Tüm papiller karsinomların yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. Mükemmel bir prognoza sahiptir. Bölgesel lenf nodu metastazı görülebilmekle birlikte, uzak metastazlar çok nadirdir. Surveyi yaklaşık %100'dür (5). Ayırıcı tanıda en çok papiller hiperplazili folliküler adenom ile karışır, ancak bunda papiller karsinomun nükleer özellikleri bulunmaz.

#### **2.2.2.7.3. Folliküler Varyant**

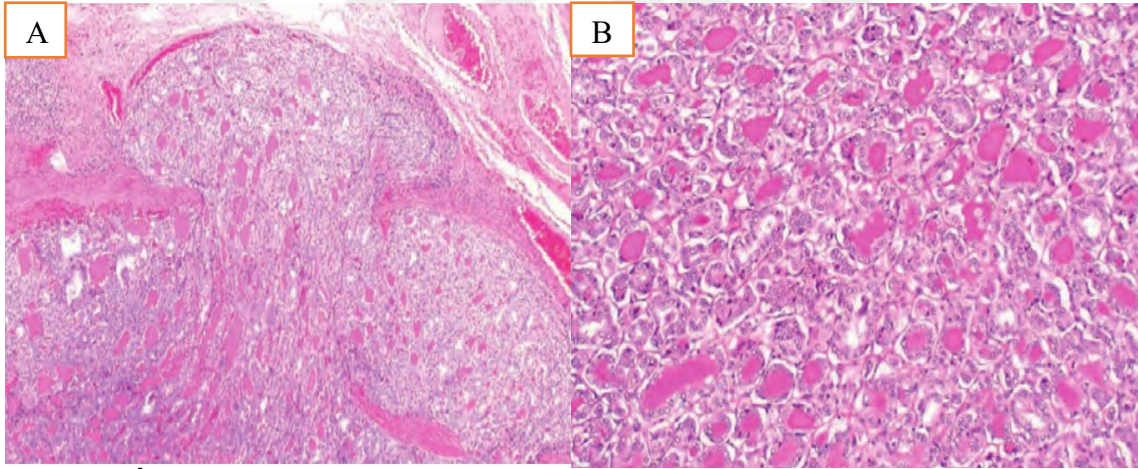
Papiller karsinomun folliküler varyantı, ilk olarak 1960 yılında Lindsay tarafından tanımlandı. 1977'de Chen ve Rosai tarafından, folliküler yapıya rağmen bu tümörlerin nükleer özelliklere ve folliküler karsinomdan ziyade

papiller klinik özelliklerine sahip olduğu fark edildi ve farklı bir varyant olarak karakterize edildi (70).

Bu varyant, yalnızca veya neredeyse tamamen folliküler büyüme paternine sahiptir. İki tipi vardır; infiltratif ve invaziv enkapsüle (Resim 2). En tipik formu olan infiltratif formunda, geleneksel PTK ile çok sayıda ortak özelliği paylaşır. En önemlisi follikülü çevreleyen hücreler PTK özellikleri taşır. Neoplastik follikülerin lümeninde bulunan kolloid, güçlü ve homojenik eozinofili gösterir.

Bu varyantın aynı zamanda daha nadir türleri de vardır;

- Folliküler hiperplaziyi andıran, neoplastik folliküllerin kistik olarak dilate olduğu, makrofolliküler varyant,
- Minik neoplastik follikülerin, normal follikülerin arasına dağıldığı, serpme işareti diye tabir edilen formu,
- Belirgin bir nodül formasyonu oluşturmadan, neoplastik follikülerin tüm tiroide yayıldığı, diffüz ya da multinodüler folliküler varyant (5).



**Resim 2: İnvaziv enkapsüle (A) ve infiltratif folliküler varyant (B).** Her iki tümör de folliküler büyüme paternine ve PTK'nin nükleer özelliklerine sahipken biri diğerinden düzgün sınırlar ve kapsül yapısıyla ayrılır (4).

#### 2.2.2.7.4. Diffüz Sklerozan Varyant

Bu nadir varyant, sıklıkla kadınlarda ve hayatın 2-3. dekatında ortaya çıkar. Klinikte tipik olarak tiroid glandının diffüz büyümesi ile prezente olur. Artmış serum anti-tiroglobulin ve anti-mikrozomal antikorlar nedeniyle Hashimoto tiroiditini, fizik muayenede tahta sertliği olarak bilinen bulgusu ile de Reidel

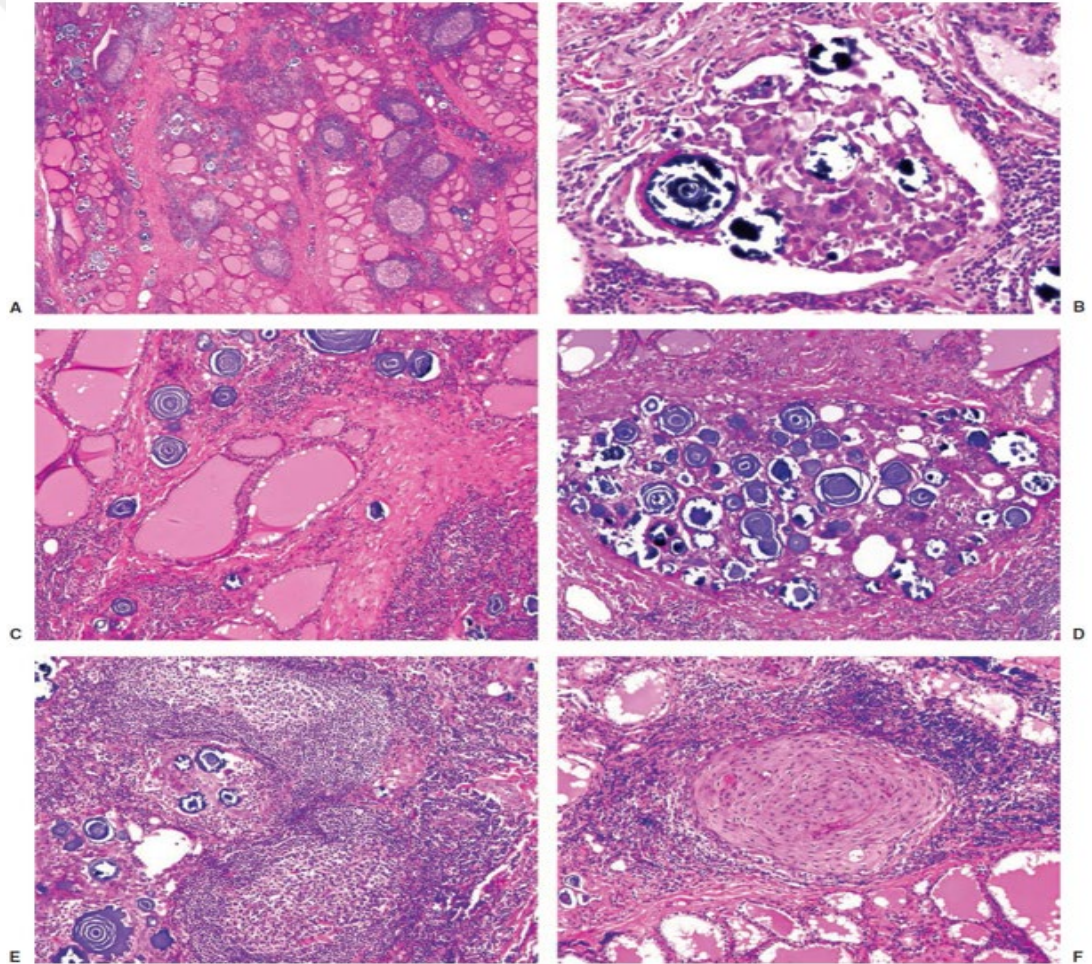


tiroiditini taklit edebilir (5). Histolojik olarak tek bir lobun veya tüm glandın tutulumu ile gider ve mikroskopik olarak;

1. Glandın diffüz tutulumu,
2. Dens, sklerotik fibrozis,
3. Yoğun lenfositik infiltrasyon,
4. Psammom cisimcikleri,
5. Yaygın skuamöz metaplazi ile karakterizedir (3)(Resim 3).

Tümör, intratiroidal lenfatik boşluklara ve tiroid dışına yayılma eğilimindedir.

Tanı anında, hastaların yaklaşık tamamında servikal lenf nodu metastazı görülürken yaklaşık %25'inde ise uzak metastaz görülür (4).



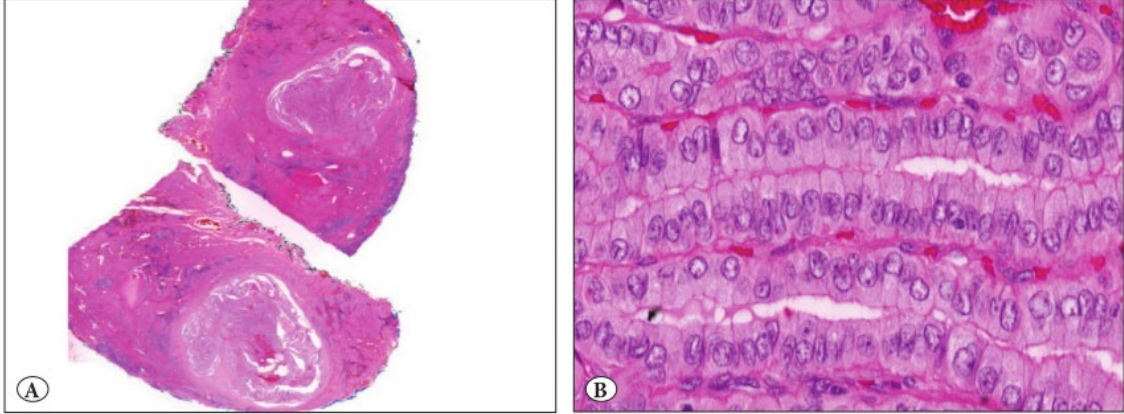
**Resim 3: Diffüz Sklerozan Varyant. A ve B) Daha çok tümör agregatlarının lenfatik boşluklarda olmasıyla karakterize diffüz tümöral büyüme. C) Yaygın fibrozis D) Yoğun psammom cisimcikleri. E) Lenfositik infiltrasyon F) Skuamöz metaplazi (3).**



### 2.2.2.7.5. “Tall Cell” Varyant

Bu varyantın hücreleri, boyu eninin 2 veya 3 misli uzunlukta olup geniş eozinofilik (onkositik benzeri) sitoplazmaya sahiptir. PTK'nın tipik nükleer özellikleri mevcuttur ve psödoinklüzyonlar genellikle rahatlıkla seçilir. Uzun hücreler, tipik papiller karsinomda da görüldüğü için hücrelerin en az %30'u bu morfolojide olmalıdır. Bu varyant, daha ileri yaşlarda görülür ve kötü prognoza sahip olduğu kabul edilir çünkü tiroid dışı yayılımı ve metastatik yayılımı, klasik PTK'dan çok daha fazla yapar. PTK'nın uzun hücreli varyantı, radyoaktif iyota dirençli tiroid karsinomlarının önemli bir kısmını oluşturur. BRAF V600E ve TERT mutasyonu bu varyantta siktir (5).

Hücrelerin en-boy oranına ek olarak bu varyantın diğer bir yaygın mikroskopik özelliği, ince, uzun folliküller ve dallanma yapan, ince fibrovasküler korlar içeren, trabeküler büyüme görünümü veren, sıkıca paketlenmiş papillalara sahip karakteristik bir yapısal modeldir (Resim 4).



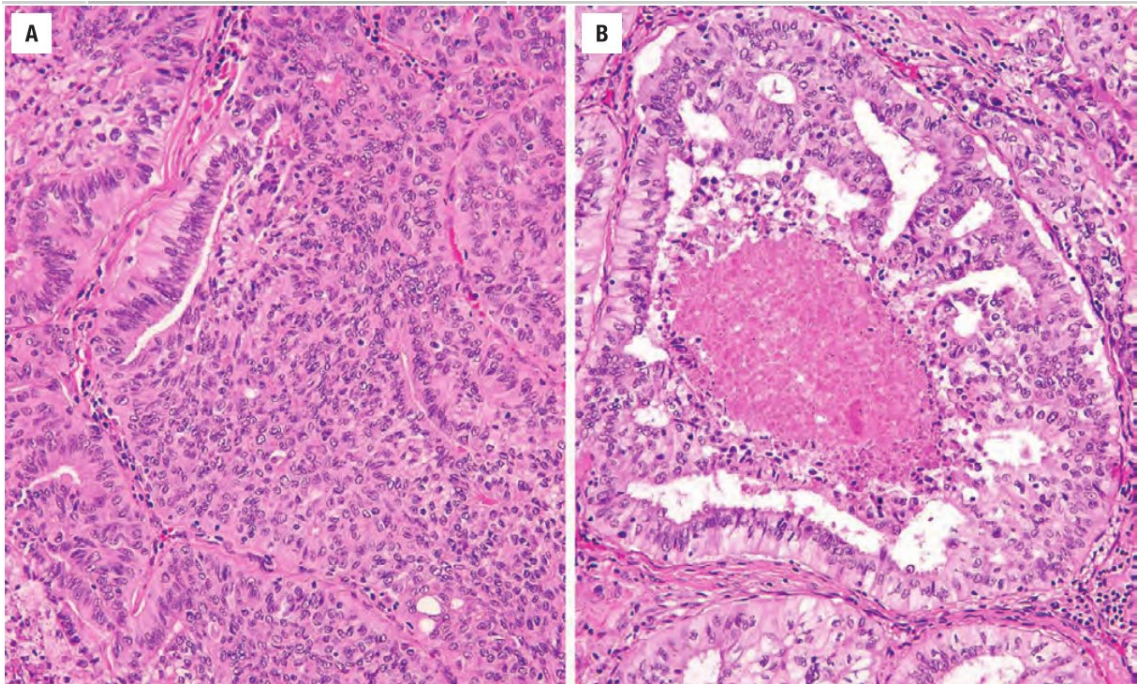
**Resim 4: PTK'nın “tall cell” varyantı. A ve B: Uzun hücrelerin yan yana bir trabekül oluşturur gibi dizilmesi (71).**

### 2.2.2.7.6. Kolumnar Hücreli Varyant

Bu nadir varyant, belirgin psödostratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluşur. Uzun hücreli varyantın aksine, bu hücreler papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerini göstermezler. Bu varyantlar, tipik olarak, ince iğne aspiratlarında da görülebilen, psödostratifiye epitel ile kaplı, ince

papilla veya glandüler benzeri boşluklar gösteren, hipersellüler neoplazmlardır (Resim 5). Neoplastik hücreler, zaman zaman endometrioid ve intestinal adenokarsinomu andırır tarzda, subnükleer vakuoller veya sitoplazmik şeffaflanma gösterebilir. İntestinal diferansiyasyonun göstergelerinden biri olan CDX2 ve endometrioid adenokarsinomda pozitif olan östrojenin pozitifliği, ayırıcı tanıda kafa karıştırıcı olsa da TTF-1 ile pozitifler.

Prognoz, hücresel özelliklerinden ziyade kapsül varlığına ve düzgün sınırlara göre değişir (5).



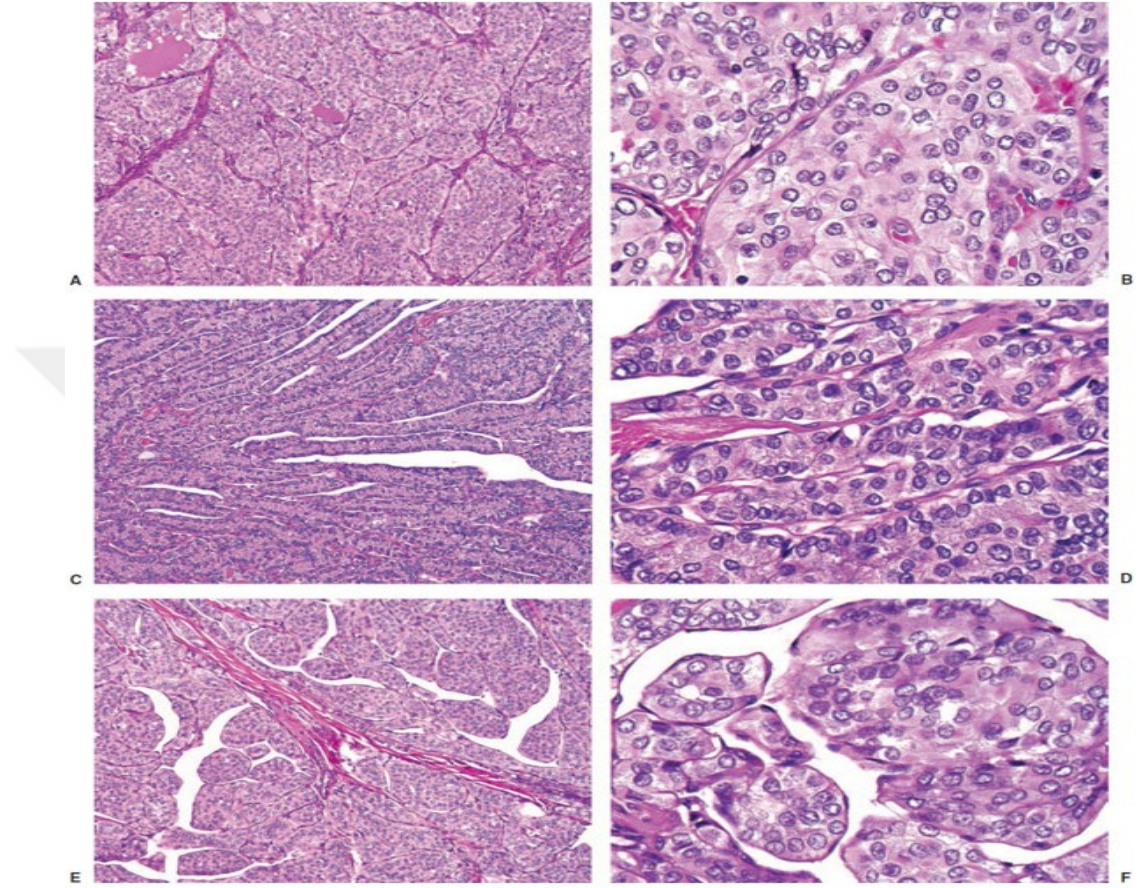
**Resim 5: Kolumnar hücreli varyant. A)** Bu tümörde sinsityal bir mimari baskındır. Nükleer stratifikasyon ve subnükleer vakuolizasyon dikkat çekicidir. **B)** Tümör hücre çekirdeklerinin, uzun bir şekli vardır ve belirgin psödostratifikasyon gösterir. Belirgin çekirdek altı vakuolizasyonlar, cribriform mimaride düzenlenmiş hücrelerde görülür. Merkezi komedonekroz mevcuttur (4).

#### 2.2.2.7.7. Solid Varyant

Bu varyantta, mimarinin büyük bir kısmını (>%50), solid, trabeküler veya yuvalanma paterni oluşturur. En sık görülen büyüme paterni, hücre tabakalarının ve kümelerinin fibröz doku ile birbirinden ayrıldığı solid büyüme paternidir. İnsüler veya kümelenme paterni, bir ayrılma artefaktına sahip fibrovasküler stroma ile çevrili daha belirgin tümör yuvaları ile solid paternin bir



varyasyonudur. Gerçek papiller yapılanmalar, görülmesi zor olmasına rağmen mevcut olabilir (3). Bu varyantı meydana getiren hücreler, yüksek nükleus/sitoplazma oranına sahiptirler. Daha çok çocuklarda görülür (4).

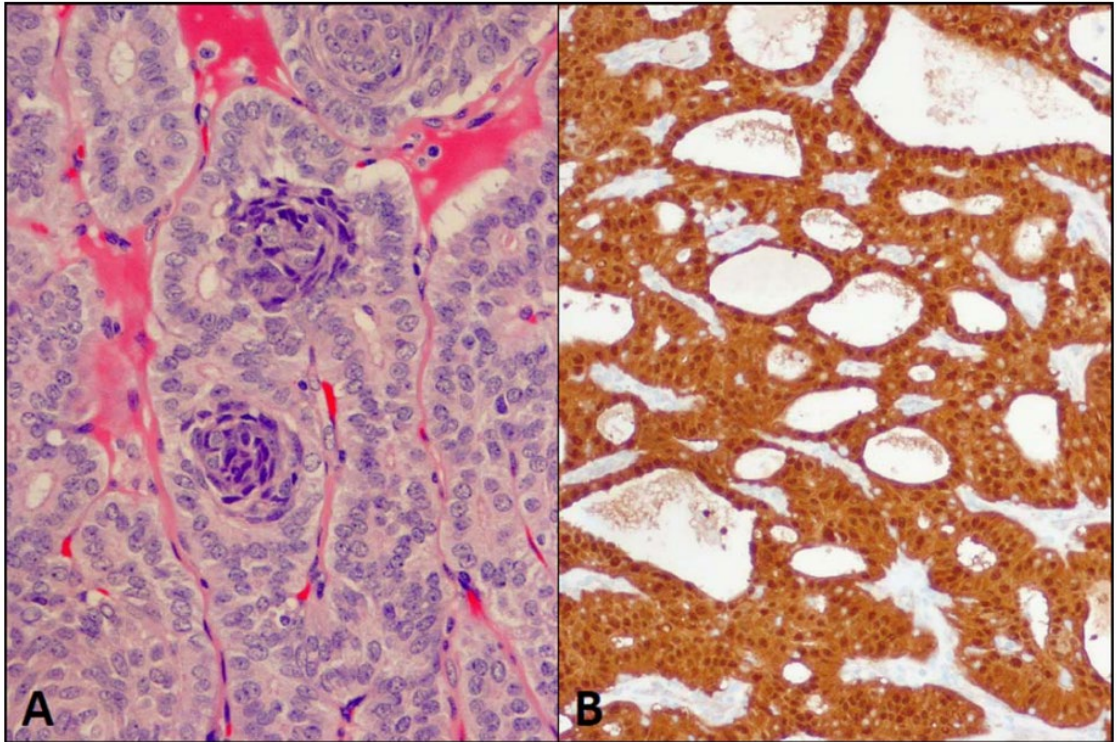


**Resim 6: Solid Varyant. A-B) Solid C-D) Trabeküler E-F) İnsüler (3).**

#### **2.2.2.7.8. Kribriform-Morüler Varyant**

Bu varyant, PTK'nın oldukça nadir bir formu olup (%0,1-0,2) genç kadınların (<35 yaş) çarpıcı bir üstünlüğü ve ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve Gardner sendromlu hastalarda sık görülen (%40) bir varyanttır ve genellikle bağırsak poliplerinin gelişiminden birkaç yıl önce prezente olur. Tipik olarak iyi sınırlı kapsüle tümör nodüllerinin, kribriform, trabeküler, solid, papiller ve folliküler büyüme paternlerinin, mikst bir yapı içerisinde, içsi hücrelerden oluşan girdaplar ve morül yapılarının arada serpilmiş bir biçimde izlenmesiyle karakterizedir. Morüllerde keratinizasyon görülmez. Belirgin kribriform yapı ve morüller, bu varyantın en dikkat çekici özellikleridir. Hücreler, küboidal veya

uzun bir şekle sahip olup onkositik sitoplazma içerebilirler ve bazen morüllerdeki bazı çekirdekler, biyotin birikiminin neden olduğu tuhaf bir nükleer şeffaflanma içerir. Papiller karsinomun nükleer özellikleri, orta halli ve fokal olarak görülebilir. Hücreler, tipik olarak keratinler ve TTF-1 ile kuvvetli boyanırken, tiroglobülin ile fokal zayıf immünreaktivite gösterir. İlginç olarak bu tümörlerde normal hücrelerde membranöz pozitif olan B-Katenin, sitoplazmik ve nükleer reaktivite gösterir (72).

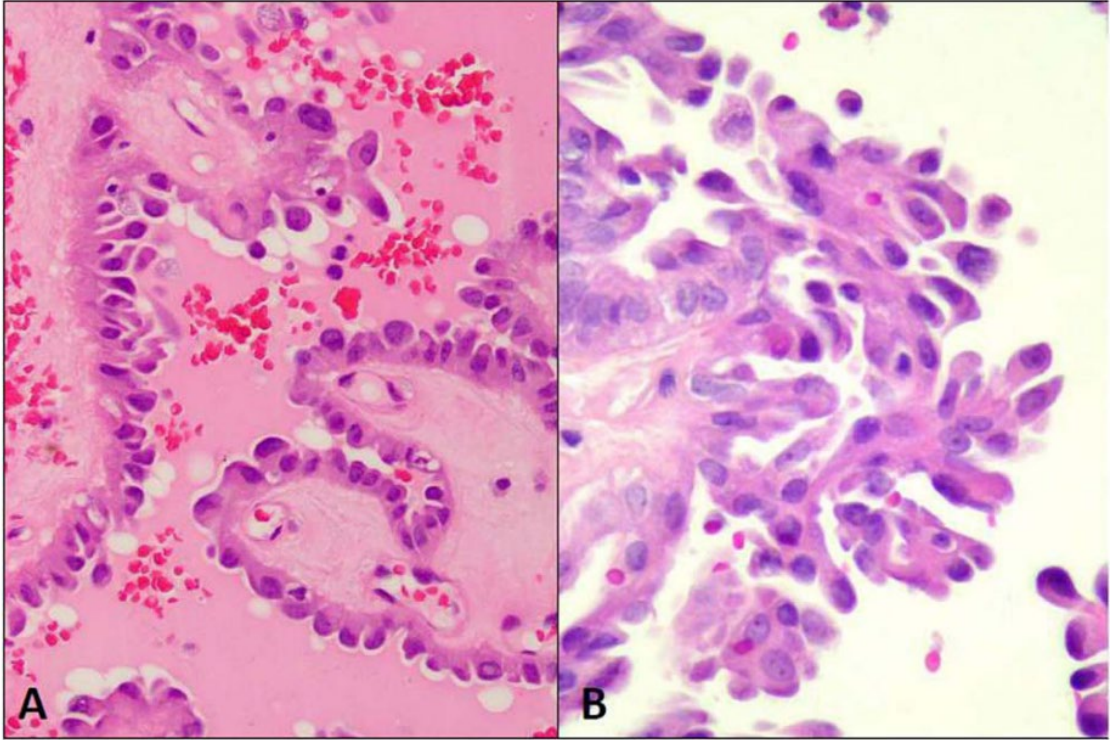


**Resim 7: Kribriform-Morüler Varyant. A)** Kolloidden yoksun bir arka planda çok sayıda skuamöz morül. Skuamöz morüller, uzamış ve kısmen psödostratifiye nükleuslara sahip hücrelerin yan yana dizilmesi ile oluşur. **B)** B-katenin ile diffüz kuvvetli nükleer boyanma mevcuttur (72).

#### 2.2.2.7.9. Hobnail Varyant

Yüzdeliği tartışmalı olsa da bu varyant, en az %30 hobnail özellikler gösteren hücrelerden meydana gelir. Kompleks papiller ve mikropapiller yapılanmalar gösterir. Bu yapılar, apikal yerleşimli, belirgin nükleol yapısına sahip, çekirdekli hücreler içeren folliküler hücrelerle çevrilidir. Bu hücreler diskohezivite gösterme eğilimindedir (4).

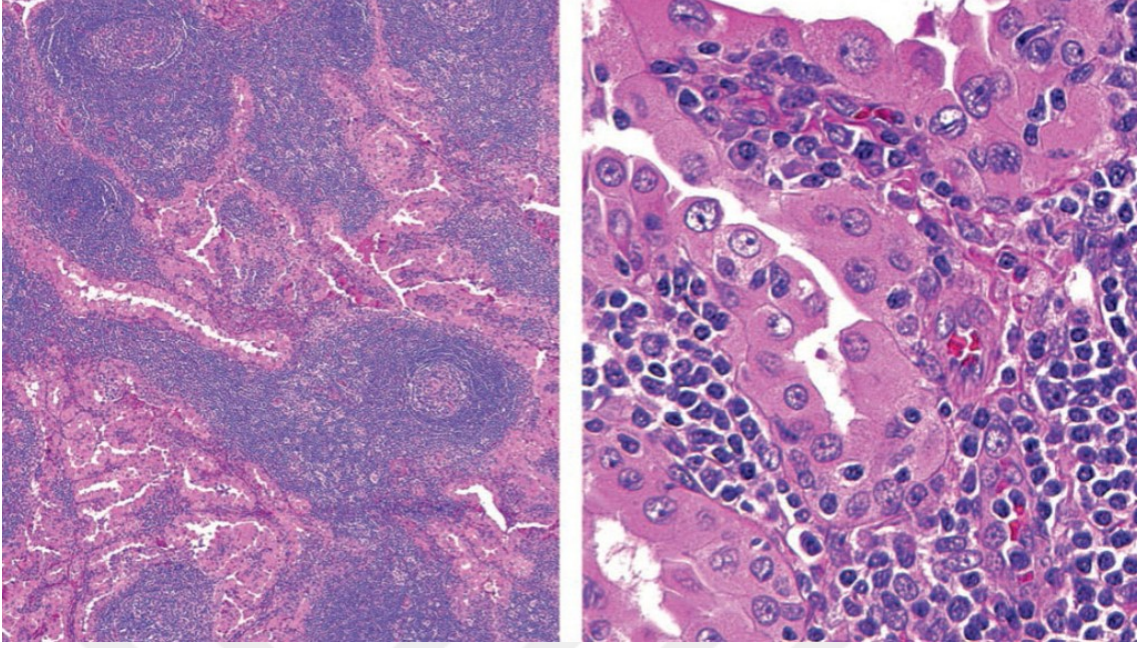




**Resim 8: Hobnail varyant. A-B)** Tümör; polarite kaybı, diskoheziv yapı ve belirgin nükleol yapısına sahip nükleus içeren hücrelerden oluşan mikropapiller bir mimari gösterir (71).

#### 2.2.2.7.10. Warthin Benzeri Varyant

Bu nadir varyantta, onkositik sitoplazmalı, papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahip tümör hücreleri ile döşenmiş, stromalarında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenen papillalar bulunur. Bu görünüm, tükürük bezinin Warthin tümörünü andırdığından, adını burdan almaktadır. Onkositik özellikler gösterdiğinden kimi zaman onkositik varyantın bir alt tipi olarak düşünülmektedir. Kadınlarda çok daha sık görülür (10:1). Vakaların büyük bir çoğunluğu, hepsi olmamakla birlikte, kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto) ile ilişkilidir. Tümör, genellikle iyi sınırlı, solid olmakla birlikte santral kistik komponent içerebilir. Bu vakaların büyük bir çoğunluğu tanı anında tiroide sınırlıdır. Lenf nodu metastazı olguların yaklaşık %20'sinde görülür (3).

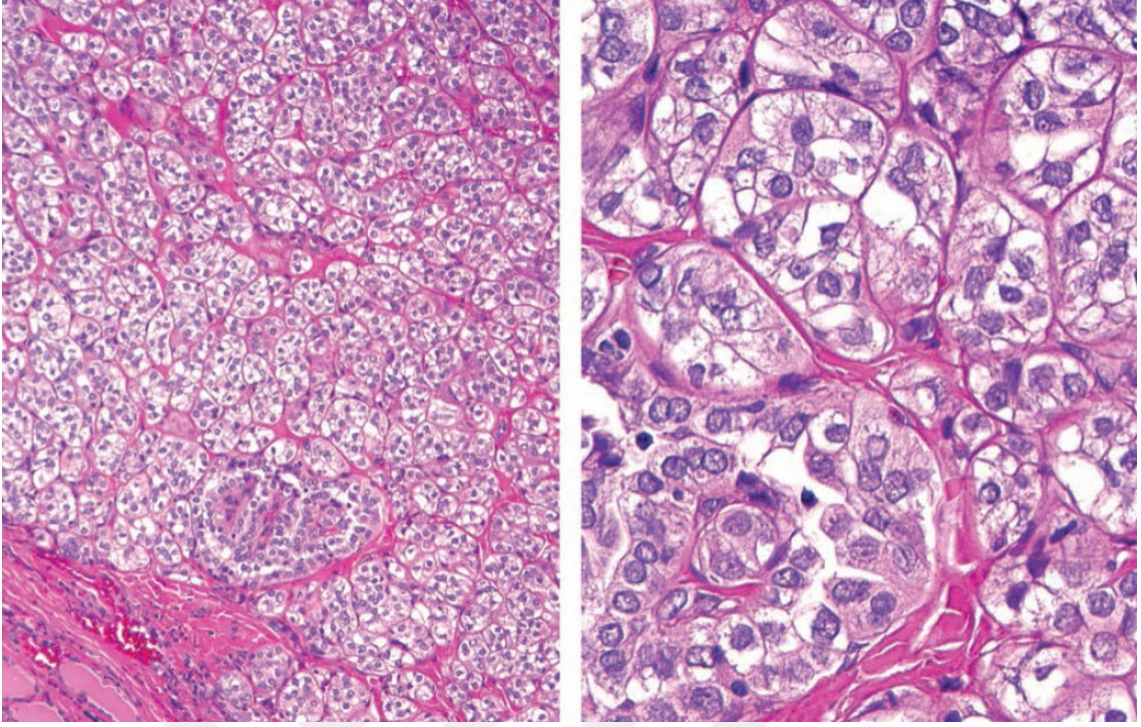


**Resim 9: Warthin Benzeri Varyant (3).**

#### **2.2.2.7.11. Berrak Hücreli Varyant**

Bu nadir varyantta, hücrelerin büyük çoğunluğu (>%50) berrak sitoplazma ve papiller karsinom nükleusu içerir. Bu berrak sitoplazma, glikojen, lipid veya tiroglobülin birikiminden kaynaklanabileceği gibi, şişmiş mitokondrilerin neticesinde de olabilir. Papiller karsinomun nükleer özellikleri çok belirgindir. Papiller, folliküler veya solid mimari görülebilir. Tiroglobülin ve TTF-1 ile boyanırlar. Tiroglobülin zayıf ve fokal olabilir. Davranış paterni klasik papiller karsinoma benzer (3).

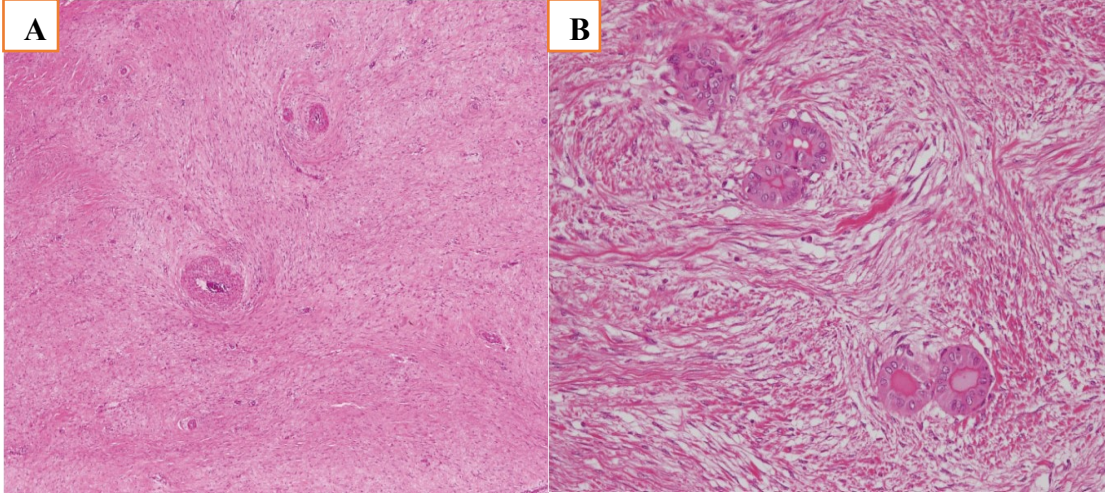




**Resim 10: Papiller tiroid karsinomunun berrak hücreli varyantı (3).**

#### **2.2.2.7.12. Desmoid Tip Fibromatozis/Fasiitis Benzeri Stromaya Sahip PTK**

Bu nadir varyant, bazı bölgelerde tümörün neoplastik epitel bileşenini maskeleyebilen, nodüler fasiit veya fibromatoz gibi bol miktarda reaktif stroma varlığı ile karakterizedir. Klinik özellikler, geleneksel PTK'ninkilere benzer. İğsi hücrelerin immünohistokimyasal profili, miyofibroblastlarınkı ile benzerdir. Patologlar, lezyonu stromal bileşen temelinde benign fibrozis, sarkom veya anaplastik karsinom olarak yorumlamamaya dikkat etmelidir. Tanısal papiller karsinom alanlarını bulmak için lezyonun kapsamlı örneklenmesi gereklidir. İğsi hücrelerin iyi huylu morfolojisi ve epitelyal olmayan doğası (sitokeratin negatif; vimentin ve aktin pozitif) ve tipik PTK alanlarının varlığı, doğru tanıya gitmede yardımcıdır (71).



**Resim 11: Desmoid tip fibromatozis/fasiitis benzeri stromaya sahip PTK.**

**A)** Stroma, daha az hücresel fibroblastik proliferasyona sahip yoğun kollajenöz bağ dokusundan oluşur. **B)** Karsinom hücreleri paucicellülerdir ve mikrofoliküler patern veya küçük yuvalanmalar gösterirler (73).

#### 2.2.2.8. İmmünohistokimyasal Özellikler

##### 2.2.2.8.1. Tiroid Folliküler Hücre Belirteçleri

Tiroglobulin, yalnızca tiroid folliküler hücreleri tarafından üretilir ve bu nedenle, tiroid folliküler hücre orijini için en spesifik belirteçtir. İmmünoreaktivite, luminal kolloid ve hücre sitoplazmasında görülür ve tipik olarak güçlü ve diffüzdür, ancak belirgin bir kolloid birikimi olmayan tümörlerde daha focal ve orta ila zayıf yoğunlukta olabilir.

Nükleer bir transkripsiyon faktörü olan TTF-1, neredeyse her vakada diffüz ve güçlü nükleer reaksiyon gösterir. Nükleer ve güçlü boyama her ne kadar onu güçlü bir tanı aracı yapsa da tiroide spesifik olmayıp akciğer tümörleri, akciğer dışı nöroendokrin tümörler ve medüller tiroid karsinomlarında da boyanır.



PAX-8 ve TTF-2, papiller karsinomda güçlü ve diffüz nükleer boyanma gösterir. PAX-8, papiller karsinomun akciğer tümörlerinden ayrımında oldukça önemlidir. Ancak PAX-8 de tiroide spesifik olmayıp over, böbrek, endometrium, lenfoid hücreler ve medüller tiroid karsinomlarının neredeyse yarısında pozitifdir. TTF-2, tirodi folliküler hücreleri ve ilişkili tümörlerine spesifik görünmemekle birlikte bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır.

Sitokeratinler (CK), papiller tiroid karsinomunda normal tiroide olduğu gibi bir paternde boyanırlar; CK7, CAM5.2 ve pansitokeratin (PANCK) pozitif iken, CK20 negatiftir. Vimentin pozitifliği olabilir. Kalsitonin, karsinoembriyogenik antijen (CEA) ve nöroendokrin belirteçlerin negatifliği tanıda önemlidir (3).

#### **2.2.2.8.2. Tanısal İmmünohistokimyasal Belirteçler**

Benign tiroid lezyonları ile papiller tiroid karsinomunu ayırt edebilmek için çeşitli immünohistokimyasal markerlar kullanılmaktadır.

Galektin-3, çoğunlukla neoplastik hücrelerde saptanırken, normal tiroid dokusunda negatiftir. Protein, hem sitoplazmik hem de nükleer kısımda bulunduğundan, pozitifliğin bu iki komponentte olması önemlidir. Onkositik hücrelerin sitoplazmalarında, dağınık granüler boyama bazen olabilmekle birlikte gözardı edilmelidir. Hemen hemen tüm klasik papiller karsinomlarda, güçlü ve yaygın boyanma görülmesi beklenirken folliküler varyantta boyama daha fokal ve orta ila zayıf yoğunlukta olabilir. Papiller karsinomlarda sensitivitesi %88 iken spesivitesi %84'tür. Hashimoto tiroitinde, özellikle epitelyal komponentte fokal reaktivite görülebilir.

HBME-1 reaktivitesi, özellikle hücrelerin apikal kısımlarında daha yoğun olmakla birlikte membranöz olarak görülür. Sitoplazmik ve luminal kolloidal boyama pozitif olarak kabul edilmemelidir. Klasik papiller tiroid karsinomlarının neredeyse hepsinde pozitif reaksiyon mevcuttur. Sensitivitesi %87 ve spesivitesi %82 civarındadır. HBME-1, papiller karsinom ve benign papiller hiperplazi arasındaki ayırmda galektin-3 ve CK19'dan daha spesifiktir.

CITED1 immünohistokimyasal incelemesi, nükleer ve sitoplazmik olarak overeksprese olduğunda pozitif kabul edilmelidir çünkü sadece sitoplazmik

boyanması nonspesifik olarak kabul edilmektedir. Genellikle galektin3 ve HBME-1 ile negatif olan tümörleri boyar.

CK19, spesivitesi düşük bir belirteç olmasına rağmen tiroid tümörlerinde tanıda yardımcıdır. Sitoplazmik ve membranöz dağılım gösterir. Folliküler adenomlarda, normal tiroid dokusunun %10 ila %50'sinde ve hiperplastik nodüllerde pozitif reaksiyon izlenir. Hashimoto tiroiditindeki dens lenfositik infiltrasyonun yanındaki tiroid epiteli pozitif reaksiyon verir.

Son zamanlarda CD56'nın immünohistokimyasal(İHK) olarak kaybı, potansiyel tanısal marker olarak kullanılmaya başlanmıştır. Klasik papiller karsinomda bu kayıp %100'e yakinken folliküler varyantta olguların 2/3'ünde kayıp görülür. Folliküler tiroid karsinomları ve benign tiroid lezyonlarının büyük çoğunluğunda reaktivitesi korunur.

Adı geçen İHK'sal çalışmalar, izole olarak kullanılabileceği gibi bir panel olarak da kullanılabilir. Bunlar, çeşitli laboratuvarlarda tercihen farklı kombinasyonlarda kullanılabilmelerine rağmen yapılan çalışmalarda CK19/Galektin-3/HBME-1 veya HBME-1/CD56 panelleri en yaygın kullanılanlardır (3).Çeşitli çalışmalarda, varyantları ile ilişkili olmaksızın metastatik papiller karsinomlarının neredeyse tamamı galektin-3 ve HBME-1 ile pozitif reaksiyon göstermektedir (74, 75).

### **2.2.2.8.3. Çalışmada Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler**

#### **2.2.2.8.3.1. Anneksin A1 (ANXA1)**

Anneksin üst ailesi, tip 2 kalsiyum bağlama alanlarını barındıran, yaklaşık 70 amino asit uzunluğunda, 4 homolog tekrarlı bölgeden oluşan ve protein yapısının yaklaşık %80'ini kapsayan bir çekirdeği paylaşır. Bu ailenin her bir üyesi, spesifik işlevi ve biyolojik davranışı etkileyen özgün bir N-terminal bölgesi ile ayırt edilir (76).

Anneksinler, kalsiyum ve fosfolipid bağlayıcı proteinler ile yapısal olarak ilişkili, çok fazla moleküler ve hücresel süreçte yer alan geniş bir ailedir. Bilindiği kadarıyla görev aldığı yerler arasında; fosfolipaz A2 modülasyonu, hücre iskeleti

ve hücre dışı matriks bütünlüğünün korunması, doku büyümesi ve diferansiyasyonu, sinyal iletimi, inflamasyon ve koagülasyon yer almaktadır (77, 78).

Anneksinopati terimi, anneksinlerin anormal seviyelerinin patogeneze katkı sağladığı çeşitli hastalıkları belirtmede kullanılır (79).

Memelilerde şimdiye kadar çok sayıda anneksin tipi tariflenmiş olup bazıları çeşitli insan hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin bunlardan ANXAII overekspresyonu, akut promyelositik lösemide görülürken ANXA5 ekspresyon kaybı, anti fosfolipid sendromu ve preeklampside görülür. Anneksin genlerindeki değişiklikler aynı zamanda; hücre serilerinin diferansiyasyonu, tümör progresyonu, homeostazis, olası tümör supresyonu ve metastaz ile de ilişkilendirilmiştir (77, 80-82).

Anneksin A1, anneksin ailesinin tanımlanmış ilk üyelerindendir. 37 kDa ağırlığında olup 346 aminoasit içerir (83). Anneksin A1, membran etkileşimleri, inflamasyon, fagositoz, proliferasyonun düzenlenmesi ve hücre apoptozu gibi birçok farklı hücresel fonksiyonda karmaşık roller göstermektedir (84).

Anneksin A1 ekspresyonunun kaybı, meme, mide, yemek borusu, prostat, mesane, baş ve boyun, larinks ve oral kanserlerinde gözlenmiştir ve tümörijeniz ve malign eğilim ile ilişkilidir (83).

Anneksin A1 overekspresyonu; akciğer, meme, pankreas, serviks, mesane, böbrek ve hipofiz tümörlerinde saptanmıştır (83).

İmmunohistokimyasal olarak kuvvetli sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma gösterir (85).

#### **2.2.2.8.3.2. TROP2**

Tümörle ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücü (TACSTD) gen ailesi, sırasıyla epitelyal hücre adhezyon molekülünü (TROP-1, EpCAM olarak da bilinir) ve TROP-2'yi kodlayan yüksek oranda korunmuş ve yakından ilişkili iki genden, TACSTD1 ve TACSTD2'den oluşur (86, 87).

Tümörle ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücü 2 (TACSTD2), aynı zamanda trofoblast hücre yüzeyi antijeni 2 (Trop2) olarak da bilinir, ilk olarak insan

plasental trofoblastik dokusunda tanımlanan bir tip I transmembran glikoproteinidir (88). 35 kDa ağırlığında, 323 aminoasit uzunluğundadır ve 1. kromozomun p32 bölgesinde yerleşmiştir (89, 90).

Bir hücre yüzey reseptörü olarak spesifik ligandları tanıyabilir (91) ve hücre içi kalsiyum seviyesini artırabilir (92).

Yapılan çalışmalarda, kolorektal (93), gastrik (94) ve pankreas karsinomları (95), oral kavitenin skuamöz hücre karsinomları (96), akciğerin küçük hücre dışı karsinomları (97), endometriyal ve overyan maligniteler dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda aşırı ekspresyon bildirilmiştir (98). İmmünohistokimyasal olarak uygulandığında membranöz reaksiyon izlenir (89, 90).

#### **2.2.2.9. Genetik Profil**

Bu değişiklikler, genellikle çok özel olup çoğu durumda MAPK yolunun aktivasyonuna neden olur. Genetik mutasyonların %75'ini nokta mutasyonları (BRAF V600E, NRAS gibi), %15'ini gen füzyonları oluştururken kopya sayısı varyasyonları ise yaklaşık %7'sini kapsar. BRAF V600E mutasyonu, tipik olarak geleneksel PTK ve tall cell varyantında bulunan, PTK'daki en yaygın mutasyondur.

RAS genlerindeki (NRAS, HRAS ve KRAS) mutasyonlar da PTK'da yaygındır. En sık RAS mutasyonu taşıyan varyant, folliküler varyanttır. Birçok RAS benzeri tümör artık papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi (NIFT-P) veya belirsiz malignite potansiyeli olan iyi diferansiye tümör (WT-UMP) olarak yeniden sınıflandırılmıştır. RET / PTK rearrajmanları olarak adlandırılan RET genini içeren füzyonlara yol açan kromozomal yeniden düzenlemeler, PTK'daki en yaygın yeniden düzenlemelerdir ve ardından NTRK3, NTRK1, ALK ve diğer genleri içeren füzyonlara yol açan yeniden düzenlemeler gelir. Rearrajmanlar, genellikle genç yaşlarda görülen radyasyon ilişkili papiller tiroid karsinomlarında görülürler. PTK'nın progresyonu ise TP53, PIK3CA ve AKT1 gibi genlerdeki mutasyonların birikimi ile olur. Ayrıca TERT mutasyonları (C228T ve C250T), daha ileri evre PTK'da bulunur ve daha yüksek nüks riski, uzak metastaz ve tümör kaynaklı mortalite ile ilişkilidir.

Kanser genom atlasına göre PTK ile ilişkili iki majör mutasyon grubu tanımlanmıştır; BRAF V600E benzeri ve RAS benzeri.

BRAF V600E benzeri tümörler; klasik papiller morfolojiye (klasik veya tall cell papiller karsinom), yüksek oranda BRAF V600E mutasyonuna (veya RET / PTK ve NTRK1 / 3 füzyonları gibi rearrajmanlara), yüksek seviyelerde MAPK yolağı sinyaline, düşük tiroid farklılaşma skoruna ve nispeten heterojen bir moleküler profile sahiptirler.

RAS benzeri tümörler, folliküler büyüme paternine sahiptir ve vakaların >% 80'inde kapsül yapısı bulunur. Yüksek oranda RAS mutasyonları (veya EIF1AX mutasyonları ve V600E dışındaki BRAF mutasyonları), düşük seviyelerde MAPK yolağı sinyali, yüksek tiroid farklılaşma skoru ve nispeten homojen bir moleküler profile sahiptirler (5).

### **2.2.2.10. Prognoz ve Prediktif Faktörler**

#### **2.2.2.10.1. Prognoz**

Bir grup olarak PTK'lar, biyolojik olarak sessiz olma eğilimindedir ve mükemmel bir prognoza sahiptir; 5 yılda % 96, 10 yılda % 93 ve 20 yılda >% 90 sağkalım oranları bildirilmiştir. Büyük vaka serilerinde, PTK mortalitesi %1 ila %6.5 arasında değişmektedir.

Prognoz, hastalığın klinik evresinden etkilenir: Evre I hastalık için bildirilen 10 yıllık hayatta kalma oranı % 99,8 iken, evre IV için yaklaşık % 41'dir. PTK ile ilişkili bağımsız kötü prognostik faktörler arasında; teşhis sırasındaki hasta yaşı (40-45 yaşından büyük hastalar), tümör boyutu (3-4 cm'den büyük tümörler), evre, ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz vardır.

Diğer kötü prognostik faktörler arasında; erkek cinsiyet, lenf nodu metastazı, total olmayan cerrahi eksizyon, tümör hücre tipi (tall, Hürthle, kolumnar gibi) ve büyüme paterni (solid, trabeküler, insüler gibi) vardır.

Moleküler olarak kötü prognostik mutasyonlar; TERT promotor mutasyonları ve çoklu eş zamanlı mutasyonlardır.

PTK'da prognozu belirlemede çok sayıda sistem önerilmiştir. Bunlar arasında; AMES (yaş, uzak metastaz, yayılım ve tümör çapı), AGES (yaş, histolojik grade, yayılım ve primer tümör boyutu) ve MACIS (metastaz, yaş, komplet rezeksiyon, lokal invazyon ve tümör boyutu) vardır (5).

#### **2.2.2.10.2. Prediktif Faktörler**

İlgili servikal lenf düğümleri de dahil olmak üzere PTK'nın tam eksizyonu, tedavi ve prognozun önemli bir parçasıdır. Cerrahi sınırlarda pozitiflik, rekürrensin en önemli nedenlerinden biridir. Tedavi sonrası rekürrens, en sık devam eden ilk bir dekat içerisinde görülür ve mortalite ile ilişkili olabilir.

Bildirilen genel nüks oranı, tümör yatağında, servikal boyun lenf düğümlerinde veya (daha az yaygın olarak) uzak bölgelerde meydana gelen rekürrens ile % 15-35 civarındır. Lenf düğümlerine metastaz, artmış hastalık nüksü riski ile önemli ölçüde ilişkilidir ancak hayatta kalma ile ilişkisi net saptanamamıştır. Lenf nodu metastazlarının ektranodal uzanımı, önemli ölçüde artmış nüks riski ve kansere özgü mortalite ile ilişkilidir. Ektranodal uzanım da daha yüksek ekstratiroidal yayılım ile ilişkili bulunmuştur.

Serum tiroglobulin ölçümü, persistan veya nüks hastalığın tespiti için en yüksek hassasiyeti (% 95-100) sağlar (5).

#### **2.2.3. Folliküler Tiroid karsinomu**

Foliküler tiroid karsinomu (FTK), papiller tiroid karsinomunun (PTK) tanısız nükleer özelliklerinin olmadığı folliküler hücrelerden kaynaklanan bir tiroid malignitesidir.

FTK'nın yıllık en yüksek insidans oranı, 100.000 nüfus başına 2,16 vaka ile 70-79 yaşları arasındaki hastalar arasındadır.

Papiller karsinomun aksine FTK'nın yıllık insidansı, yıllar içerisinde sabit kalma eğilimindedir. Çoğu çalışmaya göre FTK, tüm tiroid malignensilerinin %6-10'unu oluşturur.

Diyet ile yetersiz iyot alımı, nodüler guatr ve foliküler karsinom için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. Papiller karsinomdan daha az olmasına rağmen iyonize radyasyona maruziyet de önemli bir risk faktörüdür.

Genellikle yetişkinlerde görülmekle birlikte nadiren çocuklarda da görülür. Klinikte genelde boyunda ağrısız kitle ile prezente olurlar. Subsantimden bir kaç santimetreye kadar değişen boyutlarda olabilir. PTK ile kıyaslandığında bölgesel lenf nodu tutulumu oldukça nadirdir. Bazı vakalarda direkt uzak metastazlarla prezente olurlar (akciğer metastazları ya da kemik fraktürleri).

Makroskobik olarak değişmekle birlikte genelde kalın bir kapsülle çevrili nodüler kitle olarak görülür. Adenoma göre kapsülü daha belirgindir. Nadiren makroskopik olarak da kapsüler invazyon alanları göze çarpabilir.

Mikroskopik olarak karsinom tanısı kapsül ve/veya vasküler invazyon mevcudiyetinde konulabilir. FTK, üç ayrı alt gruba ayrılmıştır:

1. Minimal invaziv (sadece kapsüler invazyon)
2. Enkapsüle anjioinvaziv
3. Yaygın invaziv

FTK'nın hücresel özellikleri, foliküler adenomunkilere benzer; trabeküler / solid, mikrofolliküler, normofolliküler, makrofolliküler ve diğer paternler gözlemlenebilir.

FTK, genellikle kalsifiye olabilen kalın ve düzensiz bir kapsülle çevrilidir ve çoğu yazara göre kapsüler invazyon diyebilmek için tümör hücrelerinin kapsülü tamamen aşması gereklidir. Neoplastik hücreler / foliküller çevre normal tiroid parankimini invaze ettiğinde, ikincil bir sınırlayıcı fibröz bant oluşturan stromal bir reaksiyon meydana gelmesi yaygın bir bulgudur. Tümördeki invaziv tomurcuklar mantar benzeri bir görünüme sahip olabilir.

Vasküler invazyondan kasıt venöz invazyondur çünkü FTK'nın lenfatik invazyon yapma özelliği bilinmemektedir.

İHK'sal olarak, tiroid folliküler hücreleri genellikle tiroglobülin, TTF-1 ve PAX-8 ile pozitifdir. Benign – malign ayrımı İHK'sal olarak tartışma konusu olmasına rağmen çeşitli yazarlara göre HBME-1'in bazı FTK'larda pozitif olabildiği bildirilmiştir (5).



#### **2.2.4. Papiller Nükleer Özelliklere Sahip Non-invaziv Folliküler Tümör (NIFTP)**

Adından da anlaşılacağı üzere NIFTP, tiroidin düzgün sınırlı/kapsüllü bir folliküler tümörü olup papiller nükleer özelliklere sahiptir ve oldukça düşük bir malignite potansiyeline sahiptir. NIFTP, tipik olarak ağrısız, asemptomatik, hareketli bir tiroid nodülü olarak kendini gösterir. Büyük tümörler, kompresyona ve diğer lokal semptomlara neden olabilir. Hastalar tipik olarak ötiroiddir. Ultrasonda katı, sınırları iyi belirlenmiş, homojen ve sıklıkla hipoekoik bir kitle vardır. NIFTP, tipik olarak ince ila orta kalınlıkta bir kapsülü olan, tek, iyi sınırlı bir nodüldür. Nadiren nodüller kalın fibröz bir kapsüle sahip olabilir. Kesit yüzeyi, homojen beyazdan etli-kahverengiye kadar değişen renktedir.

NIFTP tanısı için dört histolojik özellik gereklidir:

- (1) Tümörün komşu tiroid dokusundan tam bir kapsül veya net bir şekilde ayrılması,
- (2) İnvazyon olmaması,
- (3) Foliküler büyüme paterni
- (4) Papiller karsinomun nükleer özellikleri.

Dışlama kriterleri ise:

- (1) Solid, trabeküler ve insüler büyüme paterninin, tümörün %30'undan fazla olması
- (2) Yüksek mitotik aktivite ( $\geq 3/10$  BBA)
- (3) Tümör nekrozu (5).

NIFTP'nin ilk ortaya çıkış makalesinde (51) dışlama kriterleri arasında olan  $<1\%$  papilla bu günlerde tartışma konusu olmuştur. Bazı çalışmalara göre  $1\%$  papilla varlığında bile lenf nodu metastazı görüldüğü bildirildiğinden (99), NIFTP'nin kesin teşhisini yapmak için iyi oluşmuş papiller yapıların olmaması gerektiği bildirilmektedir (100).

#### **2.2.5. Hürthle (Onkositik) Hücreli Tümörler**

Hürthle (onkositik) hücre tümörleri, onkositik hücrelerden oluşan neoplazmlardır (genellikle enkapsüledir). Non-invaziv vakalara Hürthle hücreli

adenom, kapsüler ve / veya vasküler invazyonu olan vakalara Hürthle hücreli karsinom (HHK) denir.

Çoğu patolog, yalnızca tümörün büyük çoğunluğu (% 75'ten fazla) Hürthle (onkositik) hücrelerden oluşuyorsa, o lezyonu Hürthle hücreli tümör olarak isimlendirmeyi tercih eder.

Hürthle hücreleri, geniş granüler sitoplazmaya ve genellikle belirgin nükleoller içeren merkezi olarak yerleştirilmiş iri çekirdeklere sahip büyük hücrelerdir. Normal hepatositlere benzeyen granüler sitoplazma, ultrastrüktürel seviyede çok sayıda anormal derecede büyük mitokondri tarafından işgal edilir.

HHK'ların, Hürthle dışı veya foliküler karsinomlara kıyasla bazı farkları vardır. Foliküler karsinomlar, neredeyse hiçbir zaman bölgesel lenf düğümlerine metastaz yapmasa ve lenfatik kanalları istila etmese de HHK servikal lenf düğümlerine yayılabilir. HHK'lar aynı zamanda damarları da invaze eder ve hematojen olarak karaciğere, akciğerlere ve diğer uzak organlara, özellikle de kemiğe metastaz yapar (5).

#### **2.2.6. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu**

Az diferansiye tiroid karsinomu (ADTK), foliküler hücre farklılaşmasına ilişkin sınırlı kanıt gösteren ve farklılaşmış (foliküler ve papiller) karsinomlar ve anaplastik karsinom arasında morfolojik ve davranışsal özellikler gösteren bir foliküler hücreli neoplazmdır ve tüm tiroid karsinomlarının çok küçük bir kısmını oluşturur.

Tümörler, yaygın invazivdir ve vakaların % 60-70'inde peritiroidal yumuşak dokulara uzanır. Vakaların, % 60-90'ında vasküler invazyon, % 15-65'inde bölgesel lenf nodu metastazları ve % 40-70'inde ise uzak metastazlar (en yaygın olarak akciğere, ardından kemik ve beyin, karaciğer, deri, dalak gibi diğer bölgeler ve böbrek) görülür.

İnsüler karsinom olarak da isimlendirilen bu tümör, yüksek dereceli mikroskopik özellikler ve kötü prognoz ile karakterizedir. İnsüler karsinom, mikrofoliküller içerebilen, iyi tanımlanmış solid yuvalardan/'insülalardan' oluşur. Tümör hücreleri küçük ve tekdüze olup yuvarlak hiperkromatik çekirdeklere sahiptir veya papiller karsinomadakine benzer kıvrımlı çekirdeklere (convoluted)

sahip olabilir. Mitozlar yaygındır. Kapsamlı nekroz, peritelyomatöz bir görünüme neden olabilir.

2006 yılında Turin, İtalya'da düzenlenen bir uzlaşma toplantısında geliştirilen Turin önerisi, aşağıdaki kriterleri kullanarak bu tümörün histopatolojik teşhisine algoritmik bir yaklaşım önermektedir: (1) geleneksel kriterlere göre tümörün foliküler hücre kökenli olduğunun gösterilmesi; (2) solid, trabeküler veya insüler bir büyüme paterni; (3) papiller tiroid karsinomunun geleneksel nükleer özelliklerinin olmaması; ve (4) aşağıdaki üç özellikten en az biri: Kıvrık çekirdekler, 10BBA'da (büyük büyütme alanı) 3'ün üzeri mitoz ve tümör nekrozu (5).

### **2.2.7. Anaplastik Tiroid Karsinomu (ATK)**

Andiferansiye folliküler tiroid hücrelerinden oluşan oldukça agresif bir tümördür. ATK, medyan 1 yıllık sağkalım oranı sadece % 10-20 olan en agresif primer tiroid tümörüdür. Hastalar tipik olarak yaşlıdır ve ileri evre tümörleri vardır; kadın erkek oranı 2:1'dir.

Hastalar, tipik olarak hızla büyüyen, sert, fikse ve geniş çapta infiltratif bir boyun kitlesi ile başvurur. En yaygın semptomlar ağrı, ses kısıklığı, nefes alma zorluğu ve disfajidir. Diğer semptomlar arasında vokal kord felci, servikal ağrı ve dispne bulunur. Hastaların yaklaşık % 30-40'ı, en sık akciğer, kemik ve beyinde olmak üzere uzak metastaz ile başvurur.

Mikroskopik görüntüsü çok çeşitli olmasına rağmen pratik olarak 3 ana gruba ayrılır; sarkomatoid, dev hücreli ve epitelyal.

İHK'sal olarak genel tiroid belirteçleri olan, TTF-1 ve tiroglobülin ile genellikle reaksiyon izlenmez. Vakaların neredeyse yarısında PAX-8 ile reaksiyon izlenir. Pozitif sitokeratin ekspresyonu, ATK'nın epitelyal yapısını destekler, ancak sitokeratin için negatif immün boyama tanıyı dışlamaz (5).

### 2.2.8. Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu (MTK), C hücre farklılaşması olan hücrelerden kaynaklanır. MTK, tüm tiroid malignitelerinin % 2-3'ünden azını oluşturur ve son 20 yılda papiller tiroid karsinomunun insidansındaki belirgin artış nedeniyle sıklıkla belirtilenden daha düşük bir aralıktadır. Vakaların yaklaşık % 70'ini oluşturan sporadik tümör formları, dünyanın farklı yerlerinde benzer insidansla görülür ve hafif bir kadın baskınlığı vardır. MTK'ların yaklaşık % 30'u, RET proto-onkogenindeki germ mutasyonlarının neden olduğu fonksiyon artışıyla giden otozomal dominant kalıtım gösterir. Multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN2), MEN2A, MEN2B fenotiplerini ve ailesel MTK'yi (FMTK) içerir.

MTK'lar, tüm tiroid maligniteleri spektrumunu taklit edebilen çok çeşitli histolojik görünüm sergiler. Prototipik tümör, solid, lobüler, trabeküler veya insüler bir büyüme paternine sahiptir. Tümör hücreleri, değişken büyüklüktedir ve bu hücre tiplerinin sık karışımları ile yuvarlak, poligonal, plazmasitoid veya iğ şeklinde olabilir. Çekirdekler, genellikle yuvarlak olup kabaca kümelenmiş kromatin ve küçük nükleoller içerir; ara sıra nükleer psödoinklüzyonlar mevcut olabilir. Bazı durumlarda, dağınık, belirgin şekilde pleomorfik çekirdekler mevcut olmasına rağmen düşük ila orta derecede nükleer pleomorfizm vardır. Çoğu primer tümörde, mitotik aktivite nispeten düşüktür. Sitoplazma, eozinofilikten amfofiliğe kadar değişir ve fiksasyonu iyi yapılmış örneklerde ince granüler görünür.

İHK'sal olarak tümör hücreleri, genellikle kalsitonin ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) ile pozitifdir ancak bazı vakalar sadece CGRP ile reaksiyon verir. Tümör hücreleri, kromogranin ve sinaptofizin dahil nöroendokrin markerlar ile pozitifdir. TTF-1, follikül epiteli kaynaklı tümörlerdeki kadar yoğun olmasa da çoğu vakada pozitifdir. PAX-8, değişken derecede ve zayıf reaksiyon verirken tiroglobülin ile negatiftir. CEA, olguların büyük çoğunluğunda pozitifdir (5).

### 2.2.9. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), tamamen skuamöz farklılaşma gösteren hücrelerden oluşan malign epitelyal bir tümördür. Bu son derece nadir görülen tümör, yaşlı bireylerde görülür ve kadınlarda daha sıktır. Kadın-erkek oranı 2: 1'dir. Klinik özellikler anaplastik tiroid karsinomununki ile aynıdır.

İHK'sal olarak tiroidin skuamöz hücreli karsinomu, CK19 ile kuvvetli pozitif ancak CK1, CK4, CK10/13 ve CK20 ile negatiftir. Ayrıca EMA ile de pozitifler (5).

### 2.3. TNM KLASİFİKASYONU (AJCC Kanseri Evreleme Kılavuzu, 8. Baskı, Haziran / 2018)(101)

#### Primer Tümör (T)

- **TX:** Primer tümör değerlendirilemez
- **T0:** Primer tümör kanıtı yok
- **T1:** Tümör en geniş çapta  $\leq 2$  cm, tiroid ile sınırlı
- **T1a:** Tümör en geniş çapta  $\leq 1$  cm, tiroidle sınırlı
- **T1b:** Tümör  $> 1$  cm, ancak en geniş çapı  $\leq 2$  cm, tiroid ile sınırlı
- **T2:** Tümör  $> 2$  cm, ancak en geniş çapı  $\leq 4$  cm, tiroid ile sınırlı
- **T3:** Tümör  $> 4$  cm tiroid ile sınırlı veya minimal ekstra tiroidal uzanım sadece strap kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar) sınırlı.
- **T3a:** Tümör  $> 4$  cm, tiroide sınırlı
- **T3b:** Sadece strap kaslarına sınırlı uzanımı olan herhangi büyüklükteki bir tümör
- **T4:** Strap kaslarının ötesinde gross ekstratiroidal uzanım
- **T4a:** Deri altı yumuşak dokuları, gırtlak, trakea, yemek borusu veya rekürren laringeal siniri tutmuş herhangi bir büyüklükteki tümör
- **T4b:** Prevertebral fasyayı işgal eden ya da karotis arteri veya mediastinal damarları çevreleyen ekstratiroidal yayılıma sahip herhangi bir büyüklükteki tümör.

#### Bölgesel Lenf Nodu (N)

- **NX:** Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemedi.

- **N0:** Lokorejyonel lenf nodu metastazı yok
- **N0a:** Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış benign lenf nodu
- **N1:** Bölgesel lenf düğümlerine metastaz
- **N1a:** Seviye VI veya VII (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / Delphian veya üst mediastinal) lenf düğümlerine metastaz. Bu tek taraflı veya iki taraflı olabilir.
- **N1b:** Tek taraflı, iki taraflı veya kontralateral boyun lenf düğümlerine (düzey I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf düğümlerine metastaz

#### **Uzak Metastaz (M)**

- **cM0:** Uzak metastaz yok
- **cM1:** Uzak metastaz
- **pM1:** Mikroskopik olarak kanıtlanmış uzak metastaz.

### **2.4. EVRE GRUPLARI (AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu, 8. Baskı, Haziran / 2018)(101)**

#### **55 yaş altındakiler için;**

**Evre I:** Herhangi bir T, Herhangi bir N, M0

**Evre II:** Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

#### **55 yaş ve üzeri için;**

**Evre I:** T1, N0/NX, M0

T2, N0/NX, M0

**Evre II:** T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3a/T3b, Herhangi bir N, M0

**Evre III:** T4a, Herhangi bir N, M0

**Evre IVA:** T4b, Herhangi bir N, M0

**Evre IVB:** Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı sisteminde kayıtlı, 2005-2020 yılları arasında total tiroidektomi olmuş, toplam 5477 olgunun patoloji raporları incelendi. Bu hastalardan, papiller tiroid karsinomu olan 2660 vaka çalışmaya alındı. Vakaların, 1716'sı hastanemizde yapılan operasyonlar olup 944'ü dış merkezlerden tarafımıza yapılan konsültasyon vakalarıydı.

Mevcut olgulardan, lenf nodu metastazı yapmış ve/veya birden fazla radyoaktif iyot (RAİ) almış ve/veya tümör kaynaklı ölüm olan 293 olgunun, arşivimizde bulunan preparatları yeniden detaylı olarak incelendi ve esas çalışma grubu olarak belirlendi. Geriye kalan 2367 olgu, sistemdeki mevcut patoloji raporları üzerinden çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Olguların Histopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen olgularda; hastanın tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, tümörün çapı, varyantı, bilateral veya multifokal olup olmaması, kapsül invazyonu ve çevre dokuya yayılım, hiperfonksiyon varlığı, kronik/fokal lenfositik tiroidit varlığı, tümörün hangi loba yerleştiği, lenf nodu metastazı varlığı, kaç kere RAİ aldığı, tümör ilişkili ölüm varlığı ve ek ölümcül hastalık durumu gibi parametreler tek tek dökümanite edildi.

Papiller tiroid karsinomları, makrokarsinom (>1 cm)(1466 olgu) ve mikrokarsinom (≤1 cm)(1194 olgu) olarak iki ana kategoriye ayrıldı. Mikrokarsinomlar da kendi aralarında boyut olarak ≤0.5 cm ve 0,6-1cm (1cm dahil) aralığı olarak iki gruba ayrıldı.

Esas çalışma grubuna alınmış 293 olgunun, arşiv materyali çıkarılıp ışık mikroskobu altında iki patolog tarafından değerlendirildi.



### **3.3.İmmünohistokimyasal İnceleme**

#### **3.3.1. İmmünohistokimyasal Çalışma Metodu**

##### **3.3.1.1. Anneksin A1**

##### **3.3.1.1.1. Vakaların Seçilmesi**

2005-2020 yılları arasında çeşitli nedenlerle tiroidektomisi yapılmış 161 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular, tiroidin benign ve malign hastalıklarına göre geniş bir yelpazede seçildi. Tiroidin en sık görülen malignitesi olan PTK başta olmak üzere, folliküler tiroid karsinomu, Hürthle hücreli karsinom, az diferansiye tiroid karsinomu, anaplastik karsinom ve son yıllarda tanımlanan NIFT-P'den seçilmiş vakalar çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak ise tiroidin benign neoplazileri ve hastalıkları olan; folliküler adenom, Hürthle hücreli adenom, hiperfonksiyon (Graves/toksik nodüler guatr(TNG)/toksik multinodüler guatr(TMNG)) ve multinodüler guatr (MNG) seçildi. Bazı vakalar agresif gidişatlarına göre iki grupta incelendi. Buna göre, papiller tiroid karsinomundan 10 klasik , 10 “tall cell”, 11 invaziv enkapsüle foliküler, 10 infiltratif folliküler, 10 solid/trabeküler, 5 “Warthin-like”, 5 kolumnar, 10 onkositik varyant ve 5 hobnail varyant seçildi. Klasik ve “tall cell” varyant olan tümörler, agresif ve normal seyirli olmak üzere beşerli iki grup halinde seçildi.

Diğer malign tümör gruplarından ise; 10 az diferansiye karsinom, 10 anaplastik karsinom, 10 folliküler tiroid karsinomu, 10 Hürthle hücreli karsinom ve 10 NIFT-P seçildi. Folliküler karsinom ve Hürthle hücreli karsinomlar da kendi içlerinde minimal invaziv ve yaygın invaziv olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Benign kontrol grubu olarak, 10 folliküler adenom, 10 Hürthle hücreli adenom, 10 hiperfonksiyon(5 Graves ve 5 TMNG) ve 5 MNG olmak üzere toplam 35 adet vaka seçildi.

### 3.3.1.1.2. Anneksin A1 İçin İmmünohistokimyasal Uygulama

Tamponlu formaldehitte fikse edilmiş, parafine gömülmüş dokulardan elde edilen 4 µm'lik kesitler, adezivli lamlara alınmış olup deparafinizasyon işlemi için 70°C 'de 45 dakika etüvde bekletildi. Daha sonra lamalar otomatize immünohistokimya cihazındaki slaytlara (Ventana) yerleştirildi. Cihazda işlemler sırasıyla:

1. 72 derecede deparafinizasyon
2. Isı ile indüklenen antijen geri kazanımı, 95 ° C'de 76 dakika boyunca Cell Conditioning 1 (CC1; Ventana Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirildi.
3. 1 damla kullanıma hazır Annexin A1 (MRQ-3 klonu, Cell Marque) fare monoklonal antikoru ile 1 saat 40 dakika süre ile inkübasyon
4. Ultrawash ( BenchMark ULTRA system - Roche Diagnostics) solüsyonu ile zemin yıkama
5. Bir damla hematoksilen ile 8 dakika inkübasyon
6. Arka plan için Bluing Reagent (Ventana Medical Systems, Inc.) ile 4 dakika inkübasyon uygulandı.

UltraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems) kullanılarak spesifik reaksiyonlar tespit edildi.

### 3.3.1.2. TROP2

#### 3.3.1.2.1. Vakaların Seçilmesi

2005-2020 yılları arasında çeşitli nedenlerle tiroidektomisi yapılmış 306 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, tiroidin benign ve malign hastalıklarına göre geniş bir yelpazede seçildi. Tiroidin en sık görülen malignitesi olan PTK başta olmak üzere folliküler tiroid karsinomu, Hürthle hücreli karsinom, az diferansiye tiroid karsinomu, medüller tiroid karsinomu, anaplastik karsinom ve

NIFT-P'den seçilmiş vakalar çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak ise tiroidin benign neoplazileri ve hastalıkları olan folliküler adenom, Hürthle hücreli adenom, hiperfonksiyon (Graves/TNG/TMNG) ve multinodüler guatr (MNG) seçildi. PTK olguları agresif gidişatlarına göre iki grupta incelendi. Buna göre, papiller tiroid karsinomundan ; 35 klasik (14'ü agresif), 41 "tall cell" (22'si agresif), 19 invaziv enkapsüle foliküler (3'ü agresif), 20 infiltratif folliküler (2'si agresif), 19 solid/trabeküler (3'ü agresif), 10 hobnail, 10 "Warthin-like", 7 kolumnar (4'ü agresif) ve 9 onkositik varyant (4'ü agresif) seçildi.

Diğer malign tümör gruplarından ise 10 az diferansiye karsinom, 10 anaplastik karsinom, 10 medüller tiroid karsinomu, 18 folliküler tiroid karsinomu (13 minimal invaziv, 5'i yaygın invaziv), 18 Hürthle hücreli karsinom (13 minimal invaziv ve 5'i yaygın invaziv) ve 20 NIFT-P seçildi.

Benign kontrol grubu olarak 10 folliküler adenom, 10 Hürthle hücreli adenom, 10 hiperfonksiyon (5 Graves ve 5 TMNG) ve 20 MNG olmak üzere toplam 50 adet vaka seçildi.

### **3.3.1.2.2. TROP2 İçin İmmünohistokimyasal Boyama**

Tamponlu formaldehitte fikse edilmiş, parafine gömülmüş dokulardan elde edilen 4 µm'lik kesitler, adezivli lamlara alınmış olup deparafinizasyon işlemi için 70°C 'de 45 dakika etüvde bekletildi. Daha sonra lamalar otomatize immünohistokimya cihazındaki slaytlara (Ventana) yerleştirildi. Cihazda işlemler sırasıyla:

1. 72 derecede deparafinizasyon
2. Isı ile indüklenen antijen geri kazanımı, 95 ° C'de 64 dakika boyunca Cell Conditioning 1 (CC1; Ventana Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirildi.
3. 1 damla 1/50 oranında seyreltilmiş TROP2 (F-5, sc-376181 klonu, Santa Cruz Biotechnology, inc) fare monoklonal antikoru ile 52 dakika süre ile inkübasyon
4. Ultrawash (BenchMark ULTRA system - Roche Diagnostics) solüsyonu ile zemin yıkama

5. Bir damla hematoksilen ile 8 dakika inkübasyon
6. Arka plan için Bluing Reagent (Ventana Medical Systems, Inc.) ile 4 dakika inkübasyon uygulandı.

UltraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems) kullanılarak spesifik reaksiyonlar tespit edildi.

### **3.3.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme**

#### **3.3.2.1. Anneksin A1**

Çalışma olguları, ışık mikroskopu altında, iki ayrı patolog tarafından (SE ve ZT) ayrı ayrı değerlendirildi. Sitoplazmik ± nükleer ± membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Tek başına nükleer boyanma negatif kabul edildi. Olgular, boyanma şiddetine göre; zayıf, orta ve kuvvetli olarak, boyanma yoğunluğuna göre ise <%5 (negatif), %6-25 (1+), %26-50 (2+), %51-75 (3+), %76-100 (4+) olarak değerlendirildi.

#### **3.3.2.2. TROP2**

Çalışma olguları, ışık mikroskopu altında, iki ayrı patolog tarafından (SE ve ZT) ayrı ayrı değerlendirildi. Membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Nükleer ve sitoplazmik boyanma negatif kabul edildi. Olgular, boyanma şiddetine göre; zayıf, orta ve kuvvetli olarak, boyanma yoğunluğuna göre ise <%10 (negatif), %11-25 (1+), %26-50 (2+), %51-75 (3+), %76-100 (4+) olarak değerlendirildi.

### 3.4. İstatiksel Değerlendirme

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, Ki-kare testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzde verilmiştir. Analizlerde MedCalc 19.8 versiyon paket programı kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Sensitivite (Duyarlılık): Gerçek pozitif oranı** olarak da adlandırılır. Testin, hastalığı taşıyanları hangi oranla tespit edebildiği anlamına gelir. Yani testin hastalığı yakalayabilme kapasitesidir. **Spesifite (özgüllük) ise; gerçek negatif oranı** olarak da adlandırılır. Bir test ya da teşhis yönteminin, hasta olmayan birine doğru (yani negatif) teşhisi koyma oranını belirtir. Diğer bir deyişle testin, sağlıklı insanları ayırt edebilme kapasitesidir

$$\text{SENSİTİVİTE (\%)} = \frac{\text{Gerçek Pozitif}}{\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yalancı Negatif}} \times 100$$

$$\text{SPESİFİTE (\%)} = \frac{\text{Gerçek Negatif}}{\text{Gerçek Negatif} + \text{Yanlış Pozitif}} \times 100$$

**Pozitif Prediktif Değer (PPD):** Testin pozitif değerinin, o toplumda gerçekten hasta olma olasılığıdır. Uygulanan yeni tanı testine pozitif sonuç veren kişilerin ne kadarının gerçekten hasta (pozitif) olduğunu gösterir.

$$\text{PPD} = \frac{\text{Gerçek Pozitif}}{\text{Gerçek Pozitif} + \text{Yanlış Pozitif}} \times 100$$

**Negatif Prediktif Değer (NPD):** Testin negatif değerinin, o toplumda gerçekten sağlam olma olasılığıdır. Uygulanan yeni tanı testine negatif sonuç veren kişilerin ne kadarının gerçekten sağlam (negatif) olduğunu gösterir.

$$\text{NPD} = \frac{\text{Gerçek Negatif}}{\text{Gerçek Negatif} + \text{Yanlış Negatif}} \times 100$$

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışma grubundaki olgular, lenf nodu metastazı, birden fazla radyoaktif iyot tedavisi alma ve tümörle ilişkili ölüm gibi daha agresif kabul edilen 3 major bulguya göre iki ayrı listeye ayrıldı. İlk liste, tüm papiller tiroid karsinomu tanısı almış hastaları (2660 vaka) içermekte olup genel liste olarak adlandırıldı. İkinci liste ise yukarıda sayılan 3 kriteri içermekte olup (293 vaka) esas liste olarak adlandırıldı.

#### 4.1.1. Genel Liste

Hastaların tanı anındaki yaşları, 8 ila 90 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 40'tı. Hastalar, 55 yaş altı ve 55 yaş ve üstü olarak kategorize edildi. Buna göre; 1873 hasta (%70,41) 55 yaş altı, 787 hasta ise (%29,59) 55 yaş ve üstüydü. Bu hastalardan 2059'u kadın (%77.41), 601'i erkekti (%22.59) (K/E: 3.42). Yaş-cinsiyet dağılımı grafik 1'de verilmiştir. Olgulardan 944'ü (%35.48) dış merkezlerden konsülte edilmiş olup 1716 tanesi (%64.52) kendi merkezimizde yapılmış operasyonlardı.

Operasyon prosedürü olarak; 2366 olguya (%88,94) ilk operasyonda bilateral tiroidektomi uygulanmış olup 181 tanesi (%6.8) ilk başta tek taraflı lobektomi uygulanmasına rağmen tümör tanısı verildikten sonra karşı tarafa tamamlayıcı tiroidektomi prosedürü yapılmıştı. Hastalardan 113 tanesine (%4.24) sadece tek taraflı lobektomi uygulanmıştı.

Vakaların takip süresi 6 ay ila 186 ay arasındaydı.

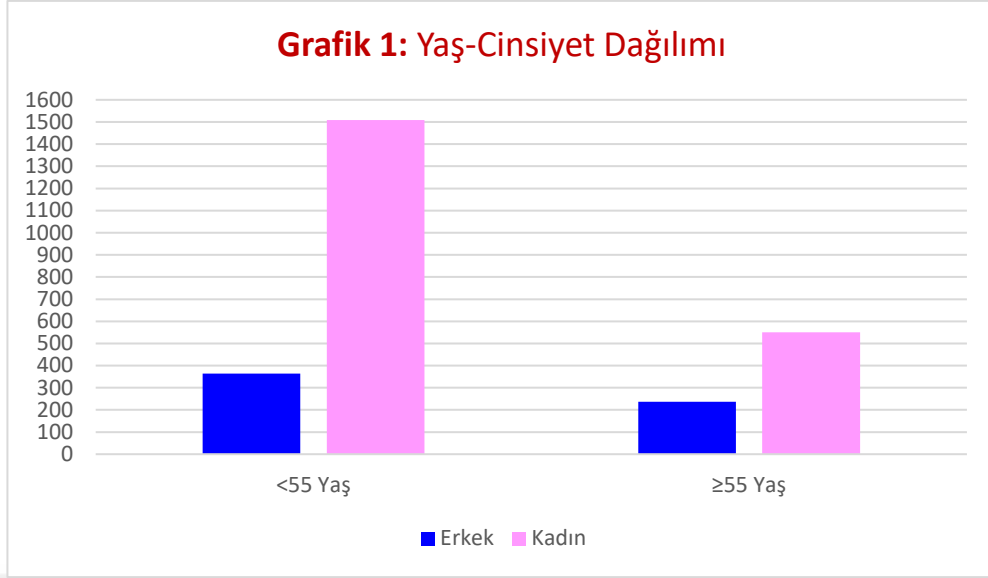
Eşlik eden diğer tümörler arasında; bir hastada Hürthle hücreli karsinom, bir hastada non Hodgkin lenfoma, bir hastada mukoepidermoid karsinom, 19 hastada medüller tiroid karsinomu, 19 hastada folliküler karsinom, bir hastada

leiomyosarkom, iki hastada meme karsinomu, bir hastada paratiroid karsinomu ve diffüz büyük b hücreli lenfoma, bir hastada lenfanjiom, 16 hastada larinks karsinomu, iki hastada sinoviyal sarkom, bir hastada diffüz büyük b hücreli lenfoma, bir hastada özefagus karsinomu, bir hastada renal hücreli karsinom, bir hastada paratiroid karsinomu, bir hastada dudak skuamöz hücreli karsinomu, bir hastada gastrointestinal stromal tümör, bir hastada adenoid kistik karsinom, bir hastada akut myeloid lösemi, bir hastada porokarsinom, bir hastada dil skuamöz hücreli karsinomu, üç hastada ciltte skuamöz hücreli karsinom mevcuttu.

Demografik veriler tablo 3'te özetlenmiştir.

| <b>Demografik özellikler</b>         | <b>N</b>      | <b>%</b> |
|--------------------------------------|---------------|----------|
| <b>Yaş ortalaması (aralık)</b>       | 40 (8-90)     |          |
| <b>Cinsiyet</b>                      |               |          |
| <b>Erkek</b>                         |               |          |
| <55 yaş                              | 364           | 60,6     |
| ≥55 yaş                              | 237           | 39,4     |
| <b>Kadın</b>                         |               |          |
| <55 yaş                              | 1509          | 73,3     |
| ≥55 yaş                              | 550           | 26,7     |
| <b>Konsültasyon</b>                  | 944           | 35.5     |
| <b>Prosedür</b>                      |               |          |
| Bilateral tiroidektomi               | 2366          | 88,9     |
| Lobektomi + Tamamlayıcı tiroidektomi | 181           | 6,8      |
| Lobektomi                            | 113           | 4,2      |
| <b>Takip süresi</b>                  | 6 ay - 186 ay |          |

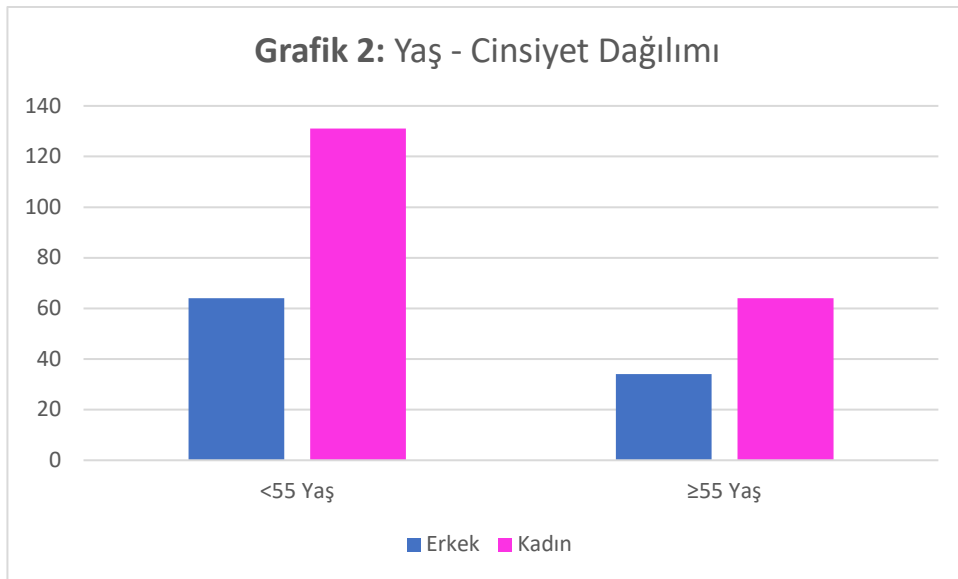
**Tablo 3:** Genel liste demografik özellikleri.



**Grafik 1:** Genel liste cinsiyete göre yaş dağılım grafiği.

#### 4.1.2. Esas Liste

Hastaların tanı anındaki yaşları, sekiz ila 90 arasında değişmekteydi (ortalama 44,8 yaş). 98 hastanın (%33,44) tanı anındaki yaşı 55 yaş ve üstü olup 195 hasta ise (%66,56) 55 yaş altıydı. Kadın hasta sayısı 195 iken (%66,56) erkek hasta sayısı 98’idi (%33.44)(K/E: 1.99). Yaş-cinsiyet dağılımı grafik 2’de verilmiştir. Olguların 74’ünü (%25,25) dış merkezlerden tarafımıza yapılan konsültasyonlar oluştururken 219 tanesi (%74,75) kendi merkezimizde yapılan operasyonlardı.



**Grafik 2:** Esas liste cinsiyete göre yaş dağılım grafiği.



Operasyon prosedürü olarak; 280 olguya (%95,56) ilk operasyonda bilateral tiroidektomi uygulanmış olup 13 tanesine ise (%4,44) ilk başta tek taraflı lobektomi uygulanmasına rağmen tümör tanısı verildikten sonra karşı tarafa tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştı.

Hastaların 264 tanesinde (%90,10) lenf nodu metastazı mevcuttu. Bunların 212'sinde (%80,30) ilk operasyonda yapılan disseksiyonlarında metastaz mevcutken, 52 tanesinde (%19,70) ilerleyen takiplerde metastaz saptandı. Lenf nodu metastazı yapanlardan 19 tanesinde (%7,19) tümör tek taraflı olmasına rağmen boyunda bilateral metastaz mevcuttu. 45 hastada (%17,04) tümör bilateral olup boyunda bilateral lenf nodu metastazı vardı. Bir hastada supraklaviküler lenf nodu metastazı, bir hastada mediastinal ve skalen lenf nodu metastazı mevcuttu. Eş zamanlı olarak bir hastada medüller tiroid karsinomu ve bir hastada folliküler tiroid karsinomu mevcut olup medüller karsinom lenf nodu metastazı yapmıştı. Üç hastada yapılan disseksiyonda PTK metastazı ile birlikte az diferansiye tiroid karsinomu metastazı vardı. Bir hastada, tümör lenf nodu metastazında az diferansiye tiroid karsinomuna dönüşmüştü.

Uzak bölge metastazları olarak; bir hastada sağ 7. Kot metastazı, bir hastada sağ iliak kanat metastazı, bir hastada sol iliak kanat metastazı, iki hastada akciğer metastazı, bir hastada timus metastazı, bir hastada vertebra metastazı, bir hastada multipl kemik metastazları, bir hastada mediasten ve atrial metastaz, bir hastada göğüs ve karın duvarı metastazı, bir hastada özefagus metastazı olmak üzere toplam 11 hastada (%3,75) uzak metastaz mevcuttu.

Papiller karsinom (>1 cm) tanılı 19 hasta, lenf nodu metastazları, nüksler ve uzak metastazlar nedeniyle hayatını kaybetti. Ölümler, takiplerdeki bir ay ve 10 yıl arasındaki süre zarfında gerçekleşti. Tiroid sol lobunda 5 cm'lik diffüz tümör olan 74 yaşındaki bir erkek hastada bir ay içerisinde tümör kaynaklı ölüm görüldü.

Papiller mikrokarsinom ( $\leq 1$  cm) tanısı alan 14 hastada, tümör kaynaklı ölüm görülmüş olup bunlardan dört tanesi az diferansiye tiroid karsinomu şeklinde uzak organ metastazı yapmıştı. Ölümler, takip eden 16 ay ila 8 yıl arasında gerçekleşmişti.

Eksizyon sonrası hastaların hepsi radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi almış olup bu sayı 1 ila 7 doz arası değişmekteydi. Uzak metastazı olan hastalara ayrıca radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştı. 7 doz RAİ alan hastanın PTK sağ iliak kanat metastazı mevcut olup 73 aylık takiplerinde tümör kaynaklı ölüme rastlanmadı. Esas listenin demografik özellikleri tablo 4'te verilmiştir.

Eşlik eden diğer tümörler arasında; beş hastada larinks karsinomu, bir hastada akciğer karsinomu, bir hastada gastrointestinal stromal tümör, bir hastada sinoviyal sarkom ve bir hastada dudak skuamöz hücreli karsinomu mevcuttu.

| <b>Demografik özellikler</b>         | <b>N</b>      | <b>%</b> |
|--------------------------------------|---------------|----------|
| <b>Yaş ortalaması (aralık)</b>       | 44,8 (8-90)   |          |
| <b>Cinsiyet</b>                      |               |          |
| <b>Erkek</b>                         |               |          |
| <55 yaş                              | 64            | 65,3     |
| ≥55 yaş                              | 34            | 34,7     |
| <b>Kadın</b>                         |               |          |
| <55 yaş                              | 131           | 67,2     |
| ≥55 yaş                              | 64            | 32,8     |
| <b>Konsültasyon</b>                  | 74            | 25,2     |
| <b>Prosedür</b>                      |               |          |
| Bilateral tiroidektomi               | 280           | 95,5     |
| Lobektomi + Tamamlayıcı tiroidektomi | 13            | 4,5      |
| <b>Takip süresi</b>                  | 6 ay - 186 ay |          |
| <b>Lenf nodu metastazı</b>           | 264           | 90       |
| <b>Uzak organ metastazı</b>          | 11            | 3,75     |
| <b>DOD</b>                           | 33            | 11,26    |
| <b>RAİ</b>                           | 1,42 (1-7)    |          |

**Tablo 4: Esas liste demografik özellikleri.** Kısaltmalar; DOD; hastalık ilişkili ölüm, RAİ; radyoaktif iyot

Genel liste ve çalışma grubundaki erkek ve kadınların yaş dağılımına göre sayı ve yüzdeleri tablo 5'te verilmiştir;

|              | Genel Liste (%)<br>n=2660 | Esas Liste (%)<br>n=293 |
|--------------|---------------------------|-------------------------|
| <i>Erkek</i> | <b>601 (22,6)</b>         | <b>98 (33,4)</b>        |
| <55 yaş      | 364 (13,7)                | 64 (21,8)               |
| ≥55 yaş      | 237 (8,9)                 | 34 (11,6)               |
| <i>Kadın</i> | <b>2059 (77,4)</b>        | <b>195 (66,6)</b>       |
| <55 yaş      | 1509 (56,7)               | 131 (44,8)              |
| ≥55 yaş      | 550 (20,7)                | 64 (21,8)               |

**Tablo 5: Genel liste ve esas liste cinsiyet-yaş dağılımı**

## 4.2. Histomorfolojik Özellikler

Listeler, öncelikle kendi aralarında tümör boyutu olarak papiller mikrokarsinom ( $\leq 1$  cm) ve papiller makrokarsinom ( $> 1$  cm) olarak ikiye ayrıldı.

### 4.2.1. Genel Liste

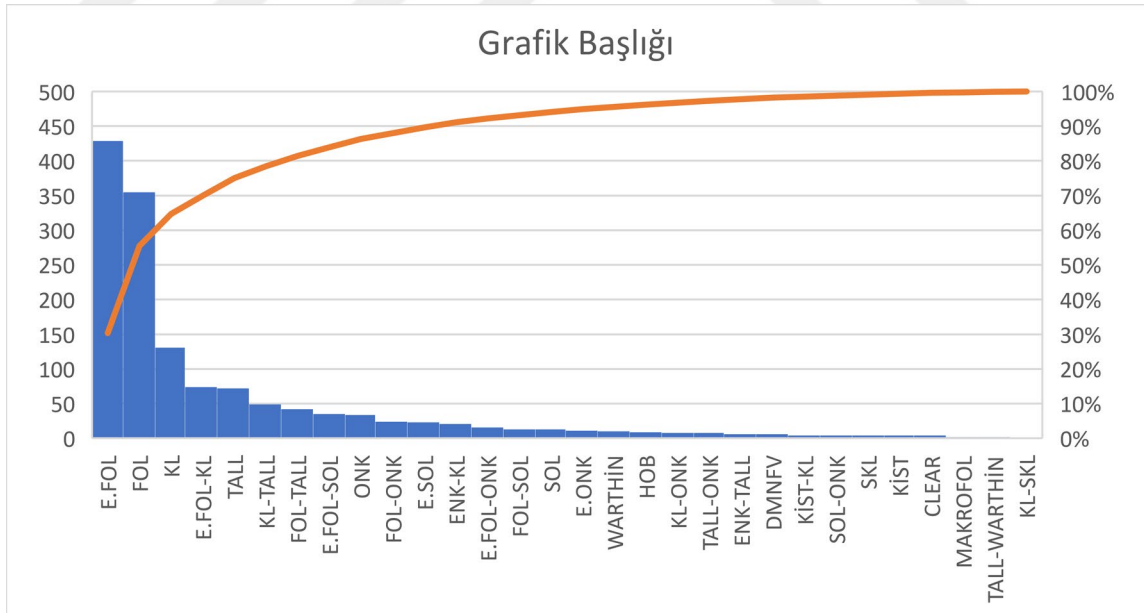
#### 4.2.1.1. Papiller Mikrokarsinom ( $\leq 1$ cm)

Toplamda 1194 hastada (%44,9), papiller mikrokarsinom mevcut olup bunlardan 806 tanesi (%67,5) 0-0,5 cm (0,5 cm dahil), 388 tanesi (%32,5) 0,6-1 cm (1 cm dahil) arasındaydı.

274 hastada (%22,9), tümör bilateral olup 583 olguda (%48,2) tümör multifokaldi. 349'unda (%29,2) kronik lenfositik tiroidit mevcutken 105'inde (%8,8) fokal lenfositik tiroidit bulguları vardı. Toplamda 740 hastada (%62), hiperfonksiyon bulguları varken bunların 137'si (%11,5) graves, TNG ve TMNG olmak üzere hiperfonksiyon, 603'ü (%50,5) fokal hiperfonksiyondu. 213 olguda (%17,8) tümör subkapsüler olup mikroskopik ekstra tiroidal yayılım (ETE) mevcuttu. 35 olguda (%2,9) tümör subkapsüler yerleşmiş olup kapsül invazyonu

izlenmedi. İki olguda vasküler invazyon, iki hastada makroskopik ekstratiroidal yayılım mevcuttu.

PTK varyantlarında ikili varyant kullanıldı. Buna göre, tümörde en sık görülen histolojik varyant ilk sırada, ikinci en sık görülen varyant ise ikinci sırada yazıldı. Sonuç itibariyle; folliküler varyant, enkapsüle folliküler varyant, makrofolliküler varyant, klasik varyant, klasik-sklerozan varyant, enkapsüle klasik-folliküler varyant, enkapsüle-klasik varyant, kistik-klasik varyant, “tall cell” varyant, klasik-“tall cell” varyant, folliküler-“tall cell” varyant, enkapsüle “tall cell” varyant, “tall cell-Warthin like” varyant, onkositik varyant, enkapsüle folliküler-onkositik varyant, enkapsüle onkositik varyant, folliküler-onkositik varyant, “tall cell”-onkositik varyant, enkapsüle folliküler-solid varyant, enkapsüle solid varyant, folliküler-solid varyant, solid varyant varyant, solid-onkositik varyant, diffüz multinodüler folliküler varyant, “Warthin like” varyant, diffüz sklerozan varyant, kistik varyant, şeffaf hücreli ve hobnail varyant mevcuttu. Varyantların dağılımı grafik 3 ve tablo 7’de verilmiştir.



**Grafik 3:** Genel listedeki papiller mikrokarsinom varyantlarının yüzdelik dağılımı.  
Kısaltmalar: fol: folliküler, e: enkapsüle, kl:klasik, onk: onkositik, skl:diffüz sklerozan, DMNFV: Diffüz multinodüler folliküler varyant

#### 4.2.1.2. Papiller Makrokarsinom (>1cm)

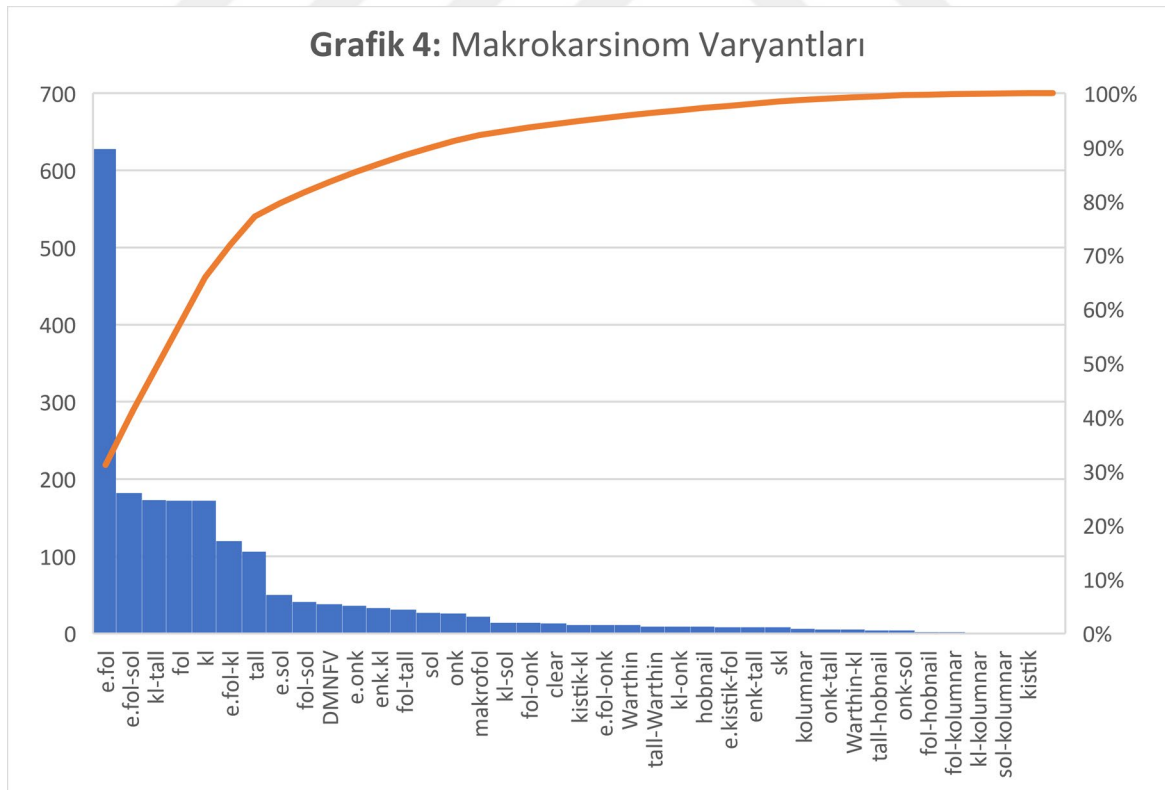
Toplamda 1466 hastada (%55,1) 1 cm'den büyük papiller makrokarsinom mevcuttu. Tümör çapları;  $\leq 1$  cm (pT1a),  $>1$  cm ve  $\leq 2$  cm (pT1b),  $>2$  cm ve  $\leq 4$  cm (pT2),  $>4$  cm (pT3) aralıklarına ayrıldı. Buna göre, 581 hasta  $>1$  ve  $\leq 2$  cm (%39,6), 485 hasta  $>2$  cm ve  $\leq 4$  cm (%18,2), 215 hasta  $>4$  cm (%14,7) tümör çapına sahipti. 185 hasta (%12,6) ise dış merkezlerden tarafımıza konsülte edilmiş olup gerçek çapı bilinmiyordu.

663 hastada (%45,2) tümör bilateral olup 736 olguda (%50,2) tümör multifokaldi. 418'inde (%28,5) kronik lenfositik tiroidit mevcutken 203'ünde (%13,8) fokal lenfositik tiroidit bulguları vardı. Toplamda 578 hastada (%39,4) hiperfonksiyon bulguları varken bunlardan 75'inde (%5,1) yaygın, 503'ünde ise (%34,3) fokal hiperfonksiyon mevcuttu. 612 olguda (%41,7) mikroskopik ekstra tiroidal yayılım, 54 hastada (%3,7) vasküler invazyon ve 25 hastada (%1,7) makroskopik ekstratiroidal uzanım mevcuttu. Genel listenin histomorfolojik özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

| <i>Histomorfolojik Özellikler</i>        | <i>Makrokarsinom (%)</i><br><i>n=1466 (%55,1)</i> | <i>Mikrokarsinom (%)</i><br><i>n=1194 (%44,9)</i> |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b><i>Tümör Çapı</i></b>                 |                                                   |                                                   |
| 0-0,5 cm                                 |                                                   | 806 (67,5)                                        |
| 0,6-1 cm                                 |                                                   | 388 (32,5)                                        |
| 1,1-2 cm                                 | 581 (39,6)                                        |                                                   |
| 2,1-4 cm                                 | 485 (33,1)                                        |                                                   |
| $>4$ cm                                  | 215 (14,7)                                        |                                                   |
| <b><i>Bilateralite</i></b>               | 663 (45,2)                                        | 274 (22,9)                                        |
| <b><i>Multifokalite</i></b>              | 736 (50,2)                                        | 583 (48,2)                                        |
| <b><i>Kronik lenfositik tiroidit</i></b> | 418 (28,5)                                        | 349 (29,2)                                        |
| <b><i>Fokal lenfositik tiroidit</i></b>  | 203 (13,8)                                        | 105 (8,8)                                         |
| <b><i>Hiperfonksiyon</i></b>             |                                                   |                                                   |
| Graves/TNG/TMNG                          | 75 (5,1)                                          | 137 (11,5)                                        |
| Fokal                                    | 503 (34,3)                                        | 603 (50,5)                                        |
| <b><i>Mikroskopik ETE</i></b>            | 612 (41,7)                                        | 213 (17,8)                                        |
| <b><i>Makroskopik ETE</i></b>            | 25 (1,7)                                          | 2 (0,2)                                           |
| <b><i>Vasküler invazyon</i></b>          | 54 (3,7)                                          | 2 (0,2)                                           |

**Tablo 6: Genel listenin histomorfolojik özellikleri.** ETE: Ekstratiroidal yayılım

Tümör varyantları olarak bakıldığında; folliküler varyant, enkapsüle folliküler varyant, makrofolliküler varyant, enkapsüle kistik-folliküler varyant, folliküler-hobnail varyant, klasik varyant, enkapsüle klasik-folliküler, enkapsüle klasik varyant, kistik-klasik varyant, klasik-“Warthin like” varyant, “tall cell” varyant, klasik-“tall cell” varyant, folliküler-“tall cell” varyant, enkapsüle-“tall cell” varyant, “tall cell-hobnail” varyant, “tall cell-Warthin like” varyant, onkositik varyant, enkapsüle folliküler-onkositik, enkapsüle onkositik varyant, folliküler-onkositik varyant, “tall cell”-onkositik varyant, enkapsüle folliküler-solid varyant, enkapsüle solid varyant, folliküler-solid varyant, solid varyant, klasik-solid varyant, solid-onkositik varyant, kolumnar varyant, klasik-kolumnar varyant, folliküler-kolumnar varyant, solid-kolumnar varyant, diffüz multinodüler folliküler varyant, diffüz sklerozan varyant, “Warthin-like” varyant, kistik varyant, şeffaf hücreli ve hobnail varyant mevcuttu. Varyantların dağılımı grafik 4’te ve tablo 7’de verilmiştir.



**Grafik 4: Genel liste papiller makrokarsinom varyantlarının yüzdelik dağılımı.**  
 Kısaltmalar: fol: folliküler, e: enkapsüle, kl: klasik, onk: onkositik, skl: diffüz sklerozan, DMNFV: Diffüz multinodüler folliküler varyant

| Varyant                       | Makrokarsinom | Mikrokarsinom |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Foliküler                     | 172           | 355           |
| Enkapsüle foliküler           | 628           | 429           |
| Makrofoliküler                | 22            | 2             |
| Enkapsüle kistik-foliküler    | 8             | -             |
| Foliküler-hobnail             | 2             | -             |
| Klasik                        | 172           | 131           |
| Enkapsüle klasik-foliküler    | 120           | 74            |
| Enkapsüle klasik              | 33            | 21            |
| Kistik-klasik                 | 11            | 4             |
| Klasik-Warthin                | 5             | -             |
| Klasik-sklerozan              | -             | 1             |
| Tall                          | 106           | 72            |
| Klasik-tall                   | 173           | 49            |
| Foliküler-tall                | 31            | 42            |
| Enkapsüle-tall                | 8             | 6             |
| Tall-hobnail                  | 4             | -             |
| Tall-Warthin                  | 9             | 2             |
| Onkositik                     | 26            | 34            |
| Enkapsüle foliküler-onkositik | 11            | 16            |
| Enkapsüle onkositik           | 36            | 11            |
| Foliküler-onkositik           | 14            | 24            |
| Onkositik-tall                | 5             | 8             |
| Solid                         | 27            | 13            |
| Enkapsüle foliküler-solid     | 182           | 35            |
| Enkapsüle solid               | 50            | 23            |
| Foliküler-solid               | 41            | 13            |
| Klasik-solid                  | 14            | -             |
| Solid-onkositik               | 4             | 4             |
| Kolumnar                      | 6             | -             |
| Klasik-kolumnar               | 1             | -             |
| Foliküler-kolumnar            | 2             | -             |
| Solid-kolumnar                | 1             | -             |
| Diffüz multinodüler foliküler | 38            | 6             |
| Diffüz Sklerozan              | 8             | 4             |
| Warthin-like                  | 11            | 10            |
| Kistik                        | 1             | 4             |
| Clear                         | 13            | 4             |
| Hobnail                       | 9             | 9             |

**Tablo 7:** Genel listenin histolojik varyantları.

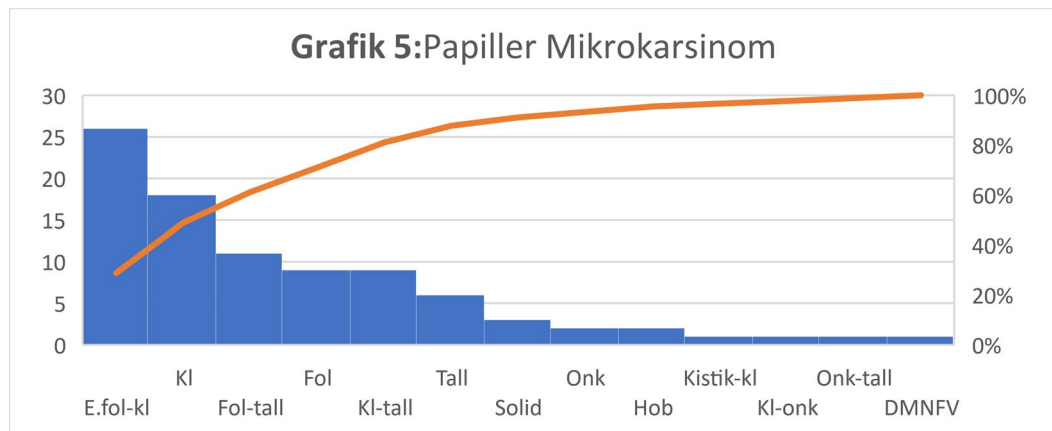
#### 4.2.2. Esas Liste

##### 4.2.2.1. Papiller Mikrokarsinom (<1 cm)

Toplamda 58 hastada (%19,8), papiller mikrokarsinom mevcut olup bunların 23 tanesi (%39,6) 0-0,5 cm arasında, 35 tanesi (%60,4) 0,6-1 cm (1 cm dahil) arasındaydı.

26 hastada (%44,8) tümör sağ ve sol lobta, üç hastada (%5,2) tümör sağ lob, sol lob ve istmusta mevcuttu. Hastaların 36 'sında (%62,1) tümör multifokaldi. 25 hastada (%43,1) tümör multifokal-bilateral, 11 hastada multifokal-unilateral (%19), dört hastada (%6,9) her iki lobda birer odak olmak üzere bilateral idi. 24'ü kronik lenfositik tiroidit, dokuzu fokal lenfositik tiroidit olmak üzere toplam 33 spesimende (%56,9) lenfositik infiltrasyon izlendi. 11 hastada (%19) fokal hiperfonksiyon bulgularına rastlanırken bir hastada toksik multinodüler guatr mevcuttu. 32 hastada (%55,2) minimal ekstra tiroidal yayılım ve bir hastada vasküler invazyon mevcuttu. Bir hastada tümör subkapsüler yerleşimli olup kapsül invazyonu yapmamasına rağmen LNM yapmıştı.

Histolojik varyantlara bakıldığında; folliküler varyant, enkapsüle folliküler-klasik varyant, klasik varyant, kistik-klasik varyant, "tall cell" varyant, klasik-"tall cell" varyant, folliküler-"tall cell" varyant, onkositik varyant, klasik-onkositik varyant, onkositik-"tall cell" varyant, solid varyant, diffüz multinodüler varyant ve hobnail varyant mevcuttu. Varyantların dağılımı grafik 5 ve tablo 9'da verilmiştir.



**Grafik 5: Esas liste papiller mikrokarsinom varyantlarının yüzdelik dağılımı.**

*Kısaltmalar: fol: folliküler, e: enkapsüle, kl: klasik, onk: onkositik, DMNFV: Diffüz multinodüler folliküler varyant*



#### 4.2.2.2. Papiller Makrokarsinom (>1 cm)

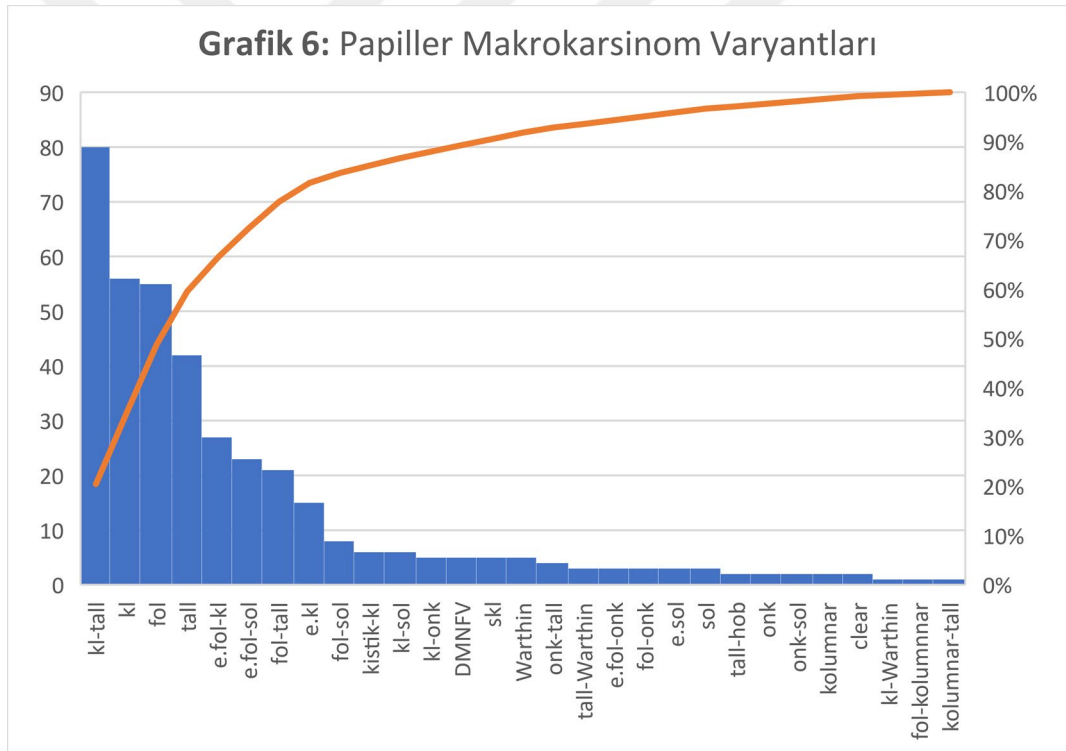
Toplamda 235 hastada (%80,2) tümör çapı >1 cm olarak ölçülmüş olup 113 hastada >1 ve ≤2 cm (%48,1), 77 tanesinde >2 cm ve ≤4 cm (%32,8) ve 45 tanesinde >4 cm'di (%19,1). Tümör 133 hastada (%56,6) bilateral tiroid loblarını tutmuş, 113 hastada (%48,1) multifokal yerleşimliydi. 95 hastada (%40,4) tümör multifokal-bilateral, 18 hastada (%7,7) multifokal-unilateral, 38 hastada (%16,2) her iki lobta birer odak olmak üzere bilateral yerleşimliydi. 71 olguda (%30,2) kronik lenfositik tiroidit, 20'sinde (%8,5) fokal lenfositik tiroidit mevcuttu. 38 hastada (%16,2) fokal, 10 hastada (%4,3) diffüz hiperfonksiyon zemini izlendi.

172 olguda (%73,2) mikroskopik ekstra tiroidal yayılım, 8 hastada (%3,4) vasküler invazyon, 7 hastada (%3) makroskopik ekstratiroidal yayılım mevcuttu. Esas listenin histomorfolojik özellikleri tablo 8'de verilmiştir.

| <i>Histomorfolojik Özellikler</i>        | <i>Makrokarsinom (%)</i><br><i>n=235 (%80,2)</i> | <i>Mikrokarsinom (%)</i><br><i>n=58 (%19,8)</i> |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b><i>Tümör Çapı</i></b>                 |                                                  |                                                 |
| 0-0,5 cm                                 |                                                  | 23 (39,6)                                       |
| 0,6-1 cm                                 |                                                  | 35 (60,4)                                       |
| 1,1-2 cm                                 | 113 (48,1)                                       |                                                 |
| 2,1-4 cm                                 | 77 (32,8)                                        |                                                 |
| >4 cm                                    | 45 (19,1)                                        |                                                 |
| <b><i>Bilateralite</i></b>               | 133 (56,6)                                       | 29 (50)                                         |
| <b><i>Multifokalite</i></b>              | 113 (48,1)                                       | 36 (62,1)                                       |
| <b><i>Kronik lenfositik tiroidit</i></b> | 71 (30,2)                                        | 24 (41,4)                                       |
| <b><i>Fokal lenfositik tiroidit</i></b>  | 20 (8,5)                                         | 9 (15,5)                                        |
| <b><i>Hiperfonksiyon</i></b>             |                                                  |                                                 |
| Graves/TNG/TMNG                          | 10 (4,3)                                         | 1 (1,7)                                         |
| Fokal                                    | 38 (16,2)                                        | 11 (19)                                         |
| <b><i>Mikroskopik ETE</i></b>            | 172 (73,2)                                       | 32 (55,2)                                       |
| <b><i>Makroskopik ETE</i></b>            | 7 (3)                                            | 0                                               |
| <b><i>Vasküler invazyon</i></b>          | 8 (3,4)                                          | 1 (1,7)                                         |
| <b><i>Lenf nodu metastazı</i></b>        | 220 (93,6)                                       | 44 (75,9)                                       |

Tablo 8: Esas liste histomorfolojik özellikleri

Histolojik varyantlara bakıldığında; folliküler varyant, klasik varyant, enkapsüle folliküler-klasik varyant, enkapsüle klasik varyant, kistik klasik varyant, klasik-“Warthin-like” varyant, “tall cell” varyant, klasik-“tall cell” varyant, folliküler-“tall cell” varyant, “tall cell”-hobnail varyant, “tall cell”-“Warthin like” varyant, onkositik varyant, enkapsüle folliküler-onkositik varyant, folliküler-onkositik varyant, klasik-onkositik varyant, onkositik-“tall cell” varyant, enkapsüle folliküler-solid varyant, enkapsüle solid varyant, folliküler-solid varyant, solid varyant, klasik-solid varyant, onkositik-solid varyant, kolumnar varyant, folliküler-kolumnar varyant, kolumnar-“tall cell” varyant, diffüz multinodüler folliküler varyant, diffüz sklerozan varyant, “Warthin-like” ve “clear” varyant mevcuttu. Varyantlar grafik 6 ve tablo 9’da verilmiştir.



**Grafik 6: Esas liste papiller makrokarsinom varyantlarının yüzdelik dağılımı.**

*Kısaltmalar: fol: folliküler, e: enkapsüle, kl:klasik, onk: onkositik, skl:diffüz sklerozan, DMNFV: Diffüz multinodüler folliküler varyant*

| Varyant                       | Makrokarsinom | Mikrokarsinom |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Foliküler                     | 55            | 9             |
| Klasik                        | 56            | 18            |
| Enkapsüle klasik-foliküler    | 27            | 26            |
| Enkapsüle klasik              | 15            | -             |
| Kistik-klasik                 | 6             | 1             |
| Klasik-Warthin                | 1             | -             |
| Tall                          | 42            | 6             |
| Klasik-tall                   | 80            | 9             |
| Foliküler-tall                | 21            | 11            |
| Tall-hobnail                  | 2             | -             |
| Tall-Warthin                  | 3             | -             |
| Onkositik                     | 2             | 2             |
| Enkapsüle foliküler-onkositik | 2             | -             |
| Foliküler-onkositik           | 3             | -             |
| Onkositik-tall                | 4             | 1             |
| Klasik-onkositik              | 5             | 1             |
| Solid                         | 3             | 3             |
| Enkapsüle foliküler-solid     | 23            | -             |
| Enkapsüle solid               | 3             | -             |
| Foliküler-solid               | 8             | -             |
| Klasik-solid                  | 6             | -             |
| Solid-onkositik               | 2             | -             |
| Kolumnar                      | 2             | -             |
| Foliküler-kolumnar            | 1             | -             |
| Solid-kolumnar                | 1             | -             |
| Kolumnar-tall                 | 1             | -             |
| DMNFV                         | 5             | 1             |
| Diffüz Sklerozan              | 5             | -             |
| Warthin-like                  | 5             | -             |
| Clear                         | 2             | -             |
| Hobnail                       | -             | 2             |

**Tablo 9:** Esas listenin tümör varyantları

Esas listedeki hastaların arşiv camları çıkarılıp tümör varyantları ve lenf noduna en sık hangi varyant şeklinde metastaz yaptıkları değerlendirildi. Lenf nodu metastazlarında en sık “tall cell” varyant görüldüğünden tümörlerin “tall cell” varyant yüzdeleri ve bu yüzdelerin lenf nodu metastazı oranı çıkarıldı. “Tall cell” komponenti içermesine göre yüzde olarak; 0-10, 11-30, 31-50, 51-70 ve 71-100 olarak kategorize edildi. Lenf nodu metastazı görülen 264 hastanın 173 tanesinde (% 65,5) “tall cell” komponent izlendi. Sonuçlar tablo 10’da gösterilmiştir.

| <b>Tall Cell Yüzdesi</b> | <b>Makrokarsinom</b> |                     | <b>Mikrokarsinom</b> |                     |
|--------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                          | <b>Tiroid</b>        | <b>LNm Oranı(%)</b> | <b>Tiroid</b>        | <b>LNm Oranı(%)</b> |
| 0-10                     | 14                   | 100                 | 11                   | 90,9                |
| 11-30                    | 39                   | 97,4                | 3                    | 100                 |
| 31-50                    | 27                   | 88,9                | 9                    | 100                 |
| 51-70                    | 38                   | 94,7                | 4                    | 100                 |
| 71-100                   | 23                   | 95,6                | 5                    | 100                 |
| <b>Toplam</b>            | <b>141</b>           | <b>95</b>           | <b>32</b>            | <b>96,9</b>         |

**Tablo 10:** Tall cell yüzdelerine göre tümör ve metastatik lenf nodu dağılımı.

Bir diğer değerlendirilen parametre ise tümörlerde ve lenf nodlarında görülen nükleer skordu. Tümör hücreleri, nükleer özelliklerine göre 3 grade'e ayrıldı; grade 1(G1), grade 2 (G2) ve grade 3 (G3). Sonuçlar tablo 11' de gösterilmiştir.

| <b>Nükleer Grade</b> | <b>Makrokarsinom</b> |                  | <b>Mikrokarsinom</b> |                  |
|----------------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                      | <b>Tiroid</b>        | <b>Lenf Nodu</b> | <b>Tiroid</b>        | <b>Lenf Nodu</b> |
| G1                   | 0                    | 0                | 0                    | 0                |
| G2                   | 19                   | 13               | 14                   | 9                |
| G3                   | 216                  | 207              | 44                   | 35               |

**Tablo 11:** Esas liste tümör nükleer grade'leri ve lenf nodu metastaz oranları.

Ayrıca esas listedeki lenf nodu/uzak organ metastazı yapmış ya da hastalık nedeniyle ölüm görülen hastaların, yaş, cinsiyet ve tümör çapları dağılımı tablo 12'de verilmiştir. Tümör çapları olarak multifokal tümörlerde en büyük tümör çapı esas alınmıştır.

|                      | <i>Lenf Nodu Metastazı (%)</i><br><i>n=264</i> | <i>Uzak Organ Metastazı (%)</i><br><i>n=11</i> | <i>DOD (%)</i><br><i>n=33</i> |
|----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Cinsiyet- Yaş</b> |                                                |                                                |                               |
| <b>Erkek</b>         | <b>94 (35,6)</b>                               | <b>5 (45,4)</b>                                | <b>14 (42,4)</b>              |
| <55 yaş              | 62 (23,5)                                      | 2 (18,2)                                       | 5 (15,1)                      |
| ≥55 yaş              | 32 (12,1)                                      | 3 (27,2)                                       | 9 (27,2)                      |
| <b>Kadın</b>         | <b>170 (64,4)</b>                              | <b>6 (54,5)</b>                                | <b>19 (57,6)</b>              |
| <55 yaş              | 118 (44,7)                                     | 3 (27,2)                                       | 5 (15,2)                      |
| ≥55 yaş              | 52 (19,7)                                      | 3 (27,2)                                       | 14 (42,4)                     |
| <b>Tümör Çapı</b>    |                                                |                                                |                               |
| <b>≤1 cm</b>         | <b>58 (22)</b>                                 | <b>4 (36,3)</b>                                | <b>14 (42,4)</b>              |
| 0-0,5 cm             | 23 (8,7)                                       | 0                                              | 5 (15,1)                      |
| 0,6-1 cm             | 35 (13,2)                                      | 4 (36,3)                                       | 9 (27,2)                      |
| <b>&gt;1 cm</b>      | <b>206 (78)</b>                                | <b>7 (63,7)</b>                                | <b>19 (57,6)</b>              |
| 1.1-2 cm             | 97 (36,7)                                      | 3 (27,2)                                       | 5 (15,1)                      |
| 2.1-4 cm             | 72 (27,2)                                      | 3 (27,2)                                       | 3 (9,1)                       |
| >4 cm                | 37 (14)                                        | 1 (9)                                          | 11 (33,3)                     |

**Tablo 12:** Metastatik vakalar ve hastalık ilişkili ölümlerin demografik özellikleri.  
Kısaltmalar; DOD:Hastalık ilişkili ölüm

### 4.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

#### 4.3.1. Anneksin A1

##### 4.3.1.1. PTK'da Anneksin A1 ekspresyonu

Çalışmaya dahil edilen PTK alt türlerinden klasik (n=10) ve “tall cell” (n=10) varyantların hepsinde anneksin A1 ile kuvvetli 4+ reaksiyon izlendi. Enkapsüle folliküler varyantta (n=11); iki vakada negatif, bir vakada 2+ ve sekiz vakada 4+ reaksiyon izlendi. İnvaziv folliküler varyantta (n=10); iki vakada negatif, üç vakada 1+, beş vakada 4+ reaksiyon izlendi. Solid/trabeküler varyantta (n=10); bir vakada negatif, bir vakada 1+, bir vakada 2+, bir vakada 3+ ve altı vakada 4+ reaksiyon izlendi. “Warthin-like” varyantta (n=5); beş vakada 4+ reaksiyon izlendi. Kolumnar varyantta (n=5); bir vakada negatif, bir vakada 2+ ve üç

vakada 4+ reaksiyon izlendi. Onkositik varyantta (n=10); iki vakada negatif, bir vakada 1+, bir vakada 2+ ve altı vakada 4+ reaksiyon izlendi. Hobnail varyantta (n=5); tüm vakalarda 4+ reaksiyon izlendi. Sonuçlar tablo 13'te özetlenmiştir.

| (n)                                      | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|------------------------------------------|---|----|----|----|----|
| <b>Klasik (10)</b>                       | - | -  | -  | -  | 10 |
| <b>Tall cell (10)</b>                    | - | -  | -  | -  | 10 |
| <b>İnvaziv Enkapsüle Folliküler (11)</b> | 2 | -  | 1  | -  | 8  |
| <b>İnfiltratif Folliküler (10)</b>       | 2 | 3  | -  | -  | 5  |
| <b>Solid/Trabeküler (10)</b>             | 1 | 1  | 1  | 1  | 6  |
| <b>Warthin-like (5)</b>                  | - | -  | -  | -  | 5  |
| <b>Kolumnar (5)</b>                      | 1 | -  | 1  | -  | 3  |
| <b>Onkositik (10)</b>                    | 2 | 1  | 1  | -  | 6  |
| <b>Hobnail (5)</b>                       | - | -  | -  | -  | 5  |

**Tablo 13:** PTK varyantlarında anneksin A1 ekspresyonu

Ayrıca PTK varyantlarının sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) tablo 14'te gösterilmiştir.

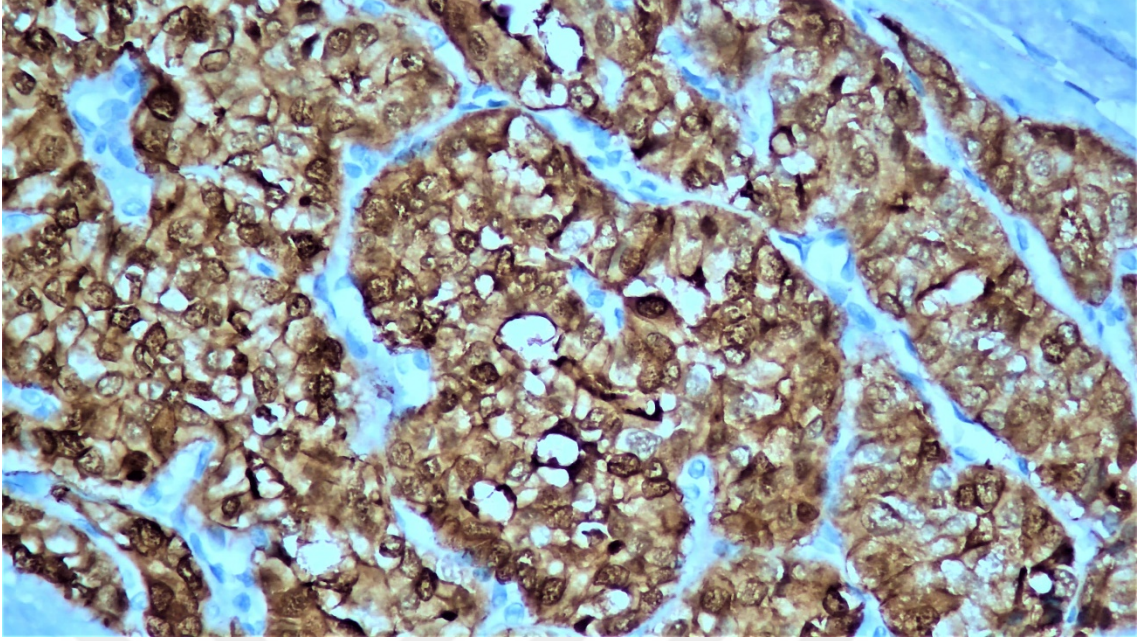
|                                     | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PPD  | NPD  |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|------|------|
| <b>Klasik</b>                       | 100             | 82,8          | 62,5 | 100  |
| <b>Tall cell</b>                    | 100             | 82,8          | 62,5 | 100  |
| <b>İnvaziv Enkapsüle Folliküler</b> | 81,8            | 82,8          | 60   | 93,5 |
| <b>İnvaziv Folliküler</b>           | 72,7            | 82,8          | 57,1 | 93,5 |
| <b>Solid/Trabeküler</b>             | 90              | 82,8          | 60   | 96,6 |
| <b>Warthin like</b>                 | 100             | 82,8          | 45,4 | 100  |
| <b>Kolumnar</b>                     | 80              | 82,8          | 40   | 96,6 |
| <b>Onkositik</b>                    | 80              | 82,5          | 57,1 | 93,5 |
| <b>Hobnail</b>                      | 100             | 82,8          | 45,4 | 100  |

**Tablo 14:** Anneksin A1'in PTK varyantlarındaki sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'si

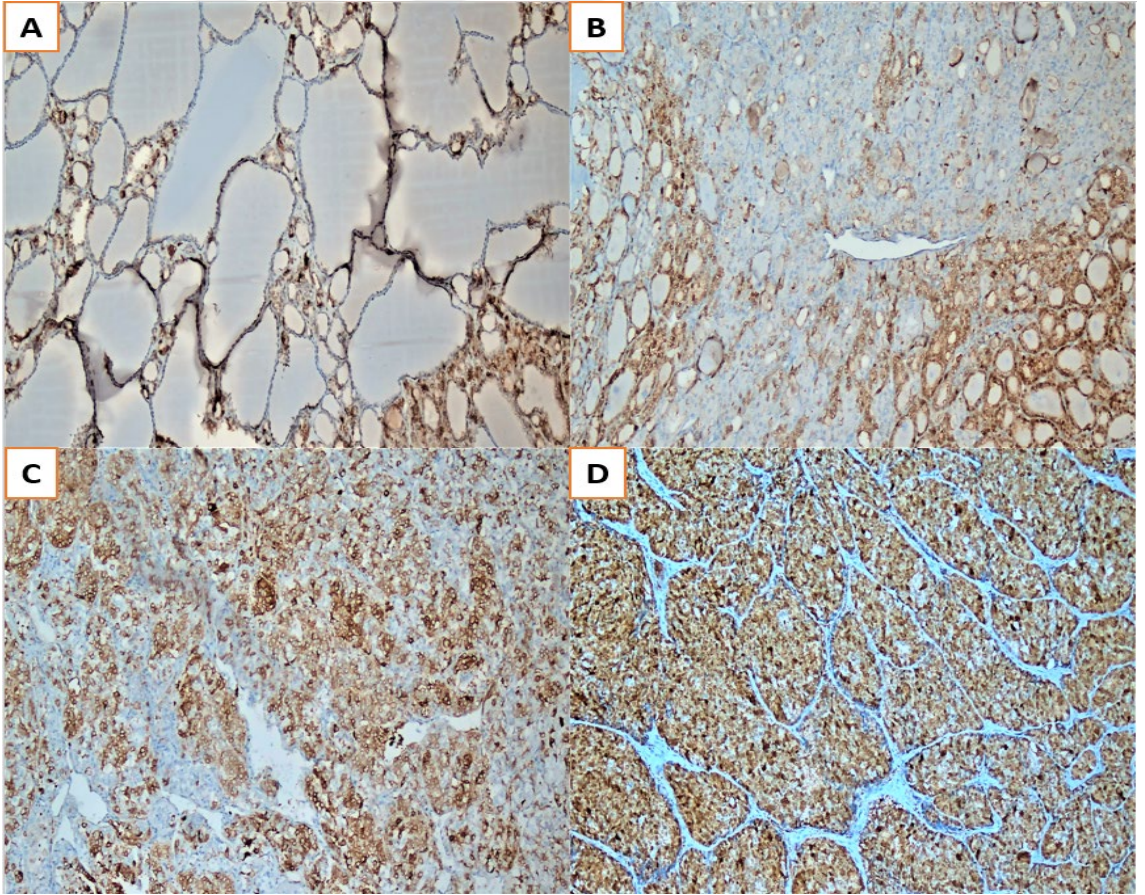
PTK'da, anneksin A1 ile kuvvetli sitoplazmik ve nükleer boyanma resim 12'de gösterilmiştir.

Tiroid tümörlerinde Anneksin A1 ile boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi resim 13'te gösterilmiştir.





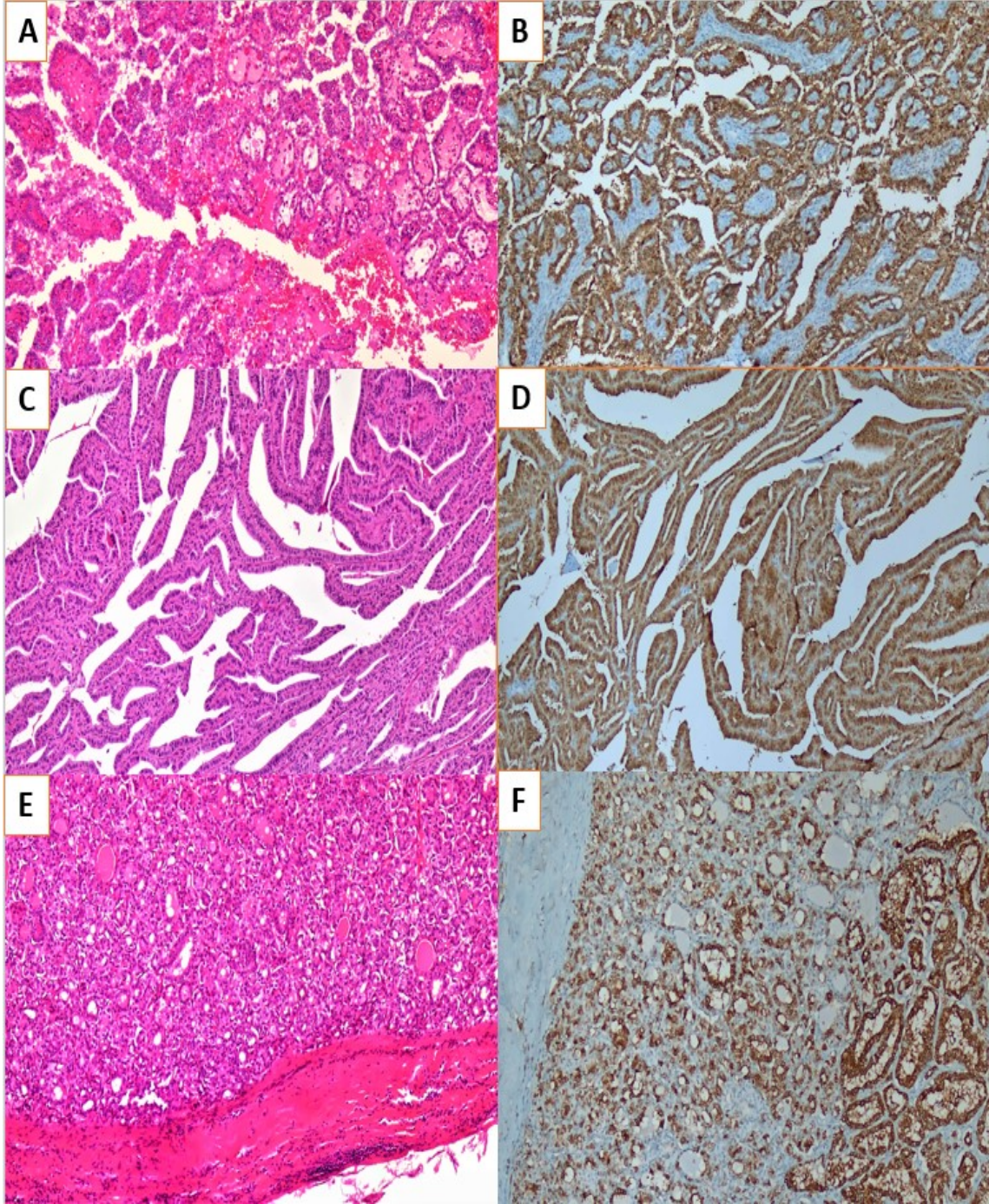
**Resim 12:** PTK'da anneksin A1 ile kuvvetli nükleer ve sitoplazmik boyanma (x400).



**Resim 13:** Anneksin A1 ile immünohistokimyasal değerlendirme. **A)** 1+, **B)** 2+, **C)** 3+ ve **D)** 4+ reaksiyon (Orijinal büyütme X100).

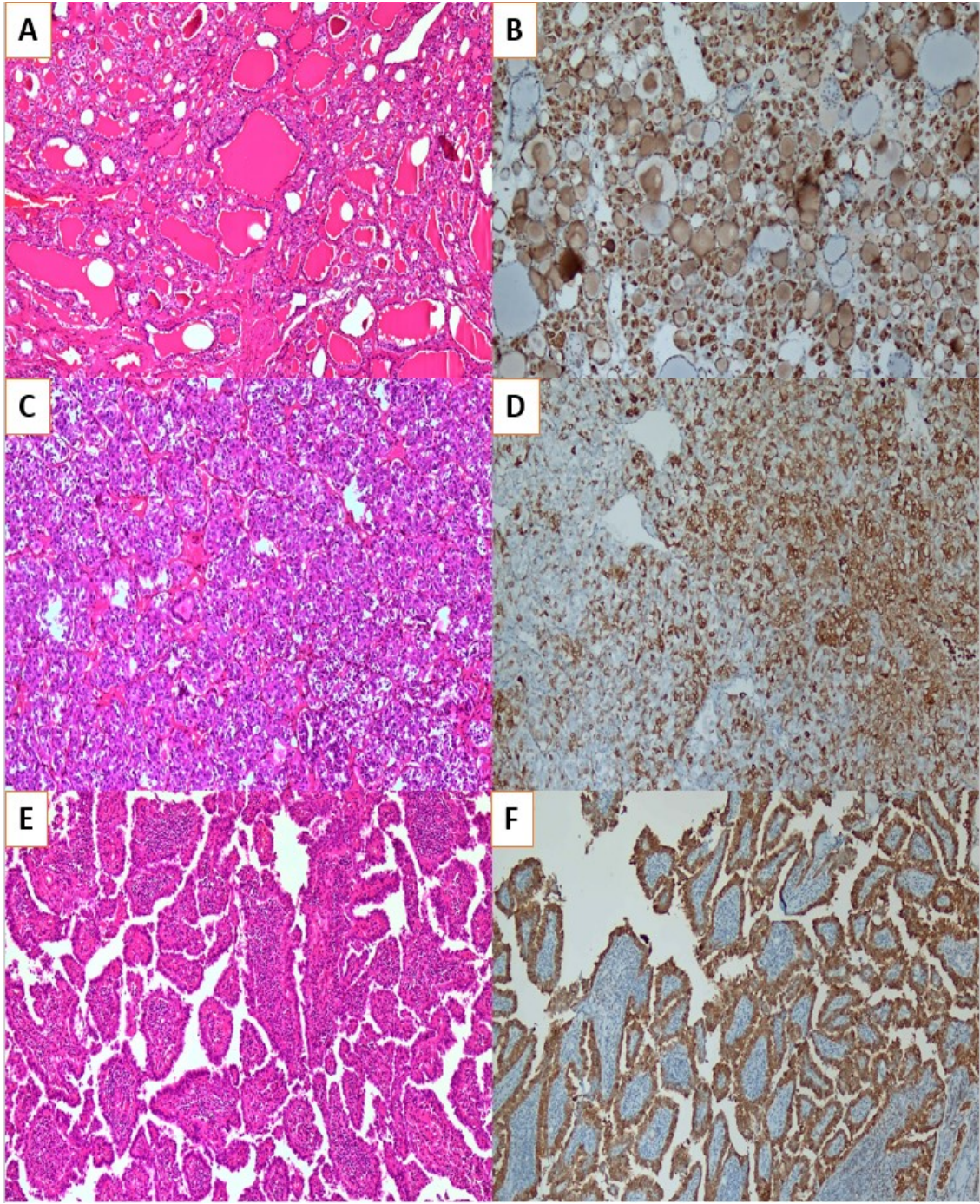


PTK varyantları ve anneksin A1 ile göstermiş oldukları reaksiyonlar resim 14, 15 ve 16'da gösterilmiştir.



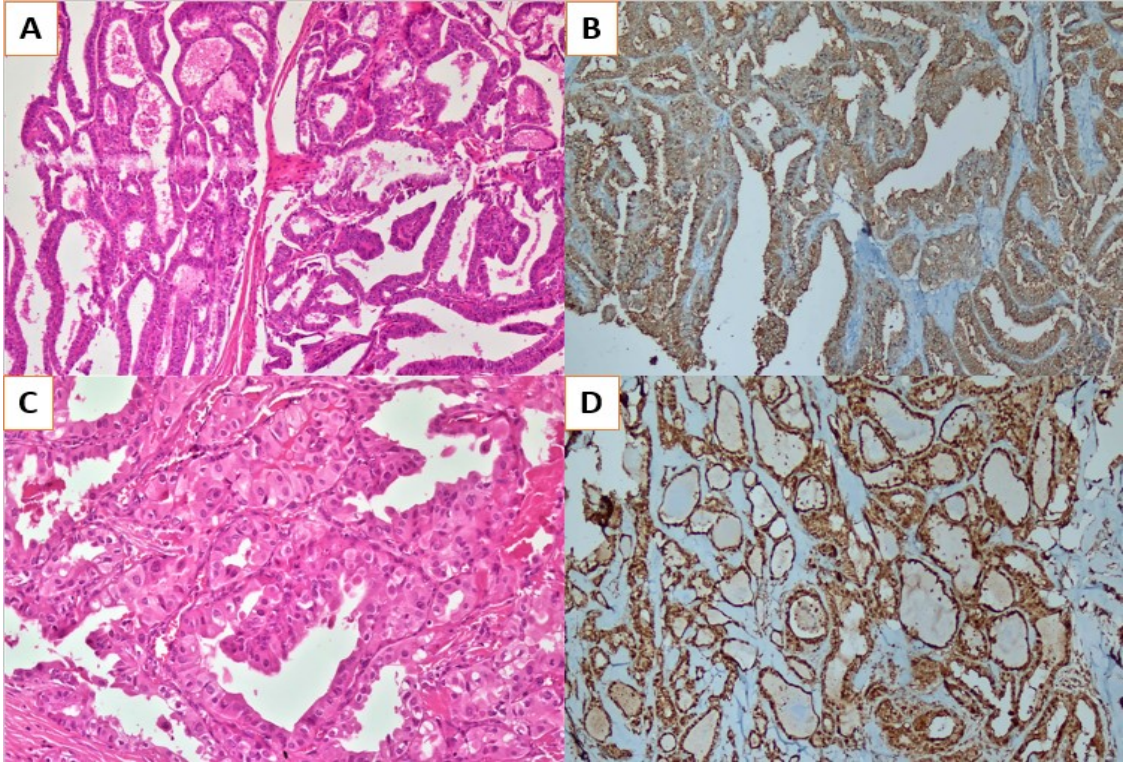
**Resim 14: A-B) Klasik varyant, C-D) "Tall cell" varyant E-F) İnvaziv enkapsüle folliküler varyant (Orijinal büyütme X100).**





**Resim 15: A-B) İnfiltratif folliküler varyant C-D) Solid/trabeküler varyant E-F) "Warthin-like" varyant (Orijinal büyütme X100).**





**Resim 16: A-B) Kolumnar varyant C-D) Onkositik varyant (Orijinal büyütme X100).**

#### 4.3.1.2. Benign ve Non-neoplastik Lezyonlarda Anneksin A1 Ekspresyonu

Tiroidin benign neoplastik oluşumlarından folliküler adenomda (n=10); dokuz olguda negatif ve bir olguda 4+ reaksiyon izlendi. Hürthle hücreli adenomda (n=10); sekiz olguda negatif, bir olguda 2+ ve bir olguda 3+ reaksiyon izlendi.

Non-neoplastik lezyonlardan, hiperfonksiyonda (graves(n=5) ve TMNG(n=5)); yedi olguda negatif ve üç olguda 1+ reaksiyon izlendi. Multinodüler guatrda ise beş olguda negatif reaksiyon izlendi. Sonuçlar tablo 15'te özetlenmiştir.

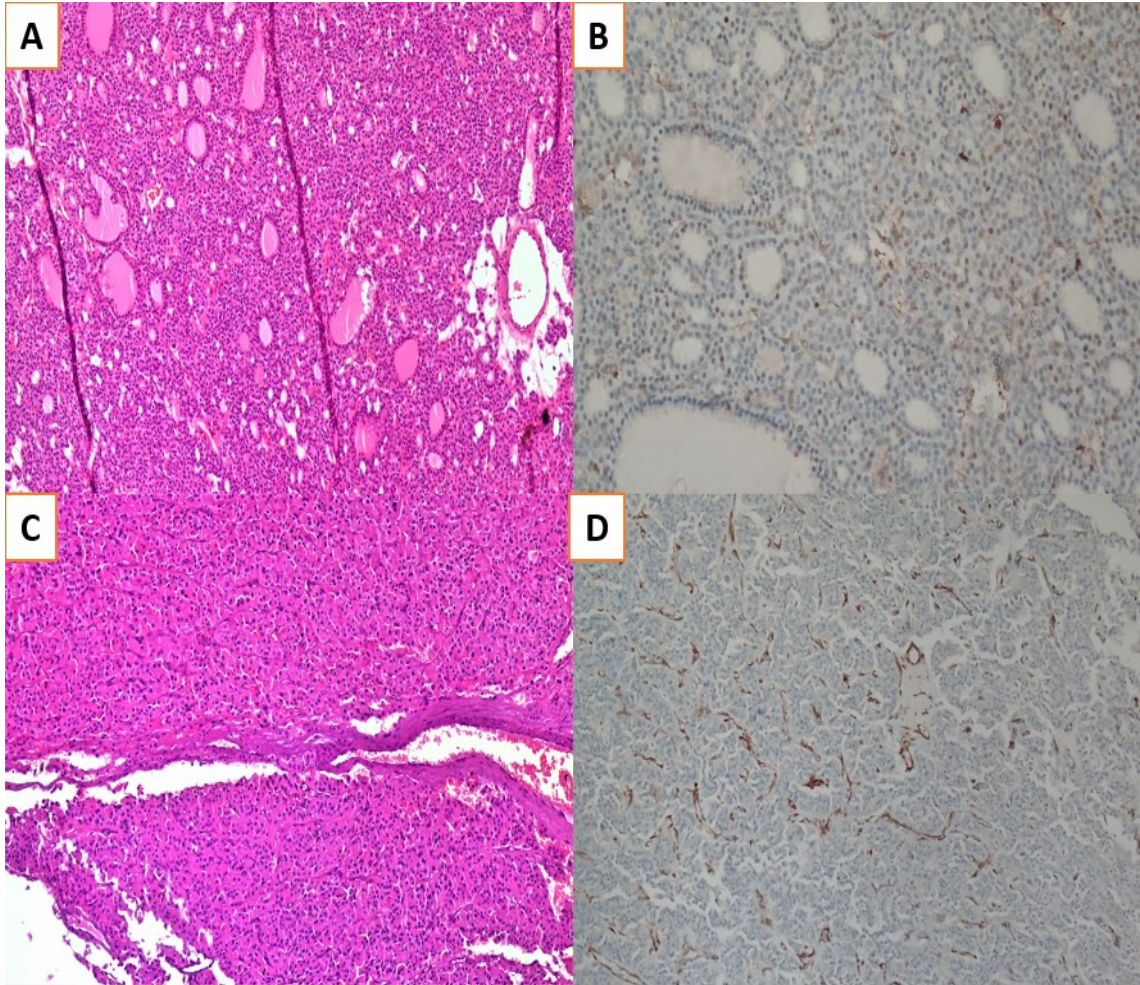
| (n)                               | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|-----------------------------------|---|----|----|----|----|
| Folliküler Adenom (10)            | 9 | -  | -  | -  | 1  |
| Hürthle Hücreli Adenom (10)       | 8 | -  | 1  | 1  | -  |
| Hiperfonksiyon (5 Graves, 5 TMNG) | 7 | 3  | -  | -  | -  |
| Multinodüler guatr (5)            | 5 | -  | -  | -  | -  |

**Tablo 15:** Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında anneksin A1 ekspresyonu.

Graveste, hiperfonksiyon alanlarında ve hiperfonksiyone nodülde membranöz/yamalı tarzda boyanma tespit edildi.

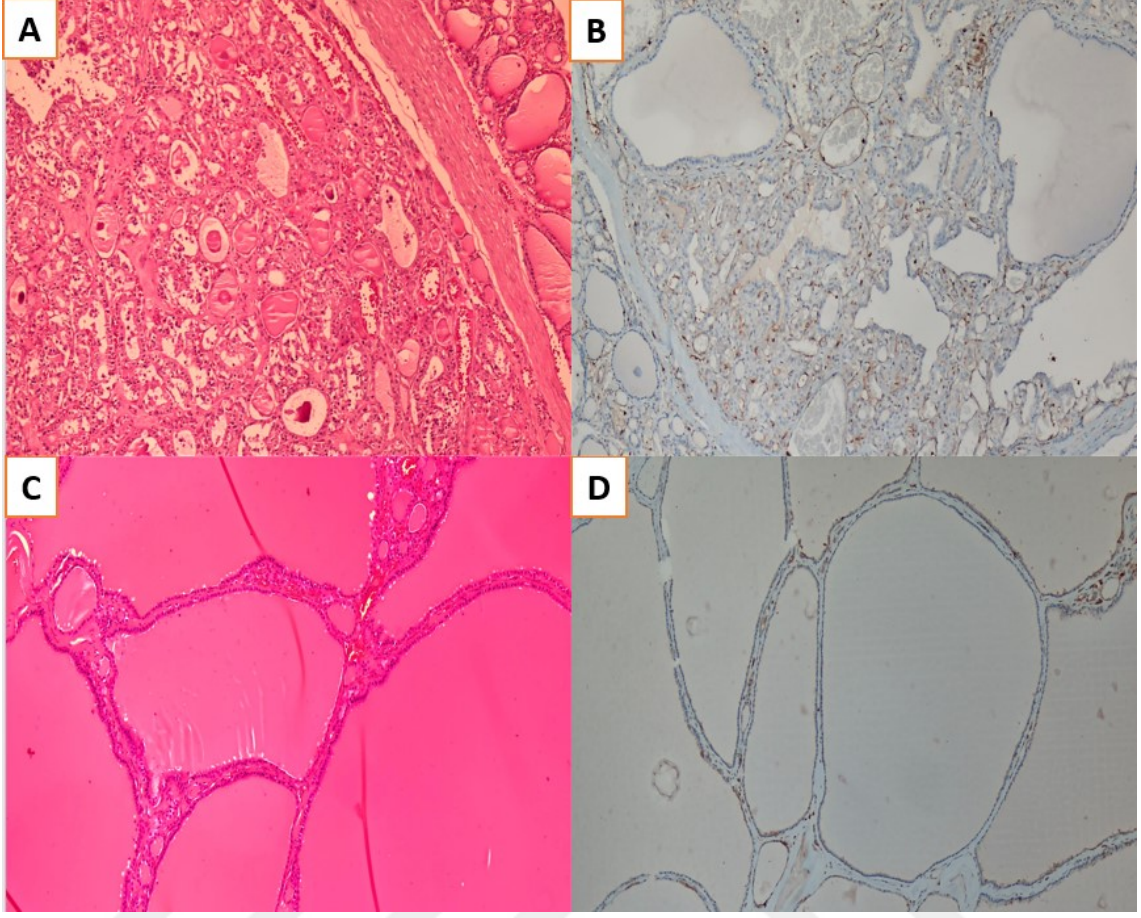
Hürthle hücreli adenomda yamalı tarzda boyanma izlendi.

Kronik lenfositik tiroiditte, lenfositler ve lenfositlerin yanındaki folliküllerde nükleer boyanma izlendi (resim 18). Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında anneksin A1 ekspresyonu resim 17 ve 18’de gösterilmiştir.

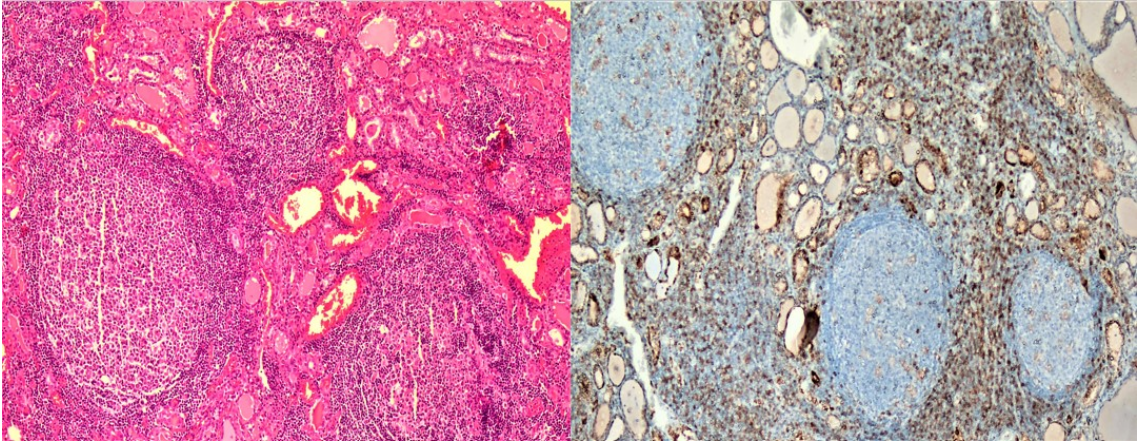


**Resim 17: A-B) Folliküler adenom C-D) Hürthle hücreli adenom (Orijinal büyütme X100).**





**Resim 18: A-B) Toksik multinodüler guatr C-D) Multinodüler guatr (Orijinal büyütme X100).**



**Resim 19: Kronik lenfositik tiroidit ve çevresindeki tiroid follikülerinin Anneksin A1 ile gösterdiği reaksiyon (Orijinal büyütme X100).**

#### 4.3.1.3. Diğer Neoplastik Lezyonlarda Anneksin A1 Ekspresyonu

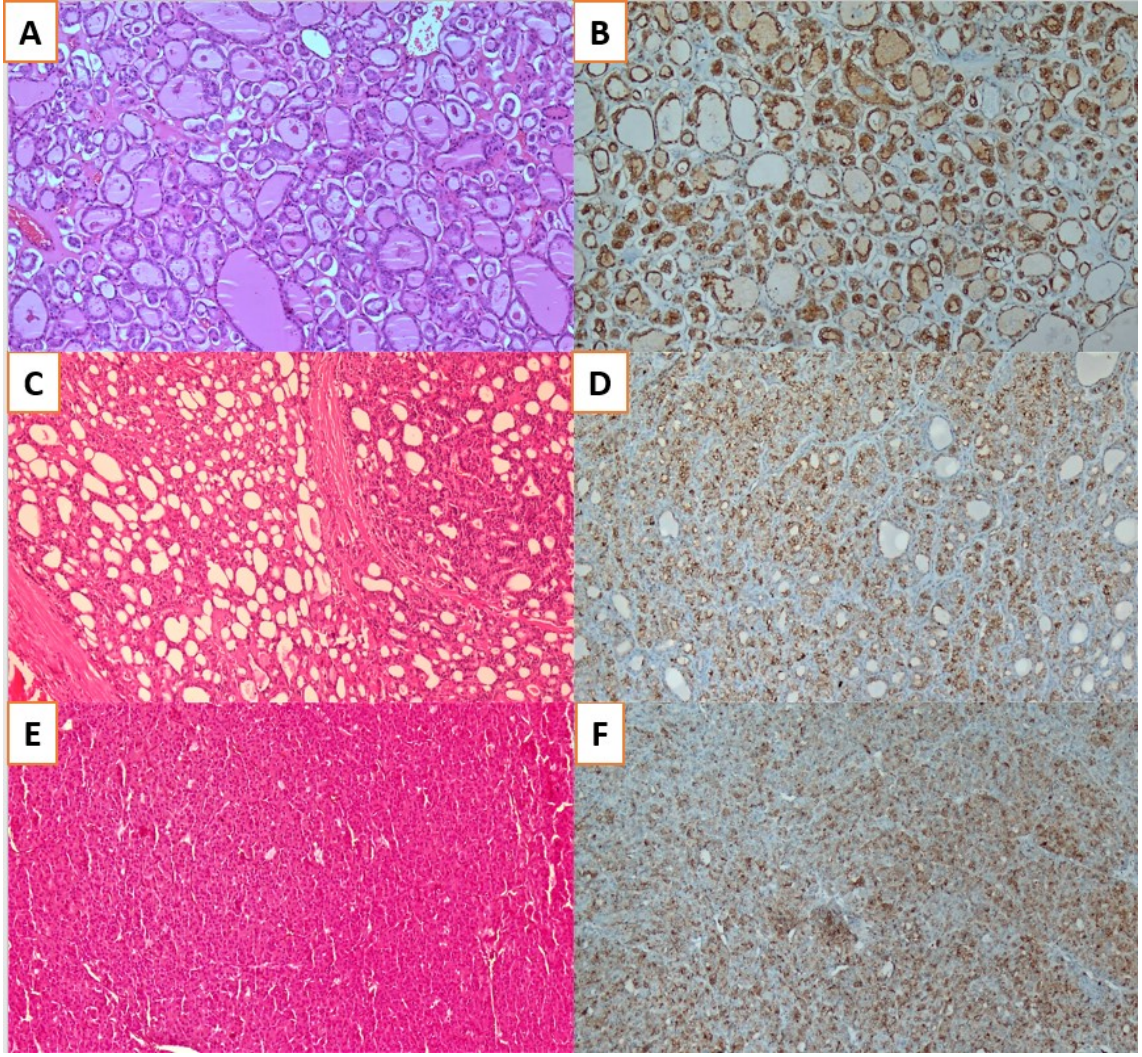
Son yıllarda literatürde yeni tanımlanmış NIFT-P'de (n=10); bir olguda negatif, iki olguda 1+, üç olguda 2+, iki olguda 3+ ve iki olguda 4+ reaksiyon izlendi. Az diferansiye tiroid karsinomunda (ADTK) (n=10); bir olguda negatif, bir olguda 1+, iki olguda 2+, dört olguda 3+ ve iki olguda 4+ reaksiyon izlendi. Anaplastik karsinomda (n=10); bir olguda negatif, bir olguda 1+, iki olguda 2+, üç olguda 3+ ve üç olguda 4+ reaksiyon izlendi. Folliküler tiroid karsinomunda (n=10); iki olguda negatif, iki olguda 1+, beş olguda 2+ ve bir olguda 3+ reaksiyon izlendi. Hürthle hücreli tiroid karsinomunda (n=10); iki olguda negatif, bir olguda 1+, üç olguda 2+, iki olguda 3+ ve iki olguda 4+ reaksiyon izlendi. Sonuçlar tablo 16'te özetlenmiştir.

| (n)                                  | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|--------------------------------------|---|----|----|----|----|
| <i>NIFT-P (10)</i>                   | 1 | 2  | 3  | 2  | 2  |
| <i>Az diferansiye karsinom (10)</i>  | 1 | 1  | 2  | 4  | 2  |
| <i>Anaplastik karsinom (10)</i>      | 1 | 1  | 2  | 3  | 3  |
| <i>Folliküler karsinom (10)</i>      | 2 | 2  | 5  | 1  | -  |
| <i>Hürthle hücreli karsinom (10)</i> | 2 | 1  | 3  | 2  | 2  |

**Tablo 16:** PTK dışındaki neoplastik lezyonlarda anneksin A1 ekspresyonu.

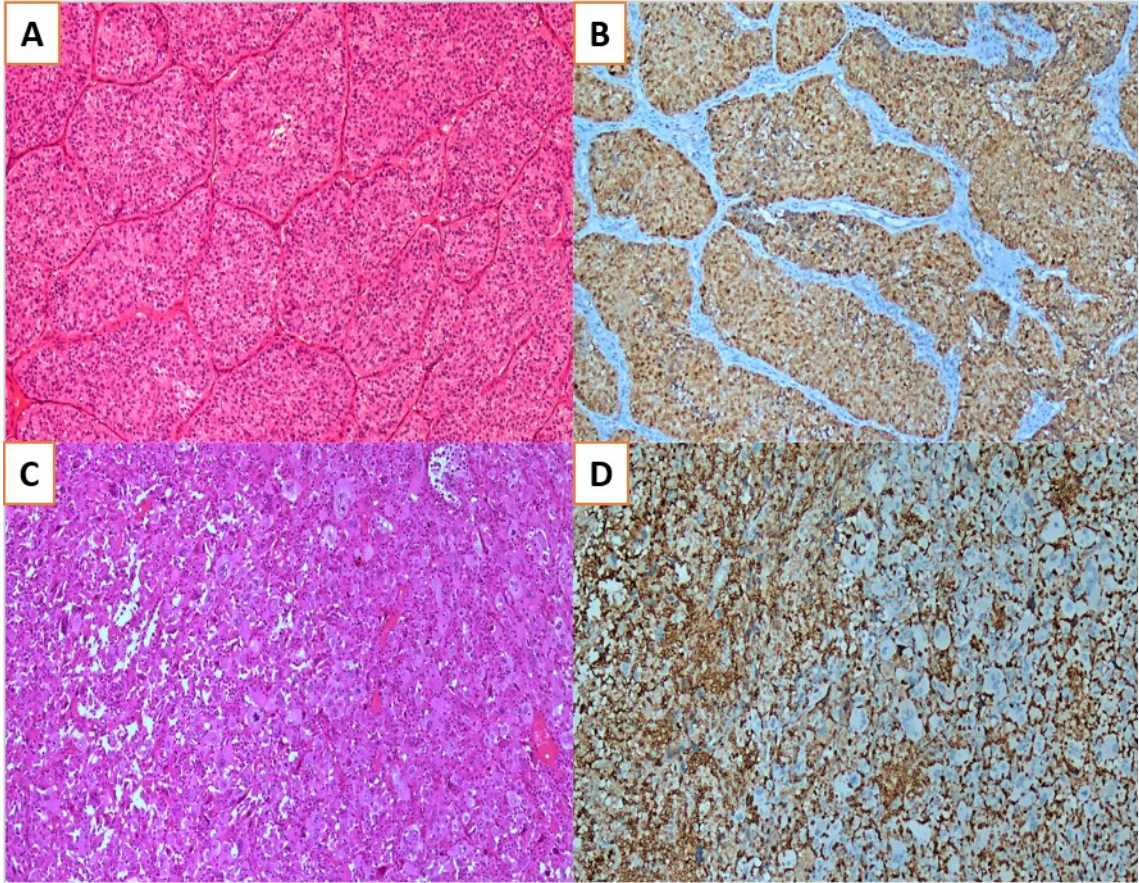
PTK dışındaki neoplastik lezyonlarda anneksin A1 ekspresyonu resim 20 ve 21'de gösterilmiştir.





**Resim 20: A-B) NIFT-P C-D) Folliküler Karsinom E-F) Hürthle hücreli karsinom**  
(Orijinal büyütmeye X100).





**Resim 21: A-B) Az diferansiye tiroid karsinomu C-D) Anaplastik tiroid karsinomu** (Orijinal büyütme X100).

#### 4.3.2. TROP2

##### 4.3.2.1. PTK'da TROP2 ekspresyonu

Seçilen toplam 170 PTK olgusundan, klasik varyantta (n=35); dört olguda 1+, beş olguda 2+, dört olguda 3+ ve 22 olguda 4+ reaksiyon izlendi. "Tall cell" varyantta (n=41); bir olguda negatif, iki olguda 3+ ve 38 olguda 4+ reaksiyon izlendi. İnvaziv enkapsüle folliküler varyantta (n=19); 18 olguda negatif ve bir olguda 3+ reaksiyon izlendi. İnfiltratif folliküler varyantta (n=20); 19 olguda negatif ve bir olguda 3+ reaksiyon izlendi. Solid/trabeküler varyantta (n=19); 11 olguda negatif, dört olguda 1+, iki olguda 2+ ve iki olguda 4+ reaksiyon izlendi. Hobnail varyantta (n=10); bir olguda negatif, bir olguda 3+ ve sekiz olguda 4+ reaksiyon izlendi. "Warthin-like" varyantta (n=10); bir olguda negatif, bir olguda 1+ ve sekiz olguda 4+ reaksiyon izlendi. Onkositik varyantta (n=9); altı olguda

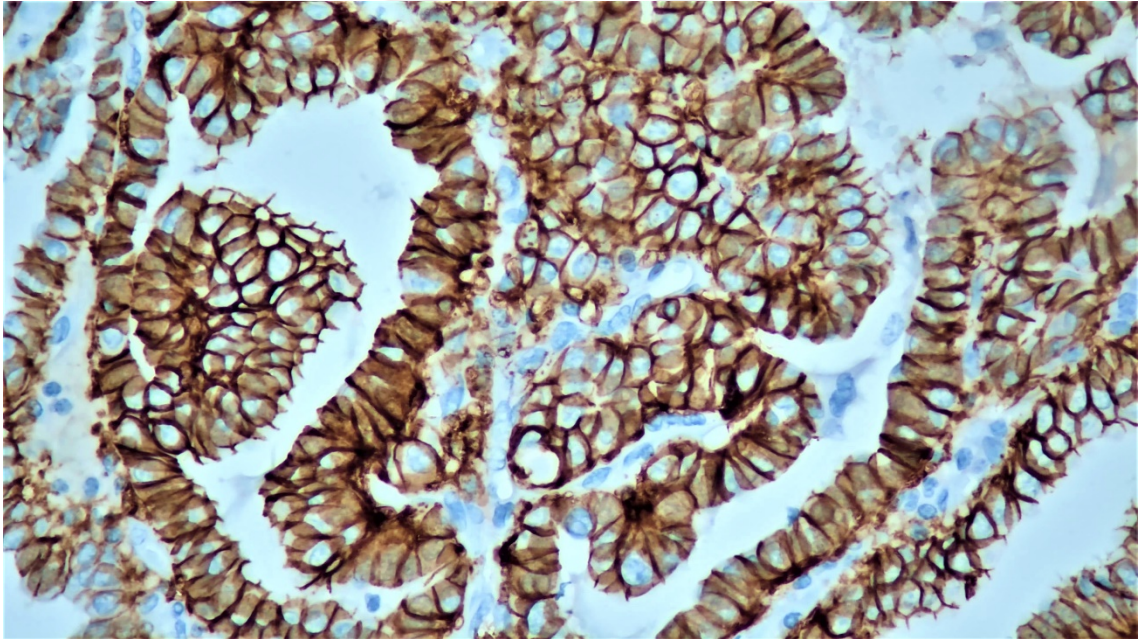


negatif, bir olguda 3+ ve iki olguda 4+ reaksiyon izlendi. Sonuçlar tablo 17’de özetlenmiştir.

| (n)                               | 0  | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|-----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Klasik (35)                       | -  | 4  | 5  | 4  | 22 |
| Tall cell (41)                    | 1  | -  | -  | 2  | 38 |
| İnvaziv Enkapsüle Folliküler (19) | 18 | -  | -  | 1  | -  |
| İnfiltratif Folliküler (20)       | 19 | -  | -  | 1  | -  |
| Solid/Trabeküler (19)             | 11 | 4  | 2  | -  | 2  |
| Hobnail (10)                      | 1  | -  | -  | 1  | 8  |
| Warthin-like (10)                 | 1  | 1  | -  | -  | 8  |
| Kolumnar (7)                      | 5  | -  | 1  | -  | 1  |
| Onkositik (9)                     | 6  | -  | -  | 1  | 2  |

**Tablo 17:** PTK’da varyantlara göre TROP2 ekspresyonu.

TROP2 ile PTK’da kuvvetli membranöz boyanma resim 21’de gösterilmiştir.



**Resim 22:** TROP2 ile kuvvetli membranöz boyanma (x400).

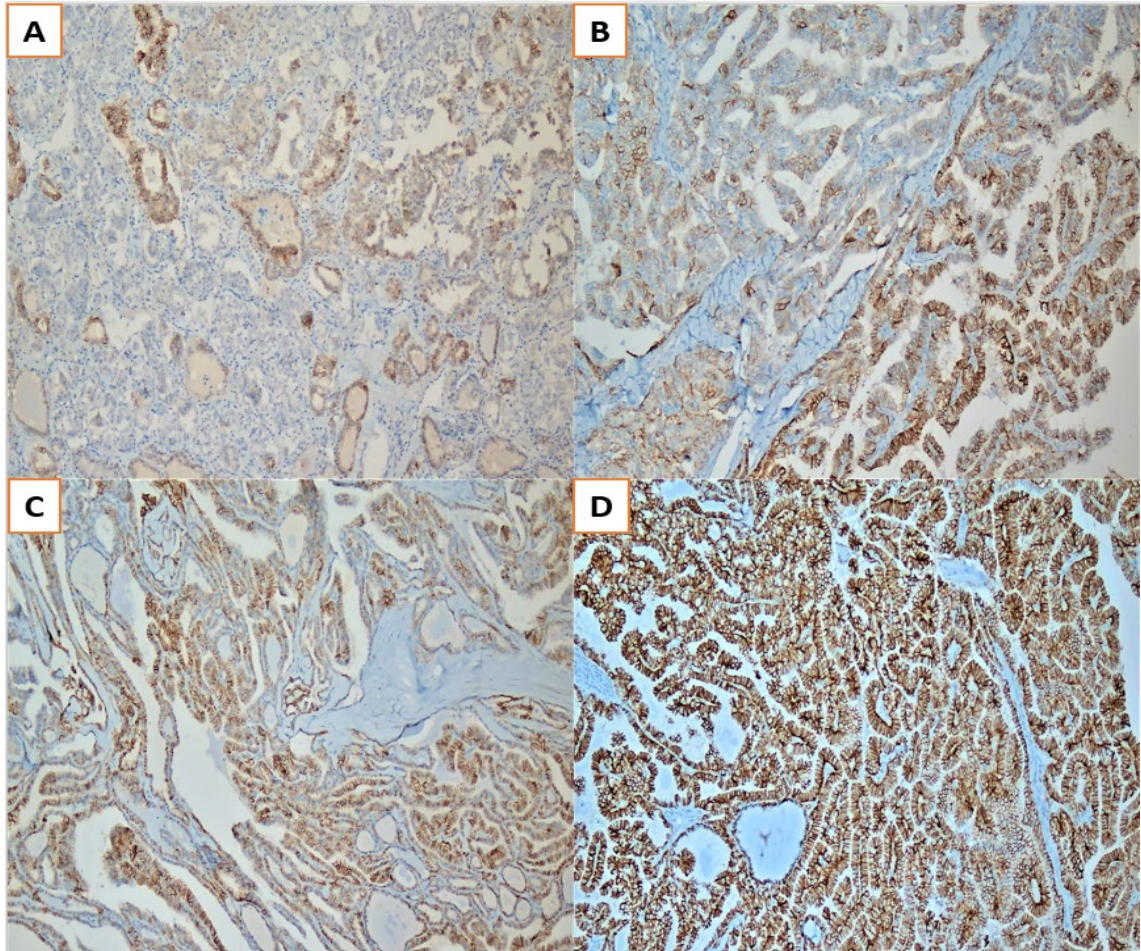
Ayrıca tüm varyantların sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değerleri (PPD) tablo 18’de özetlenmiştir.

|                         | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | PPD(%) | NPD(%) |
|-------------------------|-----------------|---------------|--------|--------|
| <b>Klasik</b>           | 100             | 100           | 100    | 100    |
| <b>Tall</b>             | 97,5            | 100           | 100    | 98     |
| <b>İ.E.foliküler</b>    | 5,2             | 100           | 100    | 73,5   |
| <b>İ. Folliküler</b>    | 5               | 100           | 100    | 72,4   |
| <b>Solid/Trabeküler</b> | 42,1            | 100           | 100    | 81,9   |
| <b>Hobnail</b>          | 90              | 100           | 100    | 98     |
| <b>Warthin-like</b>     | 90              | 100           | 100    | 98     |
| <b>Kolumnar</b>         | 28,5            | 100           | 100    | 90,9   |
| <b>Onkositik</b>        | 33,3            | 100           | 100    | 89,2   |

**Tablo 18:** PTK varyantlarının sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri

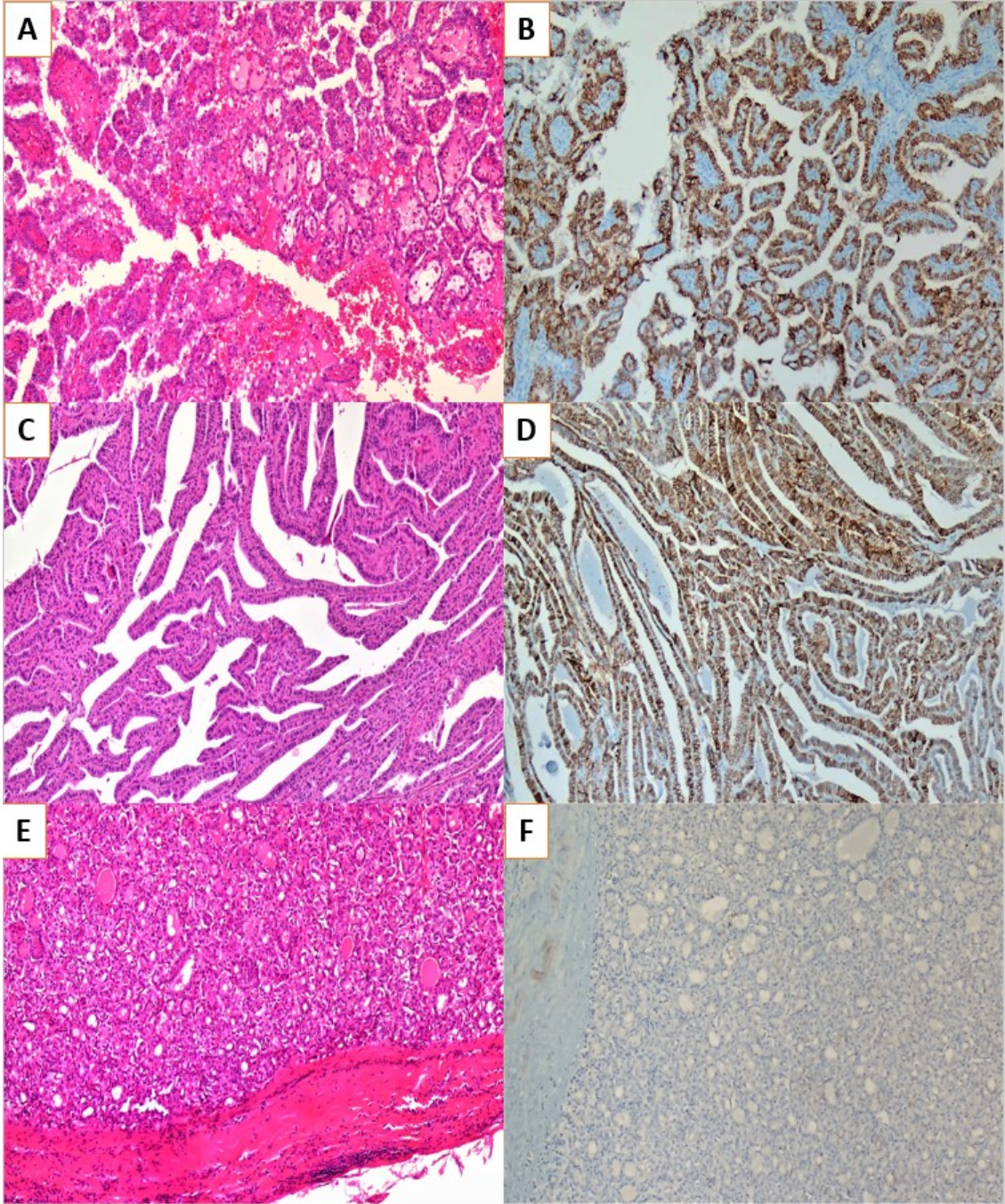
Tiroid tümörlerinde TROP2 ile boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi resim 23'te gösterilmiştir.

PTK'da varyantlara göre TROP2 ekspresyonu resim 24, 25 ve 26'da gösterilmiştir.



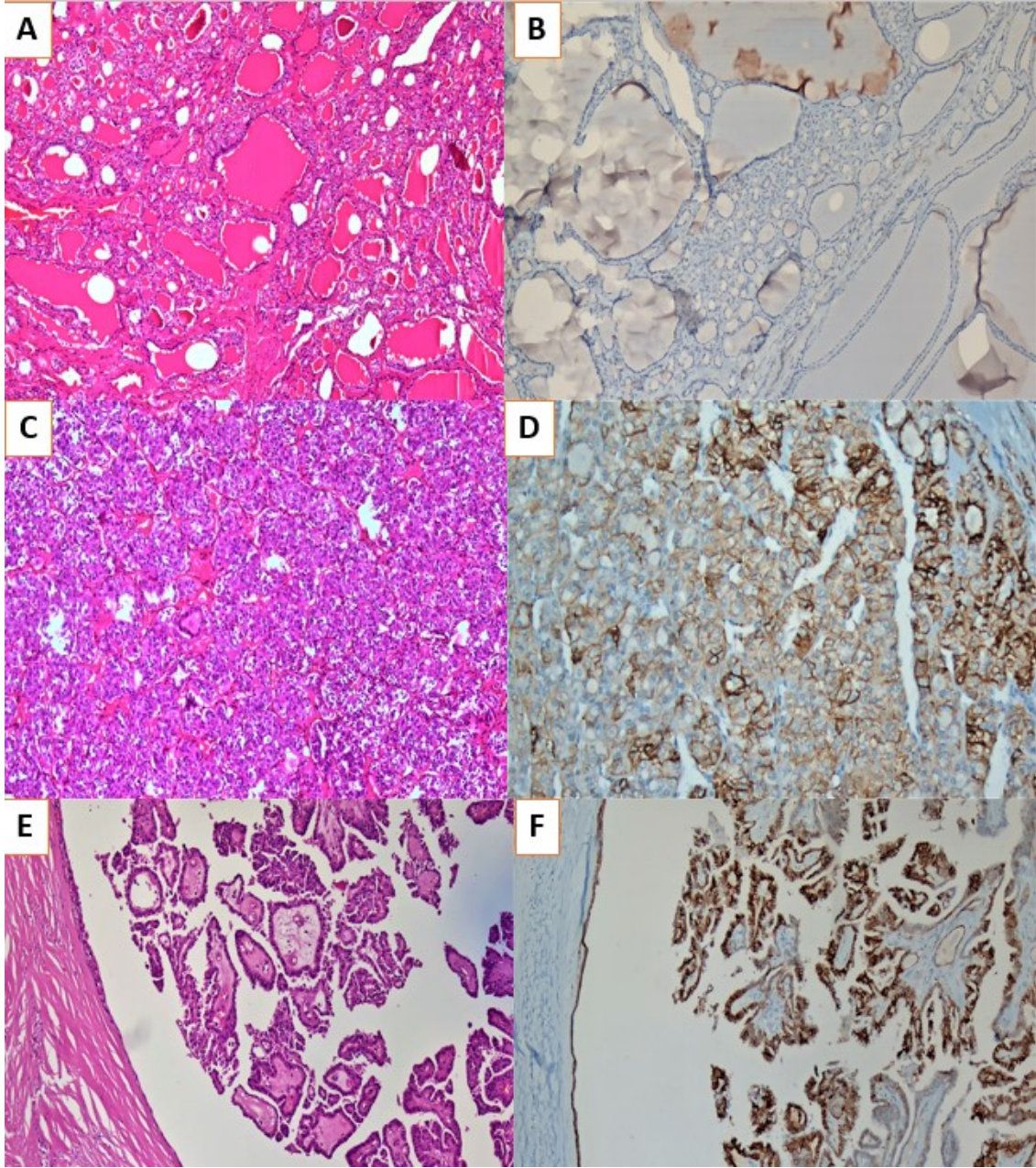
**Resim 23:** TROP2 ile immünohistokimyasal değerlendirme. **A)** 1+, **B)** 2+, **C)** 3+ ve **D)** 4+ reaksiyon (Orijinal büyütme X100).





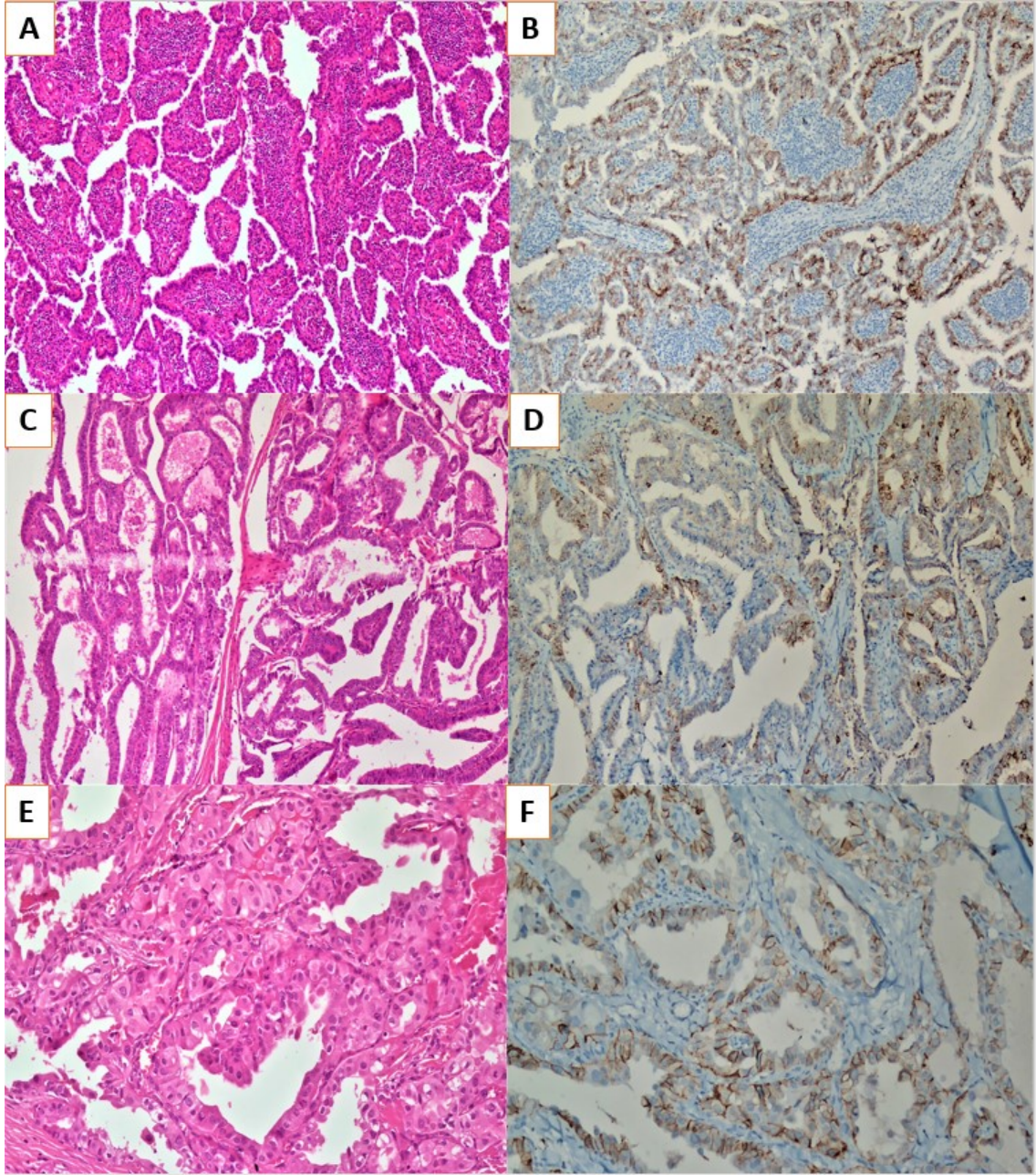
**Resim 24: A-B) Klasik varyant C-D) "Tall cell" varyant E-F) İnvaziv enkapsüle folliküler varyant (Orijinal büyütme X100).**





**Resim 25: A-B) İnfiltratif folliküler varyant C-D) Solid/trabeküler varyant E-F) Hobnail varyant (Orijinal büyütme X100).**





**Resim 26: A-B)** “Warthin-like” varyant **C-D)** Kolumnar varyant **E-F)** Onkositik varyant (Orijinal büyütme X100).

#### 4.3.2.2. Benign ve Non-neoplastik Lezyonlarda TROP2 Ekspresyonu

Benign tiroid lezyonlarından folliküler adenom (n=10) ve Hürthle hücreli adenomların (n=10) hepsinde negatif reaksiyon izlendi.

Non-neoplastik lezyonlardan hiperfonksiyon (Graves (n=5) ve TMNG (n=5)) ve MNG’de (n=20) negatif reaksiyon izlendi.

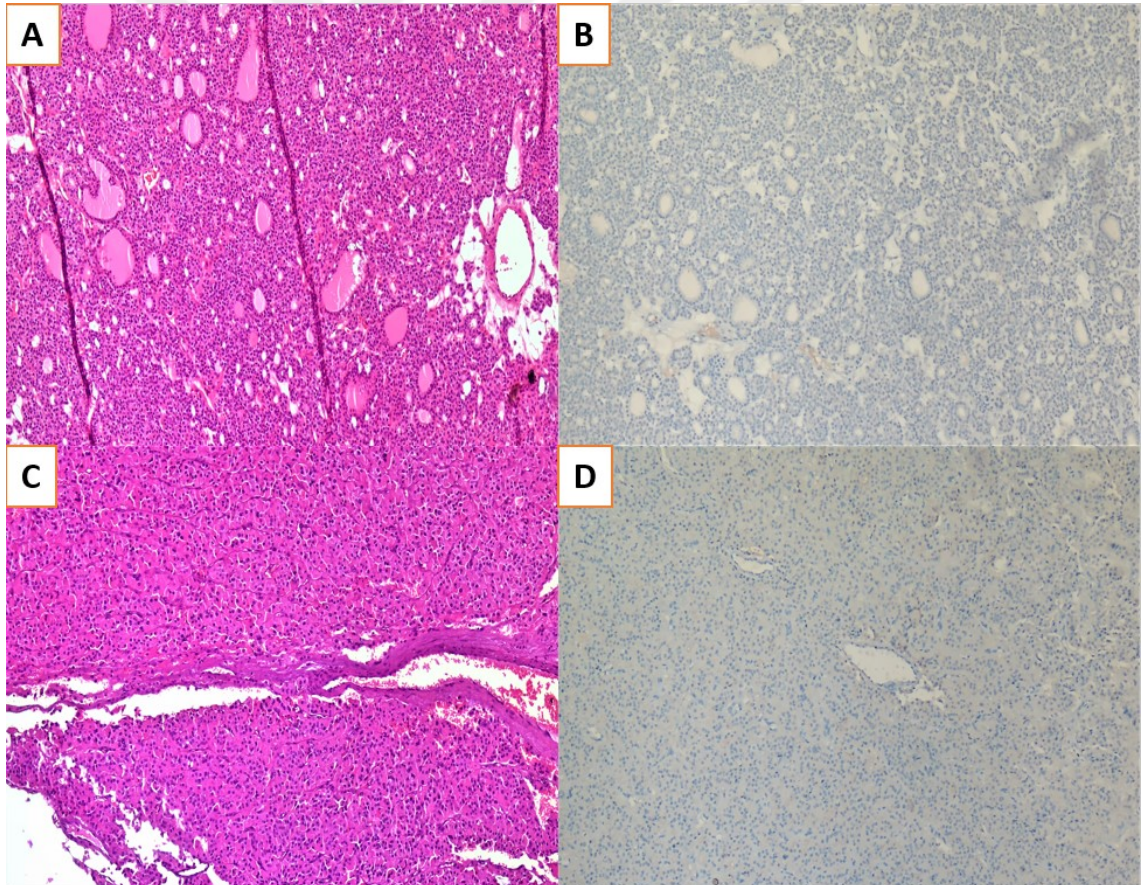
Sonuçlar tablo 19’de özetlenmiştir.



| (n)                               | 0  | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|-----------------------------------|----|----|----|----|----|
| Foliküler Adenom (10)             | 10 | -  | -  | -  | -  |
| Hürthle hücreli Adenom (10)       | 10 | -  | -  | -  | -  |
| Hiperfonksiyon (5 Graves, 5 TMNG) | 10 | -  | -  | -  | -  |
| Multinodüler Guatr (20)           | 20 | -  | -  | -  | -  |

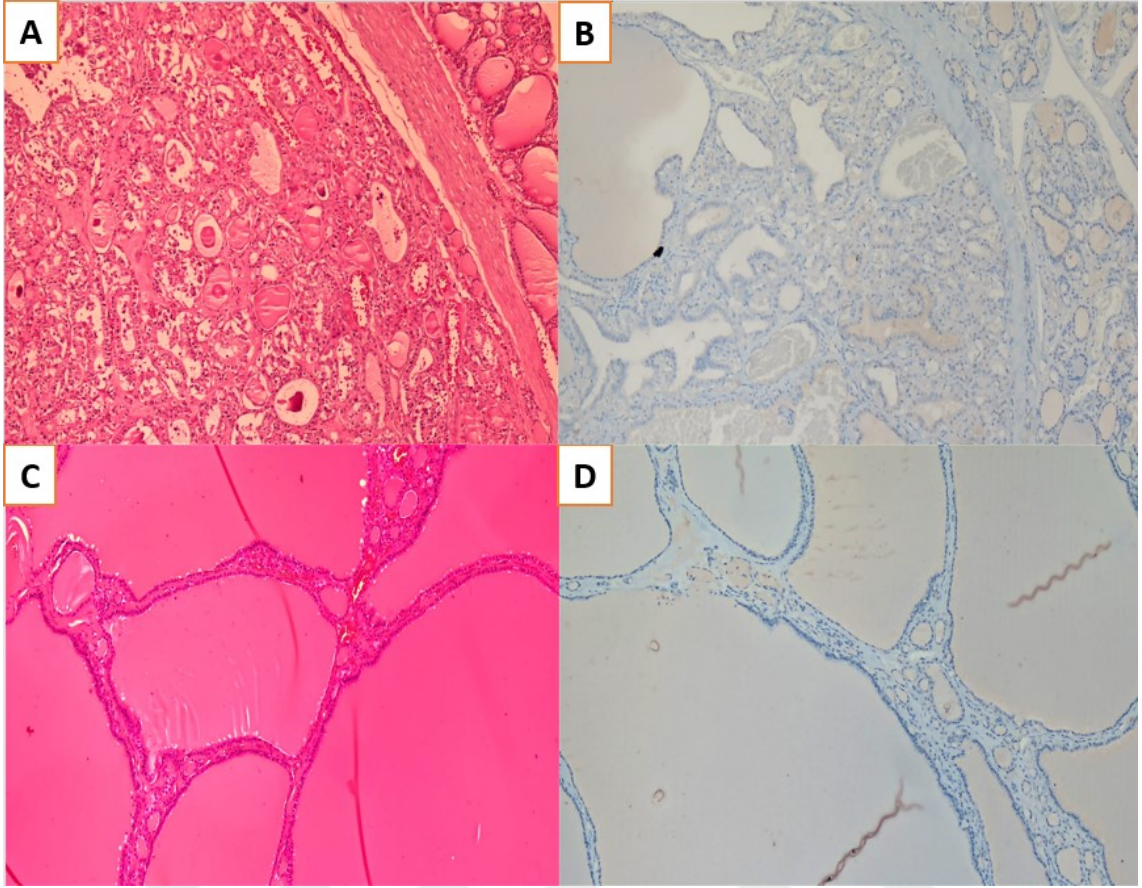
**Tablo 19:** Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında TROP2 ekspresyonu

TROP2'nin, Hürthle hücreli adenomda kist döşeyici epitelini boyayabildiği tespit edildi. Benign ve non-neoplastik tiroid lezyonlarında TROP2 ekspresyonu resim 27 ve 28'de gösterilmiştir.



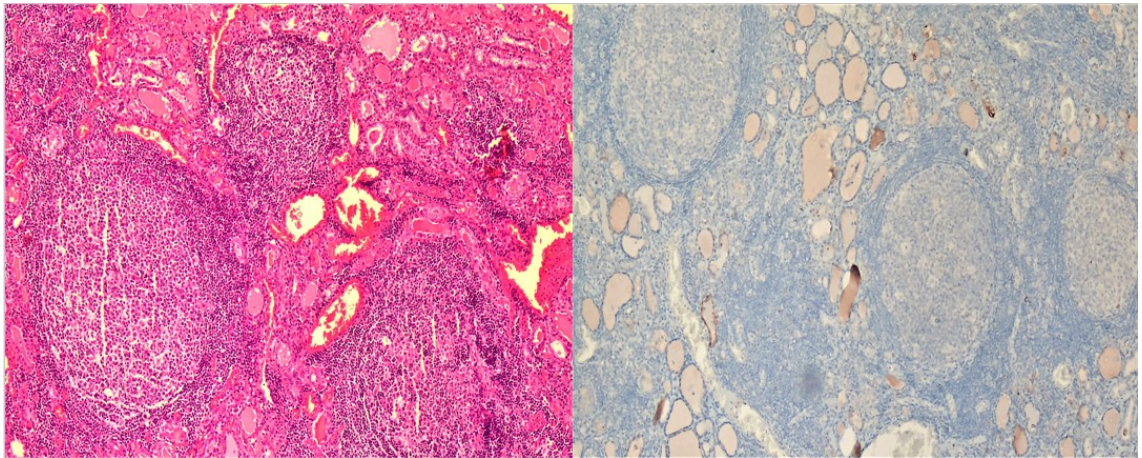
**Resim 27:** A-B) Folliküler adenom C-D) Hürthle hücreli adenom (Orijinal büyütme X100).





**Resim 28: A-B) Toksik multinodüler guatr C-D) Multinodüler guatr (Orijinal büyütme X100).**

Ayrıca çalışma vakalarında toplamda 87 vakada izlenen kronik lenfositik tiroiditte negatif reaksiyon izlendi (resim 29).



**Resim 29: Kronik lenfositik tiroidit ve TROP2 (Orijinal büyütme X100).**

#### 4.3.2.3. Diğer Neoplastik Lezyonlarda TROP2 Ekspresyonu

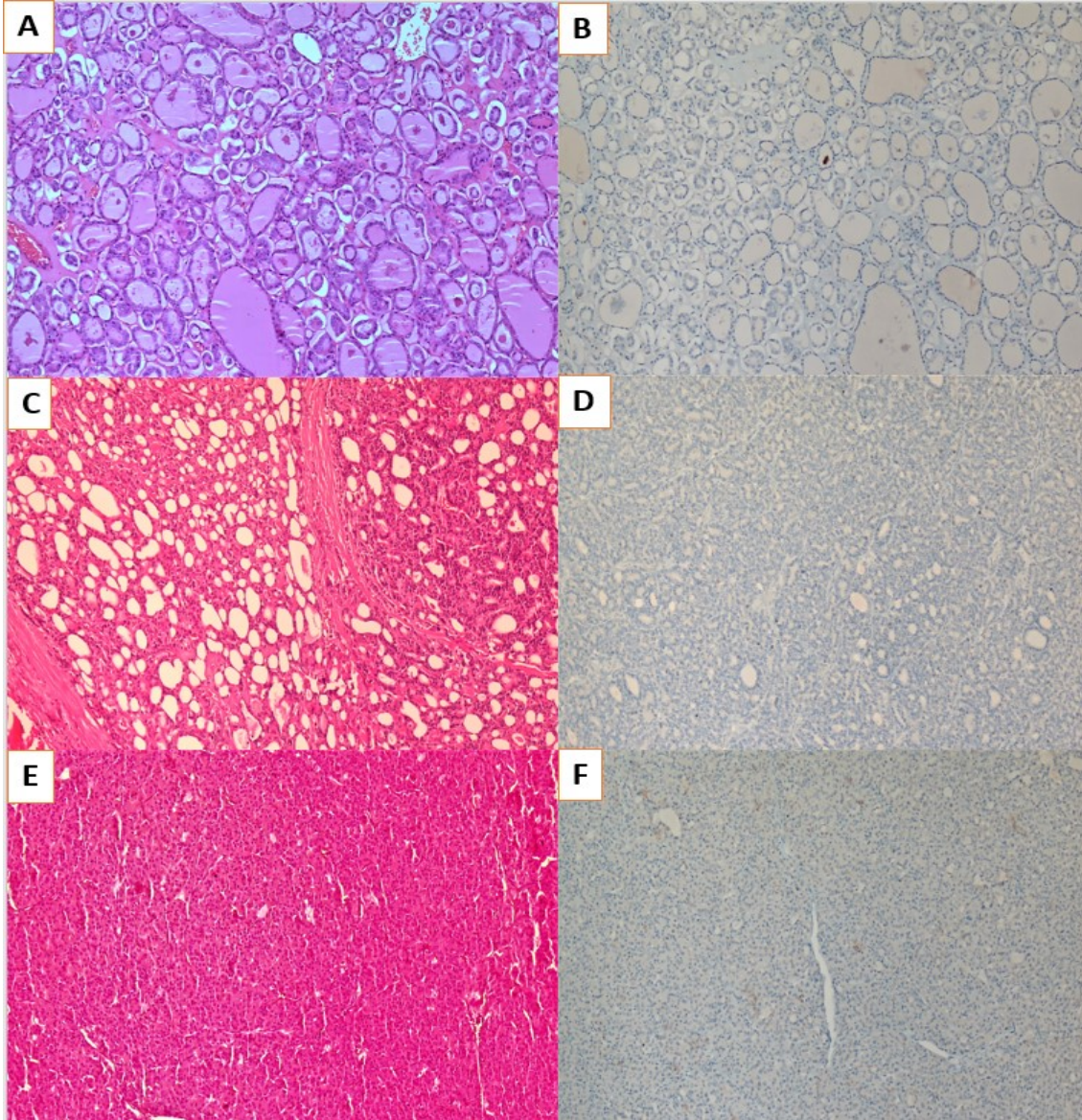
NIFT-P (n=20), ADTK (n=10), folliküler tiroid karsinomu (n=18), anaplastik karsinomda (n=10), ve medüller tiroid karsinomunda(n=10) reaksiyon izlenmedi. Hürthle hücreli karsinomda (n=18) ise; bir hastada 1+ ve iki hastada 2+ reaksiyon izlendi. Sonuçlar tablo 20'de özetlenmiştir.

| (n)                                  | 0  | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|--------------------------------------|----|----|----|----|----|
| <i>NIFT-P (20)</i>                   | 20 | -  | -  | -  | -  |
| <i>Az diferansiye karsinom (10)</i>  | 10 | -  | -  | -  | -  |
| <i>Anaplastik karsinom (10)</i>      | 10 | -  | -  | -  | -  |
| <i>Foliküler karsinom (18)</i>       | 18 | -  | -  | -  | -  |
| <i>Hürthle hücreli karsinom (18)</i> | 15 | 1  | 2  | -  | -  |
| <i>Medüller karsinom (10)</i>        | 10 | -  | -  | -  | -  |

**Tablo 20:** Tiroidin PTK dışındaki neoplazilerinde TROP2 ekspresyonu.

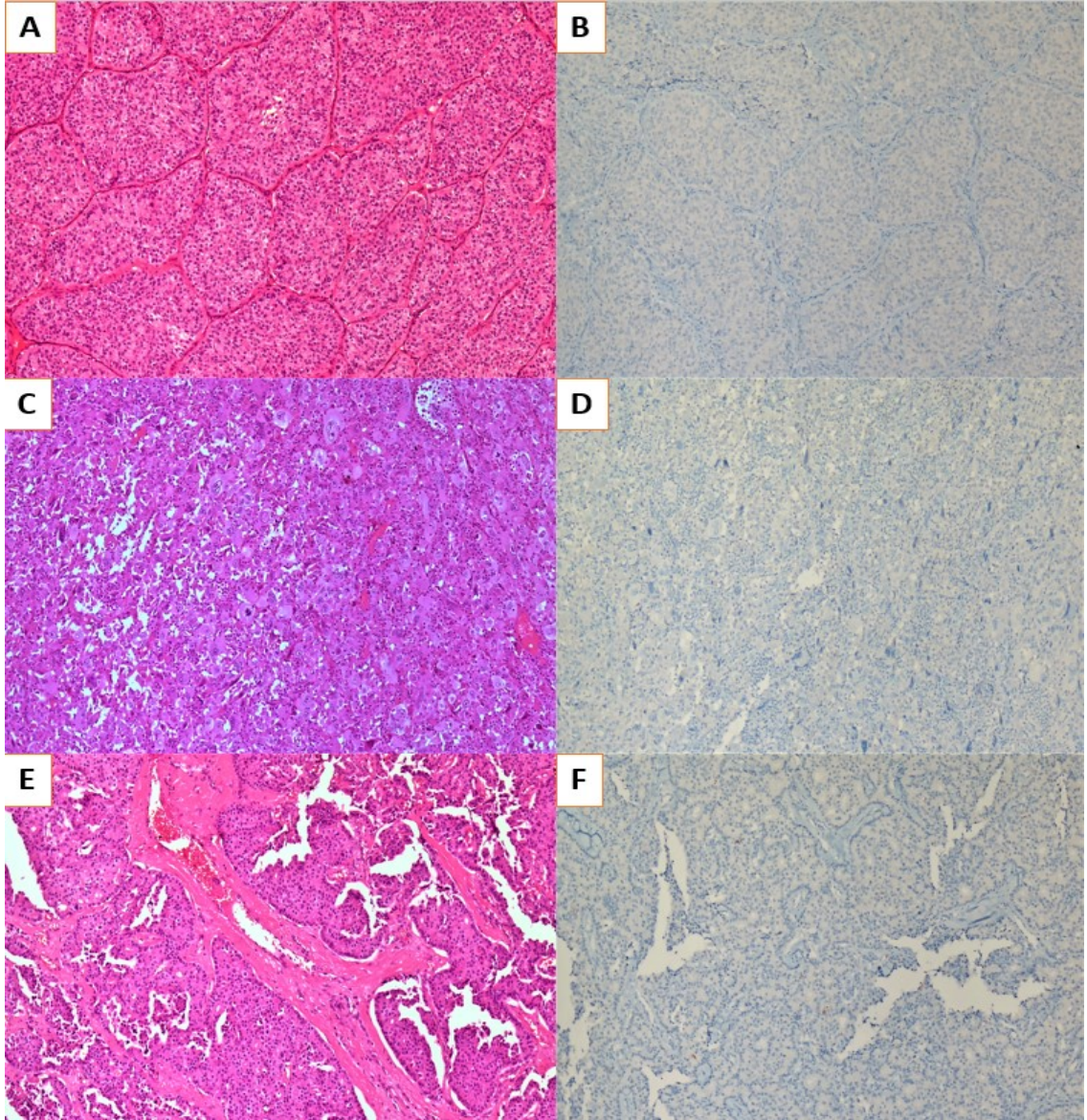
Tiroidin PTK dışındaki neoplazilerinde TROP2 ekspresyonu resim 30 ve 31'de gösterilmiştir.





**Resim 30: A-B) NIFT-P C-D) Folliküler Karsinom E-F) Hürthle hücreli karsinom**  
(Orijinal büyütmeye X100).





**Resim 31: A-B) Az diferansiye tiroid karsinomu C-D) Anaplastik tiroid karsinomu E-F) Medüller tiroid karsinomu (Orijinal büyütme X100).**

#### 4.4. İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Genel listede, 601 erkek hasta (%22,6) ve 2059 kadın hasta (%77,4) bulunurken esas listede 98 erkek hasta (%33,4) ve 195 kadın hasta (%66,5) mevcuttu. Erkek cinsiyet ve prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Kadın ve erkeklerde 55 yaş altı ve 55 yaş ve üstü yaş dağılımı tablo 5'te özetlenmiştir. Buna göre;

Erkeklerde, yaş grupları arasında prognoz bakımından anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0,372$ ).

Kadınlarda, yaş grupları arasında prognoz bakımından anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0,062$ ).

Ayrıca cinsiyet ve yaş değişkenleri beraber hesaplandığında kadınlarda ve erkeklerde yaş grupları arasında prognoz bakımından anlamlı farklılık bulunamadı ( $p=0,171$ ).

Tümör çaplarında, cut off değeri 1 cm olarak seçildiğinde 1 cm'den büyük tümörlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). PMK'larda ise 0,5 cm'den büyük tümörler ile prognoz arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,001$ ).

Genel listede 937 hastada (%35,2) bilateralite görülürken esas listede ise 162 hastada (%55,3) tümör bilateraldi. Bilateralite ve prognoz arasında anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0,001$ ).

Genel listede 1319 hastada (%49,6) ve esas listede 149 hastada (%50,8) tümör multifokal olup multifokalite ve prognoz arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,681$ ).

Genel listede 767 hastada (%28,8), esas listede ise 95 hastada (%32,4) kronik lenfositik tiroidit mevcut olup prognoz ile kronik lenfositik tiroidit arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,200$ ).



Yine aynı şekilde genel listede 308 hastada (%11,6), esas listede ise 29 hastada (%9,9) fokal lenfositik tiroidit mevcut olup prognoz ile fokal lenfositik tiroidit arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,390$ ).

Genel listede 825 hastada (%31) mikroskobik ETE görülürken, esas listede ise 204 hastada (%69,6) mikroskobik ETE mevcuttu. Mikroskobik ETE ve prognoz arasında anlamlı bir fark izlendi ( $p=0,001$ ).

Genel listede 1318 hastada (%49,5), esas listede ise 60 hastada (%20,5) hiperfonksiyon bulguları mevcuttu. Hiperfonksiyon görülen hastalarda prognozun daha iyi olduğu görüldü ( $p=0,001$ ).



## 5.TARTIŞMA

Tiroid kanserleri, endokrin tümörler arasında en sık görülenidir. 2018 yılında 185 ülkede 36 farklı kanser türü üzerinde yapılan GLOBOCAN istatistiklerine göre, 567,233 yeni tanı tiroid tümörü vakası ile tüm karsinomların yaklaşık olarak %3.1'ini oluşturmaktadır (2). İnsidansı, gelişmiş ülkelerde daha yüksek iken ölüm oranı, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (3).

Papiller tiroid karsinomu (PTK), tiroid karsinomları arasında en sık görülenidir ve prognozu oldukça iyidir. Ancak agresif histolojik varyantlar, tümör çapı, tanı anındaki yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu, ekstratiroidal yayılım ve uzak organ metastazı gibi bazı durumlarda mortalite oranında artış görülebilmektedir. Biz bu çalışmamızın ilk kısmında, 2005-2020 yılları arasında tiroidektomisi yapılmış 5477 hastanın, hastane kayıtlarındaki klinik bilgileri, almış olduğu tedaviler ve eşlik eden diğer organ patolojilerinin yanısıra, patoloji arşivimizde bulunan spesimenlerini tekrar değerlendirmeye tabi tutarak hastaların prognozunda önemli etkileri olan değişkenleri saptamaya çalıştık.

Prognozun üzerinde etkili olduğu bilinen bir parametre hastaların tanı anındaki yaşları olup AJCC Kanser Evreleme Klavuzu'nun 8. Baskı'sına göre (101) 55 yaş sınır olarak kabul edilmiştir. Buna göre; 55 yaşın altı iyi prognozla ilişkili iken 55 yaş ve üstü hastalarda seyir daha kötü ilerlemektedir. Çeşitli çalışmalar bu veriyi desteklemektedir (102). Ancak bazı yazarlara göre; eşlik eden lenf nodu metastazı gibi diğer agresif parametrelerin varlığı, genç hastalarda daha sıkıntılı sonuçlara neden olabilmekte ve bu yüzden her hastanın tedavisinin kişiye özel planlanmasını önermektedirler (103). Mevcut çalışmada; genel listedeki hastaların 1873 tanesi (%70,41) 55 yaşın altındayken 787 hasta (%29,59) 55 yaş ve üstünde yer alıyordu. Daha agresif gidişli listede ise; 195 hasta tanı anında (%66,56) <55 yaş, 98 hasta ise (%33,44) ≥55 yaşındaydı. Erkeklerde ( $p=0,372$ ) ve kadınlarda ( $p=0,062$ ) yaş grupları arasında

prognoz bakımından anlamlı farklılık bulunamadı. Papiller mikrokarsinomlarda ise; genel listedeki hastaların 796 tanesi (%66,7) 55 yaşın altındayken 398 hasta (%33,3) 55 yaş ve üstünde yer alıyordu. Daha agresif gidişli listede ise; 31 hasta tanı anında (%53,4) <55 yaş, 27 hasta ise (%46,5) ≥55 yaşındaydı. Dolayısıyla papiller mikrokarsinom özelinde, 55 yaş ve üstü hastalarda prognozun daha kötü olduğu sonucuna varıldı (p=0,001).

Cinsiyet, PTK'da değiştirilemeyen bir risk faktörü olup yapılan çalışmalarda K/E oranı 3/1 civarındadır (104, 105). Bazı çalışmalarda; erkek hastalarda görülen PTK'ların daha agresif gidişatla ilişkili olduğu raporlanırken (106, 107), başka çalışmalarda cinsiyet ve prognoz açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (108, 109). Mevcut çalışmamızda; genel listede 2059 kadın hasta ve 601 erkek hasta bulunurken (K/E: 3.42), prognozu nisbeten daha kötü gidişli listede ise 195 kadın ve 98 erkek yer almaktaydı (K/E:1.99). 3 katı olan kadın hakimiyeti, agresif seyirli tümörlerde 2 katına inmişti. Bu bulgular eşliğinde erkek cinsiyet ve prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,001).

Cinsiyet ve yaş ilişkisine bakıldığında; 55 yaşının altında, 601 erkek hastanın 364 'ünde (%60,6), 2059 kadın hastanın ise 1509 'unda (%73,8) iyi seyirli PTK görülürken 55 yaş ve üzerinde ise 237 erkek (%39,4) ve 550 kadın hastada (%26,7) iyi seyirli PTK görülmekteydi. 55 yaş altında yüzdeler dilim olarak bakıldığında kadınlarda daha yüksek orana sahipken 55 yaş ve üstünde ise tam tersi bir eğilim görüldü. Rölatif olarak daha agresif gidişli PTK vakalarında; erkeklerde 98 hastadan 64 'ü (%65,3), kadınların ise 195 hastanın 131 'i (%67,2) 55 yaş altındaydı. Yine 34 erkek (%34,7) ve 64 kadın hasta (%32,8) 55 yaş ve üstünde yer almaktaydı. Kadınlarda ve erkeklerde yaş grupları arasında prognoz bakımından anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,171).

Tümör çapları, "College of American Pathologists" (CAP)'in en son tiroid klavuzuna göre (v4.1.0.0. (Ağustos 2019)); ≤1 cm (pT1a), >1 cm ve ≤2 cm (pT1b), >2 cm ve ≤4 cm (pT2), >4 cm (pT3) aralıklarına ayrıldı. Birden fazla tümörü olanlarda en büyük tümör çapı esas alındı. Bazı çalışmalara göre >2 cm'lik tümöre sahip hastalar, ≤2 cm'lik tümöre sahip olanlara göre artmış rekürrens insidansına sahipti (110, 111). Başka çalışmalarda ise >2 cm tümöre sahip hastalar, lenf nodu evresi (N) ile kombine edildiğinde tümör agresifliğinin ve hasta prognozunun daha iyi predikte edilebileceğini göstermiştir (112, 113).

Çalışmamızda genel listede; 1194 hasta  $\leq 1$  cm (%44,9), 581 hasta  $>1$  ve  $\leq 2$  cm (%21,8), 485 hasta  $>2$  cm ve  $\leq 4$  cm (%18,2), 215 hasta  $>4$  cm (%8,1) tümör çapına sahipti. 185 hastanın (%6,9) ise dış merkezlerden tarafımıza konsülte edilip gerçek çapları bilinmiyordu. Agresif listeye dahil edilen 293 hastanın 58 tanesinde tümör çapı  $\leq 1$  cm (%19,8), 113 tanesinde  $>1$  ve  $\leq 2$  cm (%48,1), 77 tanesinde  $>2$  cm ve  $\leq 4$  cm (%32,8) ve 45 tanesinde  $>4$  cm'di (%19,1). Bu veriler ışığında, cut off değeri 1 cm olarak seçildiğinde 1 cm'den büyük tümörlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,001$ ). Papiller mikrokarsinomlar ise 0-0,5 cm ve 0,6-1 cm olarak ikiye ayrıldı. Buna göre genel listede; 806 hastanın tümör çapı (%67,5) 0-0,5 cm, 388 hastanın ise (%32,5) 0,6-1 cm aralığındaydı. Aynı şekilde agresif listede ise; 23 hastanın (%39,7) tümör çapları 0-0,5 cm, 35 hastanın (%60,3) ise 0,6-1 cm aralığındaydı. Buna göre 0,5 cm üstündeki tümörler, bu sınırın altındakilere göre daha kötü prognoz gösterme eğiliminde olup ( $p=0,001$ ), PMK'ların da tümör çapı açısından iki gruba ayrılması gerektiği düşünülmüştür.

Bilateralite, her iki tiroid lobunun tümörle infiltre olma durumu olup PTK sıklıkla bilateral olmaya eğilimli bir karsinomdur. Önceki çalışmalarda, bilateralite %13.2 ve %62 arasında izlenmiştir (114). Ning Qu ve arkadaşları, bilateralitenin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (115). Weibin Wang ve arkadaşları, bilateral PTK'ların tek taraflı - multifokal PTK'lardan daha agresif olduğunu ve bilateral hastalığı olan hastaların daha ileri evre ve daha kısa hastalıksız sağ kalıma sahip olduğunu bildirmişlerdir (116). Daha önce merkezimizde yapılan, 2001 ve 2011 yılları arasını kapsayan, 868 total tiroidektomili PTK vakasında, bilateralite oranı %32 bulunmuş olup şimdiki çalışmamızdaki genel liste verileri ile (%35,2) benzer sonuçlar elde edilmişti (117). Mevcut çalışmamızda; 2660 PTK'lı hastanın 937 tanesinin (%35,2) tümörü bilateral olup agresif gidişli listeye alınan 293 PTK'nın 162 tanesinde (%55,3) tümör bilateraldi. Bilateralite ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $p=0,001$ ).

Multifokalite, tümörün iki veya daha fazla odak halinde görülmesidir. Multifokalitenin patogenezi, henüz tam olarak anlaşılamasa da geçmişte bu çoklu tümör odakları, intraglandüler lenfatikler yoluyla tek bir primer tümörün intraglandüler metastazının sonucu olarak kabul edilmekle birlikte (60, 118,

119), günümüzde gelişmiş moleküler teknikler sayesinde aslında multifokal odakların farklı klonlardan gelişen senkronize primer tümörler olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir (58, 120-122). Multifokalite, tiroid tümörlerinde %18 ila %87 arasında bildirilmiş olup (59, 67, 123) prognoz üzerindeki etkileri hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalara göre multifokalite, tek başına agresif klinik gidiş ve kötü prognoz ile ilişkili değilken (66, 124, 125), diğer çalışmalara göre multifokalite, rekürrens ile ilişkili olup kötü prognostik bir göstergedir (126-128). Çalışmamızda; 2660 PTK'lı hastanın 1319 tanesinde (%49,58) tümör multifokal iken agresif gidişli 293 hastanın 149 tanesinde (%50,85) multifokalite izlendi. Multifokalite ve prognoz arasında anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,681$ ).

PTK'larda multifokalite ve bilateralite sıklıkla bir arada görülen özelliklerdir. Bazı çalışmalara göre bilateral multifokal hastalık, multifokal unilateral hastalığa göre tümörün nüksü açısından daha fazla prognostik öneme sahipken (115) diğer çalışmalarda belirgin bir ilişki saptanamamıştır (129). Mevcut çalışmada; 908 vakada (%34,13) tümör bilateral multifokal, 320 vakada (%12,03) unilateral multifokal olarak izlendi. Agresif gidişli listedeki hastalarda; 120 vakada (%40,95) tümör bilateral multifokal, 29 vakada (%9,89) unilateral multifokal, olarak izlendi. Buna göre bilateral multifokal hastalık ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p=0,020$ ).

Hashimoto tiroiditi, tiroidin en sık görülen otoimmün inflammatuar patolojisidir. Kronik lenfositik tiroidit'in (Hashimoto), PTK gelişimi ile ilişkisi ve prognozundaki etkisi uzun yıllar boyu araştırma konusu olmuş ancak net bir sonuca varılamamıştır. Hashimoto tiroiditinin, PTK'nın bir prekürsörü olduğuna dair çok sayıda makale bulunmakla birlikte (130-133), hiçbir ilişki bulamayanlar da mevcuttur (134, 135). Ayrıca bir başka araştırma konusu da PTK'lı hastalarda Hashimoto tiroiditi varlığında, bunun prognoz üzerindeki etkisi üzerinedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, PTK varlığında, eş zamanlı Hashimoto tiroiditi prognoz üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir (136-138). Ancak bunun da aksini iddia eden çalışmalar mevcuttur (139-141). Çalışmamızda; 767 hastada (%28,83) kronik lenfositik tiroidit görülürken agresif seyirli listede ise 95 hastada (%32,42) mevcuttu. Buna göre Hashimoto tiroiditi ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,200$ ).



Çalışmamıza dahil ettiğimiz bir diğer parametre ise fokal lenfositik tiroiditti. Tıpkı Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi fokal lenfositik tiroiditin de prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda, lenfositik infiltrasyonun varlığının, tanı anında daha düşük evre ve daha az rekürrens ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (142, 143). 2660 hastanın 308'inde (%11,57) fokal lenfositik tiroidit mevcutken agresif gidişli 293 hastanın 29'unda (%9,89) izlendi. Bu sonuçlara göre tümör rekürrensi ve lenf nodu metastazı ile fokal lenfositik tiroidit arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,390$ ).

Klinik olarak mikroskopik ekstratiroidal yayılım (ETE) ve makroskopik ekstra tiroidal yayılımın birbirinden ayırt edilmesi, prognoz ve evreleme açısından oldukça önemlidir. Mikroskopik ekstratiroidal yayılım, 2015 ATA klavuzuna göre orta risk sınıfında yer alırken makroskopik ETE ise yüksek risk sayılmaktadır (57). Rekürrens riski, mikroskopik ETE'de (mikroskopik ETE'ye sahip pT3 hastalık) %3-9 arasında iken (144-148) makroskopik ETE'de (Deri altı yumuşak dokuları, gırtlak, trakea, yemek borusu veya rekürren laringeal siniri içeren pT4a hastalığı) ise %23 ila %40 arasında değişir (144, 148-150). Şimdiki çalışmamızda genel listede; 825 hastada (%31) mikroskopik ETE görülürken 27 hastada (%1,01) makroskopik ETE mevcuttu. Agresif seyirli hasta grubunda ise; 204 hastada (%69,6) mikroskopik ETE ve 7 hastada (%2,38) makroskopik ETE görüldü. Dolayısıyla genel listeye kıyasla esas listede makroskopik ETE 'de büyük bir fark görülmezken, mikroskopik ETE'de 2 katından fazla bir fark gözlemlendi. Bu durumda aslında mikroskopik ETE'nin de prognoz ve rekürrens ile yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,001$ ). Papiller mikrokarsinomlarda ise genel listede 213 hastada (%17,8) mikroskopik ETE görülürken agresif seyirli hasta grubunda ise 32 hastada (%55,2) mikroskopik ETE izlendi. Dolayısıyla genel listeye kıyasla esas listede, mikroskopik ETE'de 3 katına yakın bir fark gözlenmiş olup papiller mikrokarsinomlar özelinde de prognoz ve mikroskopik ETE arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

PTK'da servikal lenf nodu metastazı (LNM), %20-50 arasında görülür ve sıklıkla kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkilendirilir (151-154). Bundan dolayı LNM bulunan hastaların yakın takibi önerilir (155). Bazı çalışmalarda, LNM hayatta kalma oranı ile ilişkili bulunmazken (156, 157) populasyon bazlı diğer çalışmalar ise bunun aksini iddia etmektedir (158-162). Son yıllarda yapılan

çalışmalar, LNM 'nin rekürrens ile ilişkili olmasına karşın hayatta kalma ile ilişkili olmadığını göstermiştir (163-165). Çalışmamızda; 264 hastada (%10,15) LNM mevcut olup bunların 212 tanesi ilk operasyonda, 52 tanesi tiroidektomi sonrası yapılan disseksiyonlarda saptanmıştı. 19 tanesinde tümör tek taraflı olmasına rağmen bilateral boyunda metastaz mevcuttu. LNM olan hastaların takip süreleri 6 ay ila 120 ay arasında değişmekteydi. Bu süre zarfında 31 hastada (%11,74) tümöre bağlı ölüm gerçekleşti. Hastalar, tanı konulduktan sonra 1 ay ila 120 ay içerisinde ex oldu. Çalışmamız neticesinde LNM 'nin hem rekkürrens hem de sağ kalım üzerine etkili olduğu tespit edildi.

Bulgular kısmında tablo 12 'de özetlenen LNM, uzak metastaz (UM) ve hastalık ilişkili ölümlere (DOD) bakıldığında; çalışma grubundaki 293 hastadan 264 'ünde (%90) lenf nodu metastazı mevcuttu. Bunlar yaş, cinsiyet ve tümör çapı olarak sıralandığında; 94 hasta (%35,6) erkek cinsiyette olup 62 'si (%66) 55 yaş altında, 32 tanesi (%34) 55 yaş ve üzerindeydi. 170 hasta (%64,4) kadın cinsiyete sahip olup bunlardan 118 'i (%69,4) 55 yaş altında, 52 tanesi (%30,6) 55 yaş ve üzerindeydi. LNM görülen hastaların tümör çaplarına bakıldığında; 58 hastanın (%22) tümörü 1cm ve altında, geriye kalan 206 (%78) hastanın tümör çapı ise 1 cm 'den büyüktü. Bu veriler ışığında cinsiyetten bağımsız olarak tümörlerin 2/3 'ünün 55 yaş altında LNM yaptığı gözlemlendi. Yani yaş özelinde erken yaşlarda (<55 yaş) görülen tümörlerin, LNM yapma olasılığının iki kat daha fazla olduğu tespit edildi. Bu bulgular daha önce yapılan birkaç çalışma ile koreleydi (166-168). Literatürde, papiller mikrokarsinom'ların (PMK) uzun dönem servikal lenf nodu metastaz olasılığının %8'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir (169). Çalışmamızda, 1194 PMK vakasından 58 'inde (%4,85) LNM mevcut olup mikrokarsinomların da azımsanmayacak oranda LNM yaptığı saptandı.

İyi diferansiye tiroid karsinomunda (İDTK) UM 'nin görülme oranı %1 ila 4 aralığındadır (170). Mevcut çalışmada; İDTK görülen 2660 hastanın 11 'inde (%0,41) UM mevcut olup bunlardan 5 'i erkek, 6 tanesi kadındı. Erkeklerin 2 'si 55 yaş altı, 3 tanesi 55 yaş ve üstüydü. Kadınlarda ise bu dağılım yarı yarıyaydı. Tümör çaplarına bakıldığında 4 hastada (%36,3)  $\leq 1$  cm olup bunların hepsi 0,6-1 cm aralığındaydı. 2015 yılında Min Ji Jeon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 8808 PMK vakasının 12 sinde (%0,1) UM görülmüştür (171). Benzer

şekilde çalışmamızda, 1194 PMK hastasından 4 tanesinde (%0,3) UM tespit edildi. 1466 makrokarsinom vakasının 7'sinde (%0,5) UM izlendi. UM'de yaş ve cinsiyetin belirgin bir etkisi izlenmemiş olup PMK'larda da UM görülebileceği akılda tutulmalıdır.

İDTK ilişkili ölüm oranı 2019 yılında yayınlanan bir meta analiz çalışmasında %0,03 olarak tespit edilmiştir (172). Çalışmamızda, 2660 PTK vakasından 33 tanesinde (%1,2) hastalık kaynaklı ölüm (DOD) izlendi. Bu hastaların 14'ü (%42,4) erkek, 19'u (%57,6) kadın cinsiyete sahipti. Erkeklerden, 5'i (%35,7) 55 yaş altında olup 9 tanesi (%64,3) 55 yaş ve üstüydü. Kadınlarda yine 5 hasta (%26,3) 55 yaş altında, 14 hasta (%73,7) ise 55 yaş ve üstündeydi. Tümör çapı olarak 14 hastanın (%42,4) tümörü  $\leq 1$  cm ve geriye kalan 19 hastada (%67,6) ise tümör çapı 1 cm üzeriydi. Kadınlarda, biraz daha fazla olmak üzere, DOD yaşla beraber artış göstermekte olup PMK'lerde de büyük oranda DOD görülebileceği saptandı.

Tümör varyantlarının prognostik öneminin olduğu yıllardan beri bilinen bir gerçektir. Çeşitli çalışmalar ve son çıkan DSÖ mavi kitabına göre; "tall cell" varyant, hobnail varyant, solid/trabeküler varyant, kolumnar hücreli varyant ve diffüz sklerozan varyant agresif gidişli olarak kabul edilmektedir (5, 173, 174). Önceki çalışmalarda görülme insidansları sırasıyla; folliküler varyant (enkapsüle invaziv %5-7, infiltratif %10-20), "tall cell" varyant %5-10, onkositik varyant <%1 ve solid varyant %1-3 olarak raporlanmıştır (3). Çalışmamızda genel listede, aynı hastada görülen farklı tümör varyantları dahil edildiğinde toplamda 3400 tümör izlendi ve bu tümörler, en sık görülen beş tümör varyantına göre ayrıldı. Aynı hastada tekrar eden varyantlar tek sefer sayıldı. Diğer çok nadir görülen tümör varyantları genel toplama eklendi. Buna göre; 1421 folliküler varyant (%41,8), 1040 klasik varyant (%30,6), 428 "tall cell" varyant (%12,6), 268 onkositik varyant (%7,9), 103 solid varyant (%3) tespit edildi. Çalışma grubunda ise; 480 tümör izlenmiş olup 93 hastada (%19,3) folliküler varyant, 179 hastada (%37,3) klasik varyant, 104 hastada (%21,7) "tall cell" varyant, 24 hastada (%5) onkositik varyant ve 56 hastada (%11,7) solid varyant mevcuttu. Bu bulgular karşılaştırıldığında genellikle iyi seyirli bir gidişata sahip olan folliküler varyantın, esas listede yarı yarıya düşmüş olduğu görüldü. Aksine agresif varyant olarak kabul edilen "tall cell" varyantta %12,6'dan %21,7'ye ve solid/trabeküler

varyantta ise %3'ten %11,7'ye yükselme izlendi. Bulgular, agresif kabul edilen varyantların kötü klinik seyrini destekler nitelikteydi.

“Tall cell” varyant (TCV), PTK'nın yaklaşık % 5-10'unu oluşturur ve en yaygın agresif varyantıdır (3). Klasik PTK'ya kıyasla iki kat ekstra tiroidal yayılım ve neredeyse üç kat uzak metastaz yapma potansiyeline sahiptir (175). Klasik PTK'da sırasıyla %7 ve <%1 olan, nüks ve hastalık ilişkili ölüm oranı, TCV 'de %22 ve %8 olarak bildirilmiştir (176). TCV için morfolojik kriterler, 2017'de çıkan DSÖ kitabında modifiye edilmiş olup buna göre; en/boy oranı  $\geq 3/1$ 'den,  $\geq 2/1$ 'e çekilmiş ve tümördeki TCV oranı  $\geq 50$ 'den,  $\geq 30$ 'a düşürülmüştür (5). Bunun için esas listede bulunan agresif gidişli vakaların preparatları bu yeni kriterlere göre tekrar değerlendirildi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PTK'daki TCV oranı %10'u geçtiğinde tümörün agresif özellikler gösterebileceği saptanmıştır (177, 178). Bongers ve ark.larının yaptığı bir çalışmaya göre; PTK'daki TCV oranı %10'u geçtiğinde, nüks tam 10 katına çıkarak, %3'ten %30'a yükselmekteydi (177). Tümörler, TCV yüzdelerine göre; %0-10, %11-30, %31-50, %51-70 ve %71-100 olarak kategorize edildi (bulgular tablo 10 'da özetlenmiştir). Buna göre; makrokarsinomlarda; %0-10 TCV komponenti içeren 14 tümörün 14'ünde (%100), %11-30 TCV komponentine sahip 39 tümörün 38'inde (%97,4), %31-50 TCV içeren 27 tümörün 24'ünde (%88,9), %51-70 TCV içeren 38 tümörün 36'sında (%94,7) ve %71-100 TCV komponenti içeren 23 tümörün 22'sinde (%95,6) LNM mevcuttu. Mikrokarsinomlarda ise sırasıyla; %0-10 TCV komponenti içeren 11 tümörün 10'unda, %11-30 TCV içeren 3, %31-50 TCV içeren 9, %51-70 TCV içeren 4 ve %71-100 TCV içeren 5 tümörün tamamında (%100) LNM mevcuttu. Sonuç itibariyle TCV komponenti bulunan makrokarsinomlarda toplamda 141 hastanın, 134'ünde (%95), mikrokarsinomlarda ise 32 hastanın 31'inde (%96,9) LNM mevcuttu. Bu bulgular ışığında TCV oranı, 2017 DSÖ Endokrin Organ Tümörlerinin Sınıflandırması kitabında belirtilen %30 sınırının altında dahi olsa (177, 178), tümör çapına bakılmaksızın lenf nodu metastazı gibi agresif bulgularla ilişkili olduğundan belirtilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Tiroid tümörlerinde, klasik morfoloji ile büyük oranda tanı konuluyor olsa da çeşitli tanısal tuzaklar ve geniş morfolojik spektrum nedeniyle ayrıcı tanıya gitmek zaman zaman zor olabilmektedir. Cerrahi patoloji pratiğinde bu amaçla

çeşitli yardımcı araçlar kullanmaktadır. İmmünohistokimyasal (İHK) belirteçler bu doğrultuda en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Pratikte en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçler; sitokeratin 19, HBME-1 ve galektin 3'tür. Biz de daha önce başka tümörlerde tanı amaçlı kullanılmış anneksin A1 ve son yıllarda deneysel amaçlı çalışılan yeni bir belirteç olan TROP2'yi çalışmamıza dahil ettik.

Anneksin A1, anneksin ailesinin tanımlanmış ilk üyelerindendir ve membran etkileşimleri, inflamasyon, fagositoz, proliferasyonun düzenlenmesi ve hücre apoptozu gibi birçok farklı hücresel fonksiyonda karmaşık roller göstermektedir (84, 179). Anneksin A1 ekspresyonunun kaybı, meme, mide, özefagus, prostat, mesane, baş ve boyun, larinks ve oral kanserlerde gözlenmiştir ve tümörjenez ve malign eğilim ile ilişkilidir. Tam tersine overekspresyonu ise; akciğer, meme, pankreas, serviks, mesane, böbrek ve hipofiz tümörlerinde saptanmıştır (83). Literatürde anneksin A1'in tiroidte tanısal kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Martínez-Aguilar ve ark.larının S100 protein ailesinin tiroid tümörleri üzerinde ekspresyonu ile ilgili yaptıkları 36 tiroid dokusunu içeren kütle spektrometri çalışmasında, anneksin A1 ve onun etkileşim partneri olan S100A11 proteininin PTK'larda yüksek oranda overeksprese olduğunu bulmuşlardır (180). Ciregia ve ark.larının 2013 yılında tiroid ince iğne olgularında yaptığı bir çalışmaya göre, anneksin A1'in klasik varyant ve "tall cell" varyantındaki sensitivitesi sırasıyla %87 ve %85, spesifitesi ise %94 ve %100 olarak saptanmıştır (181). Yine Ciregia ve ark.larının 2016 yılında tiroid ince iğne örnekleri üzerinde yaptıkları bir proteomik analiz çalışmasında, malign nodülleri benign nodüllerden ayırmada, anneksin A1'in %77 sensitivite ve %79 spesifite ile oldukça kullanışlı olduğu bulunmuştur (182). Çalışmamızda, farklı varyantlardan oluşmuş 76 PTK olgusunda, sensitivite %89,4 ve spesifite ise %82,8 olarak bulundu. Klasik, "tall cell", "Warthin-like" ve hobnail varyantta ise sensitivite %100 olarak bulundu. Klinik pratikte en sık kullanılan markerlar olan sitokeratin 19, galektin-3 ve HBME-1'in ise sensitivite/spesifiteleri sırasıyla %81/73, %82/81 ve %77/83 olup (183), anneksin A1'den daha düşüktür.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonuçlarından biri ise patologların en sık karşılaştığı zorluklardan biri olan folliküler varyant PTK ve benign tiroid nodülü ayırımında, anneksin A1'in potansiyel olarak yararlı bir belirteç olduğuydu.



Yapılan bir çalışmada folliküler varyant PTK'da klinik pratikte en sık kullanılan belirteçler olan CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün sensitivite/spesifiteleri sırasıyla, %41/56, %43/89 ve %44/70 olarak bulunmuştur (184). Çalışmamızda invaziv enkapsüle folliküler ve infiltratif folliküler varyanttan oluşan toplam 21 olgudan 17'sinde pozitif reaksiyon izlendi. Folliküler varyant özelinde sensitivite ve spesifite sırasıyla %80,9 ve %82,8 olarak hesaplandı.

Tiroidin diğer neoplastik lezyonları olan NIFT-P, az diferansiye karsinom ve anaplastik karsinomda, anneksin A1 sensitivitesi %90, folliküler karsinom ve Hürhle hücreli karsinomda ise %80 olarak bulundu. Anneksin A1'in tüm tiroid lezyonlarındaki sensitivitesi %83,8, spesifitesi %82,8, PPD %94,8 ve NPD %58 olarak değerlendirildi. Tiroidin anaplastik karsinomunda rutin pratikte yaygın kullanılan HBME-1 ve galektin-3 gibi belirteçler ile negatif reaksiyon izlenirken (185), anneksin A1 ile 10 anaplastik karsinom vakasından sadece birinde (%10) negatif reaksiyon izlendi. Bu sonuçlarla anneksin A1'in sadece PTK'da değil, tiroidin tüm malign lezyonlarının tanısında kullanılabilecek bir yardımcı marker olduğu görüldü. Bununla birlikte anneksin A1 ile graveste hiperfonksiyon alanlarında, hiperfonksiyone nodülde ve Hürthle hücreli adenomda membranöz/yamalı tarzda ve kronik lenfositik tiroiditte, lenfositler ve lenfositlerin yanındaki tiroid folliküllerinde nükleer boyanma izlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Tümörle ilişkili kalsiyum sinyal dönüştürücü 2 (TACSTD2), aynı zamanda trofoblast hücre yüzeyi antijeni 2 (TROP2) olarak da bilinir, ilk olarak insan plasental trofoblastik dokusunda tanımlanan bir tip I transmembran glikoproteinidir (88). Son yıllarda çeşitli kanserlerde potansiyel tanısal belirteç olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kolorektal (93), gastrik (94) ve pankreas karsinomları (95), oral kavitenin skuamöz hücre karsinomları (96), akciğerin küçük hücre dışı karsinomları (97), endometriyal ve overyan maligniteler dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda aşırı ekspresyon bildirilmiştir (98). Ayrıca çeşitli çalışmalarda tiroid karsinomlarında tanısal olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Literatürde bu anlamda sınırlı çalışma bulunmaktadır.

Murtezaoglu ve ark.larının yaptığı TROP2, HBME-1, galektin-3 ve CK19'u içeren bir çalışmada, benign ve malign lezyonları birbirinden ayırmada 4'ünün

de istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur(186). Yang ve ark.larının yaptığı bir mRNA ekspresyon çalışmasında, TROP2'nin folliküler adenomlara kıyasla PTK'da çok daha yüksek oranda eksprese olduğu bildirilmiştir (187). Çalışmamızda, farklı varyant gruplarından oluşan 170 PTK, 50 benign ve non-neoplastik lezyon ve 86 diğer neoplazm (NIFT-P, az diferansiye karsinom, anaplastik karsinom, folliküler karsinom, Hürthle hücreli karsinom ve medüller tiroid karsinomu) dahil olmak üzere toplam 306 vakanın tüm doku kesitleri üzerinde TROP2 İHK'si çalışıldı. Klasik, "tall cell", hobnail ve "warthin-like" varyantlarda diğerlerine oranla daha yüksek oranda sensitivite ve spesifite izlendi. Özellikle klasik varyant ve "tall cell" varyantta sırasıyla %100 ve %97,5 sensitivite ve %100 spesifite izlendi. Hobnail varyant ve "Warthin-like" varyantta sensitivite %90, solid/trabeküler varyantta %42,1, onkositik varyantta %33,3 ve kolumnar varyantta %28,5 olarak saptandı. Rutin pratikte en sık karşılaşılan tanı zorluklarından olan folliküler varyant PTK'da (fvPTK) 39 vakada sadece 2 vakada pozitif reaksiyon izlendi. FvPTK özelinde yapılan çoğu çalışmada bizimki ile korele biçimde düşük ekspresyon oranı bildirilmiş olup sadece bir çalışmada 37 fvPTK olgusundan 30'unda pozitif reaksiyon bildirilmiştir (188). Çalışmamızda PTK vakalarının tamamında TROP2'nin sensitivitesi %63,5, spesifitesi %100, pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri %44,6 olarak bulunmuştur. Folliküler adenom (n=10), Hürthle hücreli adenom (n=10), hiperfonksiyon (n=10) ve multinodüler guatr (n=20)'dan oluşan 50 vaka kontrol grubu olarak kullanılmış olup hiçbirinde reaksiyon izlenmemiştir. Ayrıca çalışma vakalarında toplamda 87 vakada izlenen kronik lenfositik tiroiditte negatif reaksiyon izlendi. Diğer neoplastik lezyonlar olan NIFT-P (n=20), az diferansiye karsinom (n=10), folliküler karsinom (n=18) ve medüller karsinom'da (n=10) negatif reaksiyon izlendi. Hürthle hücreli karsinom'da 18 vakadan 3 tanesinde fokal pozitif reaksiyon izlendi.

Guan ve ark.larının yaptığı bir çalışmaya göre; PTK vakalarında TROP2 overekspresyonunun, ERK ve JNK yolakları aracılığıyla MMP2'yi indükleyerek tiroid kanseri invazyonunu arttırdığı ve tümörün TNM evresi ve özellikle lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (189). Çalışmamızda, bu amaçla klasik ve "tall cell" varyantlardan lenf nodu metastazı yapmış toplam 31 vaka ile

LNМ görülmeyen 45 vakanın boyanma oranları biribiriyle kıyaslanmış olup anlamlı bir fark izlenmemiştir.

BRAFV600E mutasyonu neticesinde MAPK sinyal yolağının aktivasyonu, PTK'nın daha agresif davranışını tetikleyebilir (190). Bir diğer çalışmada ise TROP2'nin patojenik etkilerini MAPK/ERK sinyal yolu aracılığıyla gösterdiği saptanmıştır (191). Dolayısıyla TROP2'nin overekspresyonunun, BRAFV600E mutasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda bu ilişki saptanmıştır (192). Tiroid kanserinde agresif davranışın bir belirteci olarak ortaya çıkan BRAFV600E mutasyonu, TCV'nin% 80-100'ünde görülürken, aksine fvPTK'da ise genellikle RAS mutasyonu ön plana çıkmaktadır (193). Aynı şekilde çalışmamızda TCV varyantta %97,5 oranında pozitiflik izlenirken folliküler varyantta ise %5,1 oranında pozitiflik izlenmesi, BRAFV600E mutasyonu ve TROP2 ekspresyonunu destekler niteliktedir. Bu ilişkinin daha iyi anlaşılması için geniş vaka serilerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

Papiller tiroid karsinomları genellikle iyi seyirli tümörlerdir. Ancak çeşitli demografik, histomorfolojik ve sitogenetik özellikler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, çeşitli parametrelerin prognoz ile ilişkisi incelenmiştir.

Papiller mikrokarsinomu olan 55 yaş ve üstü hastalarda, prognozun daha kötü seyrettiği gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Yine değiştirilemeyen bir diğer risk faktörü olan cinsiyet özelinde, erkek cinsiyet ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Tümör çapları, CAP'in en son klavuzuna göre 4 kategoriye ayrıldığında 1 cm üzerindeki tümörlerin prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). Papiller mikrokarsinomlar ise 0-0,5 cm ve 0,6-1 cm olmak üzere iki gruba ayrılmış olup 0,5 cm'den büyük tümörler ile prognoz arasında anlamlı fark gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Bilateralite, her iki tiroid lobunun tümörle infiltre olma durumu olup prognozla ilişkili bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

2015 ATA klavuzuna göre orta risk sınıfında olan mikroskopik ekstratiroidal yayılım ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Aynı şekilde papiller mikrokarsinomlarda da mikroskopik ekstratiroidal yayılım ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Tümör yayılımının bir diğer majör bulgularından biri olan lenf nodu metastazının, hem rekürrens hem de sağ kalım üzerinde doğrudan etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca papiller mikrokarsinomların da lenf nodu metastazı yapabildiği ve rekürens bu şekilde katkıda bulunabildiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

PTK'nın bazı varyantları ve prognoz arasında çeşitli ilişkiler kurulmuş olup çalışmamızda "tall cell" varyant ve solid/trabeküler varyantın prognoz üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, PTK'larda herhangi bir oranda TCV komponenti bulunduğunda tümör çapına bakılmaksızın LNM ve rekürrens gibi kötü prognostik bulgularla ilişkili olduğundan raporda belirtilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Tiroid patolojisinde hala altın standart histomorfoloji olmasına rağmen çeşitli immünohistokimyasal markerlar tanıda yardımcı olabilmektedir. Anneksin A1, özellikle PTK'nın belirli varyantları (klasik, "tall cell", "Warthin-like" ve hobnail varyant) başta olmak üzere tüm tiroid neoplazilerinde tanısal amaçlı kullanılabilir. TROP2 ise başta klasik, "tall cell", "warthin-like" ve hobnail varyantlar olmak üzere PTK tanısında kullanılabilmesine rağmen folliküler varyant PTK'da negatif olabileceği akılda tutulmalıdır.





## 7. KAYNAKLAR

1. Tallini G, Giordan TJ. Thyroid Gland. In: Goldblum JR, Lamps L, McKenney J, Myers J, editors. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 278-334.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68:394-424.
3. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LD, Geoffrey B. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2019.
4. Thompson LD. Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland. In: Goldblum JR, editor. Head and neck pathology : a volume in the series: foundations in diagnostic pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017. p. 619-91.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
6. Fancy T, Gallagher 3rd D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngologic Clinics of North America. 2010;43:221.
7. Hoyes A, Kershaw D. Anatomy and development of the thyroid gland. Ear, nose, & throat journal. 1985;64:318.
8. Sugiyama S. The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related: Springer Science & Business Media; 2012.
9. Moore KL, Persaud T. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 8th ed. New York: Saunders; 2007.

10. Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Annals of surgical oncology*. 2010;17:386-91.
11. Tan Y, Du G, Xiao Y, Guo S, Wu T, Chen P, et al. The false thyroid capsule: new findings. *The Journal of laryngology and otology*. 2013;127:897.
12. Brown R, Al-Moussa M, Beck J. Histometry of normal thyroid in man. *Journal of clinical pathology*. 1986;39:475-82.
13. Williams PL, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 38th ed. Churchill Livingstone, New York 1995.
14. Rezk S, Khan A. Role of immunohistochemistry in the diagnosis and progression of follicular epithelium-derived thyroid carcinoma. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology*. 2005;13:256-64.
15. Lindberg MR, Lamps LW. *Thyroid. Diagnostic Pathology: Normal Histology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 400-4.
16. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2018;7:160-88.
17. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2012*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2015;2015.
18. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid*. 2002;12:141-9.
19. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006;295:2164-7.
20. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes & Control*. 2009;20:525-31.

21. Colonna M, Uhry Z, Guizard A, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, et al. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer epidemiology*. 2015;39:511-8.
22. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *International journal of cancer*. 2015;136:2187-95.
23. Zampi G, Carcangiu ML, Rosai J, ark. v. Thyroid Tumor Pathology. Proceedings of an International Workshop. San Miniato, Italy 1985.
24. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid*. 2015;25:1127-36.
25. Xu B, Tallini G, Ghossein RA. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: Historical Context, Diagnosis, and Future Challenges. *Endocrine pathology*. 2017;28:128-38.
26. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation research*. 1995;141:259-77.
27. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97:724-32.
28. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77:362-9.
29. Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from Chernobyl. *Endocrine pathology*. 2006;17:307-18.
30. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La CV, Burt A, Kerr D, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical reviews in oncogenesis*. 1993;4:25-52.

31. Pellegriti G, De Vathaire F, Scollo C, Attard M, Giordano C, Arena S, et al. Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101:1575-83.
32. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1995;4:193-9.
33. Boelaert K, Horacek J, Holder R, Watkinson J, Sheppard M, Franklyn J. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91:4295-301.
34. Fiore E, Rago T, Provenzale M, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocrine-Related Cancer*. 2009;16:1251-60.
35. Walker RP, Paloyan E. The relationship between Hashimoto's thyroiditis, thyroid neoplasia, and primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1990;23:291-302.
36. Mazzaferri E. Thyroid cancer and Grave's disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;70:826-9.
37. Holm L-E, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 1985;312:601-4.
38. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid*. 2010;20:601-6.
39. Ron E, Kleinerman RA, Boice Jr JD, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni Jr JF. A population-based case-control study of thyroid cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;79:1-12.
40. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90:5747-53.

41. Guilmette J, Nosé V. Hereditary and familial thyroid tumours. *Histopathology*. 2018;72:70-81.
42. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996: an American college of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. *Cancer*. 2000;89:202-17.
43. Kaliszewski K, Diakowska D, Wojtczak B, Migoń J, Kasprzyk A, Rudnicki J. The occurrence of and predictive factors for multifocality and bilaterality in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98.
44. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA oncology*. 2016;2:1023-9.
45. Thompson LD, Poller DN, Kakudo K, Burchette R, Nikiforov YE, Seethala RR. An international interobserver variability reporting of the nuclear scoring criteria to diagnose noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a validation study. *Endocrine Pathology*. 2018;29:242-9.
46. Rosai J, Carcangiu ML, RA. D. *Tumors of the Thyroid Gland*. 3rd ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992.
47. Chan JK, Saw D. The Grooved Nucleus A Useful Diagnostic Criterion of Papillary Carcinoma of the Thyroid. *The American journal of surgical pathology*. 1986;10:672-9.
48. Albores-Saavedra J, Altamirano-Dimas M, Alcorta-Anguizola B, Smith M. Fine structure of human papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1971;28:763-74.
49. Chan J. Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants. *Histology histopathology*. 1990;5:241.
50. Hapke MR, Dehner LP. The optically clear nucleus. A reliable sign of papillary carcinoma of the thyroid? *The American journal of surgical pathology*. 1979;3:31-8.



51. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA oncology*. 2016;2:1023-9.
52. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985;55:805-28.
53. Johannessen J, Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. 1980;43:287-96.
54. Fiorella RM, Isley W, Miller LK, Kragel PJ. Multinodular goiter of the thyroid mimicking malignancy: diagnostic pitfalls in fine-needle aspiration biopsy. *Diagnostic cytopathology*. 1993;9:351-7.
55. Lee T-K, Myers RT, Marshall RB, Bond MG, Kardon B. The significance of mitotic rate: a retrospective study of 127 thyroid carcinomas. *Human pathology*. 1985;16:1042-6.
56. Park SH, Suh EH, Chi JG. A histopathologic study on 1,095 surgically resected thyroid specimens. *Japanese journal of clinical oncology*. 1988;18:297-302.
57. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
58. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:2406-12.
59. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer*. 1992;70:1585-90.
60. Lida F, Yonekura M, Miyakawa M. Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer*. 1969;24:764-71.

61. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2005;241:640.
62. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Modern pathology*. 2011;24:1545-52.
63. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: an unusually high prevalence of ras mutations. *American journal of clinical pathology*. 2003;120:71-7.
64. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head Neck Surgery*. 2000;126:309-12.
65. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001;86:1447-63.
66. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *The American journal of medicine*. 1994;97:418-28.
67. Carcangiu M, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathology annual*. 1985;20:1-44.
68. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1997;80:2268-72.
69. Hoie J, Stenwig A, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer*. 1988;61:1-6.
70. Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *The American journal of surgical pathology*. 1977;1:123-30.

71. Dizbay Sak S. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor. *Turkish Journal of Pathology*. 2015;31.
72. Pusztaszeri M, Auger M. Update on the cytologic features of papillary thyroid carcinoma variants. *Diagnostic cytopathology*. 2017;45:714-30.
73. Takada N, Hirokawa M, Ito M, Ito A, Suzuki A, Higuchi M, et al. Papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis: a clinical, pathological, and immunohistochemical study of 14 cases. *Endocrine journal*. 2017;64:1017-23.
74. Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, Materazzi G, Berti P, Minuto M, et al. Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly expressed in encapsulated type; comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Human pathology*. 2007;38:1482-8.
75. Saad A, Biddinger P, Lloyd R, Nikiforov Y, editors. Thyroid tissue within cervical lymph nodes: Benign thyroid inclusions or metastasis from occult thyroid cancer? *Laboratory Investigation*; 2005: Nature publishing group 345 park ave south, New York, NY 10010-1707 USA.
76. Perretti M, Dalli J. Exploiting the Annexin A1 pathway for the development of novel anti-inflammatory therapeutics. *British journal of pharmacology*. 2009;158:936-46.
77. Petrella A, Festa M, Ercolino S, Zerilli M, Stassi G, Solito E, et al. Annexin-1 downregulation in thyroid cancer correlates to the degree of tumour differentiation. *Cancer biology therapy*. 2006;5:643-7.
78. Gerke V, SE M. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev*. 2002;82:331-71.
79. Rand J. The annexinopathies: A new category of diseases. *Biochem Biophys Acta* 2000;1948:169-73.
80. Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, et al. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. 2000;24:227-35.

81. Xin W, Rhodes DR, Ingold C, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Dysregulation of the annexin family protein family is associated with prostate cancer progression. *The American journal of pathology*. 2003;162:255-61.
82. Wu W, Tang X, Hu W, Lotan R, Hong WK, Mao L. Identification and validation of metastasis-associated proteins in head and neck cancer cell lines by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry. *Clinical experimental metastasis*. 2002;19:319-26.
83. Biaoxue R, Xiguang C, Shuanying Y. Annexin A1 in malignant tumors: current opinions and controversies. *The International Journal of Biological Markers*. 2014;29:e8-e20.
84. Lim LH, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule. *The FASEB Journal*. 2007;21:968-75.
85. Falini B, Tiacci E, Liso A, Basso K, Sabbatini E, Pacini R, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). *The Lancet*. 2004;363:1869-71.
86. Wenqi D, Li W, Shanshan C, Bei C, Yafei Z, Feihu B, et al. EpCAM is overexpressed in gastric cancer and its downregulation suppresses proliferation of gastric cancer. *Journal of cancer research clinical oncology*. 2009;135:1277-85.
87. Cubas R, Li M, Chen C, Yao Q. Trop2: a possible therapeutic target for late stage epithelial carcinomas. *Biochimica et Biophysica Acta -Reviews on Cancer*. 2009;1796:309-14.
88. Lipinski M, Parks DR, Rouse RV, Herzenberg LA. Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78:5147-50.
89. Liu H, Shi J, Lin F. The potential diagnostic utility of TROP-2 in thyroid neoplasms. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology*. 2017;25:525.
90. Simms A, Jacob RP, Cohen C, Siddiqui MT. TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma: Potential Diagnostic Utility. *Diagnostic cytopathology*. 2016;44:26-31.

91. Lin JC, Wu YY, Wu JY, Lin TC, Wu CT, Chang YL, et al. TROP2 is epigenetically inactivated and modulates IGF-1R signalling in lung adenocarcinoma. *EMBO molecular medicine*. 2012;4:472-85.
92. Rapani E, Sacchetti A, Corda D, Alberti S. Human Trop-2 is a tumor-associated calcium signal transducer. *International journal of cancer*. 1998;76:671-6.
93. Sukhthankar M, Alberti S, Baek SJ. (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) post-transcriptionally and post-translationally suppresses the cell proliferative protein TROP2 in human colorectal cancer cells. *Anticancer research*. 2010;30:2497-503.
94. Mühlmann G, Spizzo G, Gostner J, Zitt M, Maier H, Moser P, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2009;62:152-8.
95. Fong D, Moser P, Krammel C, Gostner J, Margreiter R, Mitterer M, et al. High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2008;99:1290-5.
96. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, Gastl G, Moser P, Krammel C, et al. TROP2: a novel prognostic marker in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Modern pathology*. 2008;21:186-91.
97. Pak MG, Shin DH, Lee CH, Lee MK. Significance of EpCAM and TROP2 expression in non-small cell lung cancer. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:53.
98. Alberti S, Miotti S, Stella M, Klein CE, Fornaro M, Menard S, et al. Biochemical characterization of Trop-2, a cell surface molecule expressed by human carcinomas: formal proof that the monoclonal antibodies T16 and MOv-16 recognize Trop-2. *Hybridoma*. 1992;11:539-45.
99. Cho U, Mete O, Kim M-H, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Modern pathology*. 2017;30:810-25.



100. Rossi ED, Faquin WC, Baloch Z, Fadda G, Thompson L, Larocca LM, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): update and diagnostic considerations—a review. *Endocrine Pathology*. 2019;30:155-62.
101. Tuttle R, Morris L, Haugen B, Amin M, Edge S, Greene F. *AJCC cancer staging manual*. 2017;8:438-51.
102. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:373-80.
103. Wang X, Tan J, Zheng W, Li N. A retrospective study of the clinical features in papillary thyroid microcarcinoma depending on age. *Nuclear medicine communications*. 2018;39:713.
104. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20:525-31.
105. James BC, Mitchell JM, Jeon HD, Vasilottos N, Grogan RH, Aschebrook-Kilfoy B. An update in international trends in incidence rates of thyroid cancer, 1973–2007. *Cancer Causes Control*. 2018;29:465-73.
106. Ding J, Wu W, Fang J, Zhao J, Jiang L. Male sex is associated with aggressive behaviour and poor prognosis in Chinese papillary thyroid carcinoma. *Scientific Reports*. 2020;10:1-8.
107. Lee YH, Lee YM, Sung TY, Yoon JH, Song DE, Kim TY, et al. Is male gender a prognostic factor for papillary thyroid microcarcinoma? *Annals of surgical oncology*. 2017;24:1958-64.
108. Higashino M, Ayani Y, Terada T, Kurisu Y, Hirose Y, Kawata R. Clinical features of poorly differentiated thyroid papillary carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46:437-42.
109. Yorke E, Melck A, Wiseman SM. Impact of sex on the clinicopathological characteristics and prognosis of papillary thyroid cancer. *Canadian Journal of Surgery*. 2016;59:287.

110. Shin C-H, Roh J-L, Song DE, Cho K-J, Choi S-H, Nam SY, et al. Prognostic value of tumor size and minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2020.
111. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, et al. The prognostic impact of tumor size in papillary thyroid carcinoma is modified by age. *Thyroid*. 2018;28:991-6.
112. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, et al. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocrine journal*. 2012;1203050684-.
113. Ito Y, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, et al. Tumor size is the strongest predictor of microscopic lymph node metastasis and lymph node recurrence of N0 papillary thyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2012;60:113-7.
114. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery*. 2013;37:376-84.
115. Qu N, Zhang L, Wu W-I, Ji Q-h, Lu Z-w, Zhu Y-x, et al. Bilaterality weighs more than unilateral multifocality in predicting prognosis in papillary thyroid cancer. *Tumor Biology*. 2016;37:8783-9.
116. Wang W, Su X, He K, Wang Y, Wang H, Wang H, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal papillary thyroid cancer: an updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer*. 2016;122:198-206.
117. Erkilic S, Celenk F, Bozdog Z. Association between Tumor Size and Bilateral Involvement in Papillary Thyroid Carcinoma. *J Thyroid Res*. 2016.
118. Russell WO, Ibanez ML, Clark RL, White EC. Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination, and clinicopathological study based upon whole organ sections of 80 glands. *Cancer*. 1963;16:1425-60.
119. Rundle F, Bassar A. Stump recurrence and total thyroidectomy in papillary thyroid cancer. *Cancer*. 1956;9:692-7.

120. Jang H-L, Tai-Jeon Kim J-HS, Kim CJKJCLS. Analysis of Differential BRAF V600E Mutational Status in Papillary Thyroid Carcinoma. 2012;44:75-80.
121. Giannini R, Ugolini C, Lupi C, Proietti A, Elisei R, Salvatore G, et al. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2007;92:3511-6.
122. Lu Z, Sheng J, Zhang Y, Deng J, Li Y, Lu A, et al. Clonality analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma by using genetic profiles. *The Journal of pathology*. 2016;239:72-83.
123. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clinic Quarterly*. 1976;43:207-16.
124. Qiu B, Zhao B, Wang T, Yin DJZyxzz. Clinicopathologic implications of multifocal papillary thyroid carcinoma on poor prognostic outcomes: a propensity score matching analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99:2332-6.
125. Carcangiu M. Diagnosis and prognostic factors in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathologica*. 2003;95:271-3.
126. Feng J-W, Qu Z, Qin A-C, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46:1820-8.
127. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, Ke J, Zhihui L, Rixiang G, et al. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Medicine*. 2018;97.
128. Lin J-D, Chao T-C, Hsueh C, Kuo S-F. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2009;16:2609-16.
129. Polat SB, Cakir B, Evranos B, Baser H, Cuhaci N, Aydin C, et al. Preoperative predictors and prognosis of bilateral multifocal papillary thyroid carcinomas. *Surgical oncology*. 2019;28:145-9.
130. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *The American Surgeon*. 2005;71:874-8.

131. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, Campanella S, Calamia S, Laise I, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. *BMC endocrine disorders*. 2019;19:1-6.
132. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis-an independent risk factor for papillary carcinoma. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2018;84:729-35.
133. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, Mokánszki A, Győry F, Nagy E, et al. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyreoiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis. *Pathology Oncology Research*. 2019;25:1191-7.
134. Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, Kassi G, Zapanti E, Prokopiou M, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. *Head Neck*. 2014;36:531-5.
135. Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygılı F, Yilmaz C, et al. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine*. 2009;36:486-90.
136. Nam HY, Lee H, Park G. Impact of co-existent thyroiditis on clinical outcome in papillary thyroid carcinoma with high preoperative serum antithyroglobulin antibody: a retrospective cohort study. *Clinical Otolaryngology*. 2016;41:358-64.
137. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2017;37:393.
138. Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo MG, Gambardella C, Bellevicine C, Grasso M, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2017;24:485-93.
139. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*. 1999;126:1070-7.
140. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri M, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic

thyroiditis: does it modify the prognosis of cancer? *Minerva endocrinologica*. 2008;33:1.

141. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World journal of surgery*. 2001;25:632-7.

142. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1995;80:3421-4.

143. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, et al. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001;86:1346-54.

144. Riemann B, Krämer J, Schmid K, Dralle H, Dietlein M, Schicha H, et al. Risk stratification of patients with locally aggressive differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin*. 2010;49:79-84.

145. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2011;150:1242-9.

146. Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, Salmela P, Blanco G. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer*. 2004;11:571-9.

147. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World journal of surgery*. 2006;30:780-6.

148. Radow sky JS, Howard RS, Burch HB, Stojadinovic A. Impact of degree of extrathyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome. *Thyroid*. 2014;24:241-4.

149. Baek S-K, Jung K-Y, Kang S-M, Kwon S-Y, Woo J-S, Cho S-H, et al. Clinical risk factors associated with cervical lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma. 2010;20:147-52.



150. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, Miya A, Shimizu K, Miyauchi A. Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size. *World journal of surgery*. 2010;34:3007-14.
151. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 2002;131:249-56.
152. Wada N, Suganuma N, Nakayama H, Masudo K, Rino Y, Masuda M, et al. Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbeck's archives of surgery*. 2007;392:417-22.
153. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong S-j, Turbat-Herrera E, Urist M, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *The American Journal of Surgery*. 1992;164:578-81.
154. Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Archives of Otolaryngology–Head Neck Surgery*. 2002;128:825-8.
155. Mansour J, Sagiv D, Alon E, Talmi Y. Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Laryngology Otology*. 2018;132:8-13.
156. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *The American journal of medicine*. 1981;70:511-8.
157. Maksimovic S, Jakovljevic B, Gojkovic Z. Lymph node metastases papillary thyroid carcinoma and their importance in recurrence of disease. *Medical Archives*. 2018;72:108.
158. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;83:2638-48.

159. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144:1070-8.
160. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World journal of surgery*. 1994;18:559-67.
161. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *The American Surgeon*. 2005;71:731-4.
162. Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, Katabi N, Fu W, Shaha A, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension. *Thyroid*. 2012;22:575-84.
163. National Cancer Institute. Thyroid cancer treatment (PDQ). Updated July 11, 2014.  
<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/thyroid/HealthProfessional>. Accessed January 12, 2015.
164. Nikiforov YE, Yip L, Nikiforova MN. New strategies in diagnosing cancer in thyroid nodules: impact of molecular markers. *Clinical Cancer Research*. 2013;19:2283-8.
165. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, Education M. Current medical diagnosis & treatment 2010: McGraw-Hill Medical New York;; 2010.
166. Yan H, Zhou X, Jin H, Li X, Zheng M, Ming X, et al. A study on central lymph node metastasis in 543 cN0 papillary thyroid carcinoma patients. *International journal of endocrinology*. 2016.
167. Ahn BH, Kim JR, Jeong HC, Lee JS, Chang ES, Kim YH. Predictive factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgical treatment research*. 2015;88:63.
168. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer*. 2019;19:1-10.

169. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*. 2008;144:980-8.
170. Mihailovic JM, Stefanovic LJ, Malesevic MD, Erak MD, Tesanovic DD. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nuclear medicine communications*. 2009;30:558-64.
171. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, Kwon H, Lee Y-M, Sung T-Y, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid*. 2016;26:161-8.
172. Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, McMullen T. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery*. 2020;167:46-55.
173. Nath MC, Erickson LA, Jaiap. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma: hobnail, tall cell, columnar, and solid. 2018;25:172-9.
174. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2013;25:33-8.
175. Wong KS, Higgins SE, Marqusee E, Nehs MA, Angell T, Barletta JA. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: impact of change in WHO definition and molecular analysis. *Endocrine Pathology*. 2019;30:43-8.
176. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. *Oncotarget*. 2016;7:40792.
177. Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, Lustgarten M, Vermeer M, Goldstein DP, et al. Papillary thyroid cancers with focal tall cell change are as aggressive as tall cell variants and should not be considered as low-risk disease. *Annals of surgical oncology*. 2019;26:2533-9.
178. Beninato T, Scognamiglio T, Kleiman DA, Uccelli A, Vaca D, Fahey III TJ, et al. Ten percent tall cells confer the aggressive features of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2013;154:1331-6.

179. Liu X, Yang M, Guo Y, Lu XJJoMS. Annexin A10 is a novel prognostic biomarker of papillary thyroid cancer. 2021;190:59-65.
180. Martínez-Aguilar J, Clifton-Bligh R, Molloy MP. A multiplexed, targeted mass spectrometry assay of the S100 protein family uncovers the isoform-specific expression in thyroid tumours. BMC Cancer. 2015;15:1-14.
181. Ciregia F, Giusti L, Molinaro A, Niccolai F, Agretti P, Rago T, et al. Presence in the pre-surgical fine-needle aspiration of potential thyroid biomarkers previously identified in the post-surgical one. PLoS One. 2013;8:e72911.
182. Ciregia F, Giusti L, Molinaro A, Niccolai F, Mazzoni MR, Rago T, et al. Proteomic analysis of fine-needle aspiration in differential diagnosis of thyroid nodules. Translational Research. 2016;176:81-94.
183. de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA. Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. Diagnostic pathology. 2012;7:1-10.
184. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, et al. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. Endocrine Pathology. 2006;17:213-23.
185. Rossi ED, Straccia P, Palumbo M, Stigliano E, Revelli L, Lombardi CP, et al. Diagnostic and prognostic role of HBME-1, galectin-3, and  $\beta$ -catenin in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology. 2013;21:237-41.
186. Murtezaoglu AR, Gucer H. Diagnostic value of TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma and comparison with HBME-1, galectin-3 and cytokeratin 19. Polish Journal of Pathology. 2017;68:1.
187. Yang X, Hu Y, Shi H, Zhang C, Wang Z, Liu X, et al. The diagnostic value of TROP-2, SLP-2 and CD56 expression in papillary thyroid carcinoma. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275:2127-34.
188. Liu H, Shi J, Lin FJAI, Morphology M. The potential diagnostic utility of TROP-2 in thyroid neoplasms. 2017;25:525.

189. Guan H, Guo Z, Liang W, Li H, Wei G, Xu L, et al. Trop2 enhances invasion of thyroid cancer by inducing MMP2 through ERK and JNK pathways. *BMC Cancer*. 2017;17:1-10.
190. Xing M. BRAF V600E mutation and papillary thyroid cancer. *JAMA Oncol*. 2013;310:534-5.
191. Cubas R, Zhang S, Li M, Chen C, Yao Q. Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway. *Molecular cancer*. 2010;9:1-13.
192. Bychkov A, Sampatanukul P, Shuangshoti S, Keelawat S. TROP-2 immunohistochemistry: a highly accurate method in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Pathology*. 2016;48:425-33.
193. Jin M, Song DE, Ahn J, Song E, Lee Y-M, Sung T-Y, et al. Genetic Profiles of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancers*. 2021;13:892.