



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**STANDART VE AGRESİF SEYİRLİ DİFERANSİYE TİROİD
KANSERLERİNDE BRAF V600E VE TERT MUTASYON
ANALİZLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nigar GASIMOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Mehmet KARABULUT

**STANDART VE AGRESİF SEYİRLİ DİFERANSİYE TİROİD
KANSERLERİNDE BRAF V600E VE TERT MUTASYON
ANALİZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nigar GASIMOVA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Cem DURAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2021

TEŞEKKÜR

Kliniğimizin idari ve eğitim sorumlusu, asistanlık sürecimde desteğini her daim hissettiğim, yol gösteren, motive eden ve cerrahi bakış açısı kazandıran değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Karabulut'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin başlangıç safhasında hekimlik hayatıma yaptığı katkıları ile her zaman saygı ile anacağım değerli hocam Prof. Dr. Halil Alış'a teşekkürlerimi iletirim.

İhtisas süresince birlikte çalıştığım, birçok konuda beni destekleyen, katkıda bulunan, bilgi birikiminden yararlandığım, tezimi hazırlarken hatalarımı düzelten, yol gösteren ve motive eden değerli hocam Doç. Dr. Ahmet Cem DURAL'a teşekkürlerimi iletirim.

Hekimlik hayatıma yaptığı eşsiz katkıları ve desteğinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Emin Güneş'e teşekkürlerimi iletirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım, abi ve ablalarıma Op. Dr. Deniz Güzey, Prof. Dr. Selin Kapan, Prof. Dr. Murat Gönenç, Doç. Dr. Ali Kocataş, Doç. Dr. M. Abdussamet Bozkurt, Doç. Dr. Cevher Akarsu, Doç. Dr. Osman Köneş, Doç. Dr. Nuri Alper Şahbaz, Doç. Dr. Sinan Binboğa, Op. Dr. Fahri Gökçal, Op. Dr. Alpen Yahya Gümüšoğlu, Op. Dr. Hamit Ahmet Kabuli, Op. Dr. Hüsnü Aydın, Op. Dr. Rumeysa İlbar Tartar'a, üzerimdeki emekleri, bilgi, beceri ve tecrübe paylaşımları için abilerim Doç. Dr. Turgut Dönmez, Doç. Dr. Hakan Seyit, Doç. Dr. Eyüp Gemici, Op. Dr. Ahmet Sürek, Op. Dr. Sina Ferahman, Op. Dr. Cengiz Han Şan Özdemir, Op. Dr. Serhan Yılmaz, ve Op. Dr. M. Arif Karakaya'ya teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım her birinden çok şey öğrendiğim, üzerimde emeği ve hakkı olan tez sürecimde de her daim yanımda olan tüm kıdemlilerim ve tüm asistan arkadaşlarıma, ayrıca bu zorlu süreçte beraber olduğum eş kıdemlerim Dr. Sezer Bulut ve Dr. Yasir Musa Kesgin'e, iyiki tanışmışız dediğim değerli arkadaşım Nazlıhan Sağlam'a özel olarak şükranlarımı sunarım. Birlikte çalıştığım tüm klinik personeli ve hemşirelerine, ameliyathane hemşireleri ve personellerine, endoskopi ünitesi hemşireleri ve personellerine müteşekkirim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, her adımımı destekleyen kıymetli Annem ve Babama, sevgili kardeşime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nigar GASIMOVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 GİRİŞ	1
1.2 AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TARİHÇE	3
2.2 TİROİD BEZİ VE BOYUN BÖLGESİ.....	4
2.2.1 Tiroid Bezi Anatomisi.....	4
2.2.1.1Tiroid Bezi arter,ven ve sınırları	5
2.2.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi.....	8
2.3 BOYUN ANATOMİSİ.....	10
2.4 TİROİD KANSERİ	12
2.4.1 Epidemiyoloji ve Sınıflama.....	12
2.4.1.1 Papiller tiroid karsinomu	13
2.4.1.2 Folliküler tiroid kanseri.....	16
2.4.1.3 Medüller tiroid kanseri.....	17
2.4.1.4 Anaplastik tiroid kanseri	18
2.5 TİROİD KANSERİNDE MOLEKÜLER ETYOLOJİK	
BELİRTEÇLER.....	19
2.5.1 BRAF Mutasyonu	20
2.5.2 TERT Mutasyonu.....	21
2.6 DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN	
HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARI.....	23

2.6.1 MAP kinaz yolağı	23
2.6.2 PI3K/Akt yolağı	24
2.6.3 PTEN Yolağı.....	25
2.6.4 mTOR Yolağı.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 HASTA SEÇİMİ	28
3.2 ETİK STANDARTLAR	30
3.3 İMMÜNİSTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR.....	30
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ.....	59
8. KAYNAKLAR.....	60

KISALTMALAR

Anti Tg	: Anti Tiroglobulin
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LLND	: Lateral lenf nodu diseksiyonu
MNG	: Multinodüler guatr
MTK	: Medüller tiroid karsinomu
ÖBA	: Önemi belirsiz atipi
ÖBFL	: Önemi belirsiz foliküler lezyon
RLS	: Rekürren laringeal sinir
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
TFT	: Tiroid fonksiyon testi
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT	: Total tiroidektomi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetraiyodotironin (tiroksin)
SLND	: Santral lenf nodu diseksiyonu
SLSSED	: Süperior laringeal sinir eksternal dalı
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten
PI3K	: Phosphoinositide-3(OH) kinase
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
Kras	: Kirsten rat sarcoma
H-Ras	: Harvey rat sarcoma
N-Ras	: Neuroblastoma viral RAS oncogene
PTK	: Papiller tiroid kanseri
FTK	: Folliküler tiroid kanseri
PIP3	: Fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfat
PIP2	: Fosfatidil inositol 4,5 bifosfat
Akt	: V-akt murine thymoma viral oncogene
BRAF	: V-Raf murin sarkom viral onkogen homolog B
TERT	: Telomeraz ters transkriptaz

NTRK1	: Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz 1
ARAF	: Serin/treonin-protein kinaz A-Raf
CRAF	: Hücresel Raf geni
FMTK	: Familyal medüller tiroid kanseri
MEK	: Multidisipliner endokrin konseyi
PMK	: Papiller mikrokarsinom
İHK	: İmmünohistokimya
RAİ	: Radyoaktif iyot
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
KT	: Kalsitonin
AJCC	: American Joint Committee on Cancer

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1** Tiroid kanser sınıflaması
- Tablo 2** MEN 2 sendromları ve bileşenlerinin görülme sıklığı
- Tablo 3** Hastaların demografik ve klinik özellikleri
- Tablo 4** Hastaların Histopatolojik Bulguları
- Tablo 5** Hastaların Postoperatif Klinik Bulguları
- Tablo 6** Gruplara Göre Preoperatif Verilerin Değerlendirilmesi
- Tablo 7** Gruplara Göre Postoperatif Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi
- Tablo 8** BRAF ve TERT mutasyonları için immünohistokimya boyanma sonuçları
- Tablo 9** Gruplara Göre Post Operatif Takiplerin Değerlendirilmesi
- Tablo 10** BRAF Mutasyonu Pozitiflik Saptanmasına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi
- Tablo 11** BRAF Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi
- Tablo 12** TERT Mutasyonu Pozitiflik Saptanmasına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi
- Tablo 13** TERT Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi
- Tablo 14** BRAF + TERT Mutasyon Birlikteliğinin Görülme sıklığına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi
- Tablo 15** BRAF Mutasyonu Pozitifliği ile Tümör Boyut İlişkisi
- Tablo 16** BRAF Mutasyonu Skorlamasına Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 17 TERT Mutasyonu Pozitifliği ile Tümör Boyut İlişkisi

Tablo 18 TERT Mutasyonu Skorlamasına Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 19 BRAF + TERT Mutasyon birlikteliğine Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 20 BRAF Mutasyonu Pozitifliği ile Multifokalite İlişkisi

Tablo 21 BRAF Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 22 TERT Mutasyonu Pozitifliği ile Multifokalite İlişkisi

Tablo 23 TERT Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 24 BRAF + TERT Mutasyonunun Birlikte Görüldüğü Olgulara Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 25 BRAF Mutasyonu İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

Tablo 26 TERT Mutasyonu İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

Tablo 27 BRAF + TERT Mutasyonu Birlikteliği İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

Tablo 28. BRAF Mutasyonu ile Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 29. TERT Mutasyonu Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 30. BRAF + TERT Mutasyonunun Birlikte Görüldüğü Olgulara Göre Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 31. BRAF Mutasyonuna Göre Nüks Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 32. TERT Mutasyonuna Göre Nüks Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 34. BRAF Mutasyonuna Göre Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 35. TERT Mutasyonuna Göre Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 36. BRAF + TERT Mutasyon Birlikteliğinin Görüldüğü Olgularda Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1** Kadınlarda kanser dağılım insidansı
- Resim 2** Tiroid bezi anatomisi
- Resim 3** Tiroid bezinin damar ve sinir anatomisi
- Resim 4** Tiroid bezi follikül hücresi şematik görünüm
- Resim 5** Boyun kompartmanları
- Resim 6** Tiroid kanserinde hücre içi sinyal yolları
- Resim 7** DTK risk faktörleri
- Resim 8** BRAF geni
- Resim 9** PI3K/Akt yolağı
- Resim 10** mTOR yolağı
- Resim 11** BRAF V600E negatif
- Resim 12** BRAF V600E 1+ immünekspresyon
- Resim 13** BRAF V600E 2+ immünekspresyon
- Resim 14** BRAF V600E 3+ immünekspresyon
- Resim 15** h-TERT negatif
- Resim 16** h-TERT 1+ sitoplazmikimmün reaktivite
- Resim 17** h-TERT 2 + sitoplazmikimmün reaktivite
- Resim 18** h-TERT 3+ sitoplazmikimmün reaktivite

ÖZET

Giriş ve Amaç

Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK) endokrin bez maligniteleri içinde en sık görülen kanser olup, son iki dekada tüm dünyada genç ve kadın popülasyonda sıklığı en fazla artan kanser türlerindedir. Yakın geçmişte, çeşitli genetik belirteçlerin DTK gelişimi ve seyrinde etkili olduğu ortaya konulmuş olup, bu genetik belirteçlerin bir kısmı bazı ülkelerde belirli durumlar için rutin kullanıma girmiştir.

Genetik mutasyonlar içinde tanımlanan V-Raf murin sarkom viral onkogen homolog B (BRAF) ve Telomeraz ters transkriptaz (TERT) promote mutasyonu DTK için risk faktörü olup, bilinen lokal ileri tümör ve metastatik hastalık varlığında ekspresyon düzeylerinin daha fazla olduğu çeşitli toplumlarda yürütülmüş çalışmalar ile ortaya konulmuş, ancak ırklar ve ülkeler arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Amerikan Tiroid Derneği kılavuzunun son versiyonunda mutasyonlar risk faktörü tanımlanıp kategorize edilmiş, BRAF ve TERT mutasyonu birlikteliği yüksek riskli grup içinde tanımlanmıştır. Bu iki mutasyonun DTK ile ilişkisi ile ilgili ülkemizde erişkin hastalarda yapılmış karşılaştırmalı bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda DTK, BRAF ve TERT mutasyon birlikteliğinin tümörün klinik seyrine ve agresif yayılımına olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM, Genel Cerrahi Kliniği'nde DTK tanısı konularak ameliyat edilmiş hastaların patoloji piyesleri retrospektif olarak değerlendirildi. Eylül 2011- Nisan 2020 tarihlerini kapsayacak şekilde 18-84 yaş aralığında olan 137 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar agresif seyirli DTK (Grup 1), standart seyirli DTK (Grup 2) ve selim olgular (Grup 3 / Kontrol) olarak gruplandırıldı. Hastalara ait parafin bloklar Patoloji Kliniği tarafından yeniden değerlendirildi, temin edilen immünohistokimyasal kitler ile BRAF (V600E) onkogen ve TERT promoter mutasyon analizleri ve ekspresyonları incelenerek, üç grup arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular

Üç gruba ait demografik veriler ve tümör yerleşimi homojen olup, yapılan inceleme sonucunda Grup 1'de preoperatif TSH değerinin, tümör boyutunun, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,018$; sırası ile). Multifokalite ve Skip metastaz oranı da Grup 1'de daha yüksek bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,014$; sırası ile). BRAF mutasyonu Grup 1'de anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0,001$), TERT mutasyonu ve BRAF+TERT birlikteliği Grup 1 ve 2'de benzerdi ($p=0,054$ ve $p=0,213$; sırası ile). Tümör boyutu ile BRAF, TERT ve TERT+BRAF mutasyon pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$, $p=0,041$ ve $p=0,001$; sırası ile). Buna karşın yaş, cinsiyet, multifokalite, lokal prognostik faktörler olan tümör kapsül invazyonu, LVI ve PNI ile metastaz durumu, nüks gelişimi ve mortalitenin BRAF, TERT ve TERT+BRAF mutasyon birlikteliği ile ilişkisi görülmedi. Farklı olarak, ekstratiroidal yayılım BRAF pozitif olgularda anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p=0,029$) TERT ve BRAF+TERT mutasyon birlikteliği ile ilişkili bulunmadı.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda BRAF, TERT ve her iki mutasyonun pozitifliği ile büyük tümör boyutunun ilişkili olduğu, BRAF pozitifliğinde ekstratiroidal yayılımın daha fazla olduğu ancak metastaz, nüks ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Sonuç olarak bu mutasyonların varlığının klinik seyri tam olarak yansıtmaması güncel literatürdeki toplumsal ve ırksal farklılıkları destekler nitelikte olup, uluslararası kılavuzlarda belirtilen prognostik faktörler içinde en yeni grup olan genetik mutasyon belirteçlerinin ülkemizde rutin kullanıma girmeden önce klinik yarar açısından daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, Agresif seyirli papiller tiroid kanseri, TERT mutasyonu, BRAF V600E mutasyonu

ABSTRACT

Introduction

Differentiated Thyroid Cancer (DTC) is the most frequent type of endocrine cancer and in the last two decades, its frequency has increased the most especially in the young and female population worldwide. The increase in access to hospitals and diagnostic equipment in Turkey, as in the rest of the world, is a useful factor in diagnosing more patients. Since the country is an endemic region in terms of thyroid diseases, the increase in this type of cancer is significant. In recent years, it has been revealed that various genetic markers are effective in the development and course of thyroid cancer, and some of these genetic markers are now conventionally used in some countries.

Among the genetic mutations, the coexistence of V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF V600E) and Telomerase reverse transcriptase (TERT) mutation has been a risk factor for differentiated thyroid cancers (DTC). Moreover, it has been manifested in various societies that expression levels are higher in the presence of known locally advanced tumours and metastatic disease. However, there are different outcomes between races and countries. There is no comparative study conducted for adult patients in our country regarding the relationship between BRAF V600E and TERT mutations with DTC. In our study, we aimed to evaluate the potential effects of DTK, BRAF V600E oncogene and TERT promoter mutation association on the clinical course and aggressive spread of the tumour.

Material and Methods

The pathology specimens of the patients who were diagnosed with DTC at the Health Sciences University, Faculty of Medicine, Bakırköy Dr Sadi Konuk SUAM, General Surgery Department were evaluated retrospectively. A total of 137 patients aged between 18-80 years, who had surgery between September 2011 and April 2020, were included in this study. Patients with missing clinical, radiological and/or pathological data were excluded from the study. The patients were grouped as DTC

with the aggressive course (Group 1), DTC with the standard course (Group 2) and the benign cases (Group 3/Control). Patients' pathology specimens were re-evaluated by the Pathology Department. BRAF V600E oncogene and TERT promoter mutation analysis and its expressions were analyzed with the supplied immunohistochemical kits and a comparison was made between the three groups.

Findings

Demographic data and tumour site of the three groups were homogeneous, and as a result of the examination, preoperative TSH value, tumour size, lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI) rates were found to be significantly higher in Group 1 ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ and $p=0.018$, respectively). Multifocality and skip metastasis rates were also higher in Group 1 ($p=0.001$ and $p=0.014$, respectively). While BRAF mutation was significantly higher in Group 1 ($p=0.001$), TERT mutation and BRAF+TERT coexistence were similar in Groups 1 and 2 ($p=0.054$ and $p=0.213$; respectively). The tumour size and BRAF, TERT and TERT+BRAF mutation positivity were found to be statistically significant ($p=0.001$, $p=0.041$ and $p=0.001$, respectively). In addition, age, gender, multifocality, tumour capsule invasion, which are local prognostic factors, metastasis status with LVI and PNI, recurrence and mortality were not associated with BRAF, TERT and TERT+BRAF mutation coexistence. Unusually, the extrathyroidal spread was found to be significantly higher in BRAF-positive cases ($p=0.029$), while TERT and BRAF+TERT were not associated with mutation coexistence.

Result

As a result of our study, it was determined that the positivity of BRAF, TERT and both mutations was associated with large tumour size, the extrathyroidal spread was higher in BRAF positivity, but there was no statistically significant difference in metastasis, recurrence and survival. In conclusion, the fact that the presence of these mutations does not fully reflect the clinical course supports the social and racial differences in the present literature, and genetic mutation markers, which are the newest group of prognostic factors specified in international guidelines, should be

evaluated with more comprehensive studies in terms of clinical benefit before they are routinely used in our country.

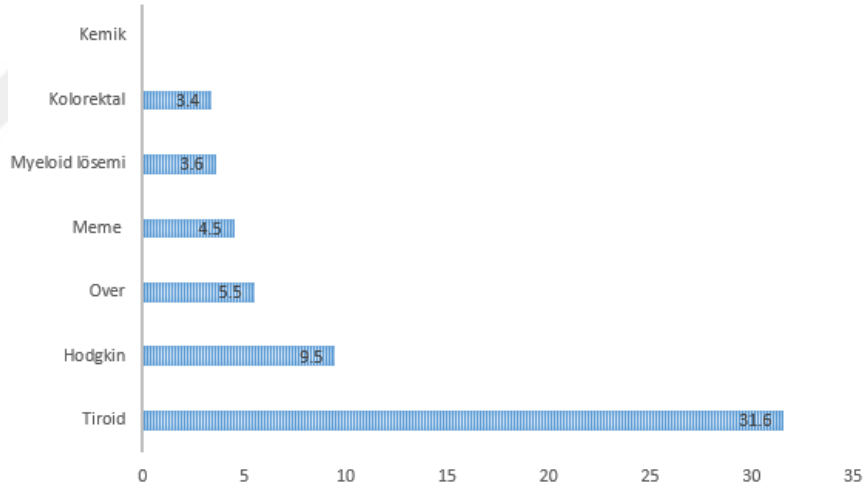
Keywords: Papillary thyroid cancer, Aggressive papillary thyroid cancer, TERT mutation, BRAF V600E mutation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 GİRİŞ

Tiroid kanseri endokrin kanserlerin en sık görülen tipidir. Tiroid tümörlerinin çoğunluğu tiroid folliküler hücrelerinden köken alır. Son iki dekatta diferansiye tiroid kanseri tüm dünyada aynı zamanda ülkemizde de sıklığı en fazla kanser türü olmakla beraber genç ve kadın popülasyonda daha fazla görülmektedir. Ülkemizin tiroid hastalıkları açısından endemik bir bölge olması sebebiyle de bu kanser türündeki artış önem arz etmektedir (1) (Tablo 1). Kanser saptanmasındaki bu artışa sebep olan başlıca faktörler; Laboratuvar ve tıbbi donanımlardaki teknolojik gelişmeler ile bunlara erişimin artması nedeniyle eski dönemlere kıyasla daha çok sayıdaki hastada bu hastalığın saptanabilmesinden ileri gelmektedir (2).



Resim 1. Kadınlarda kanser dağılım insidansı

(Bu tablo T.C. Sağlık Bakanlığı 2017 Türkiye Kanser İstatistiklerinden alıntılanmıştır)

Tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'i papiller, %10'u folliküler ve %3'ü Hürthle hücreli tümörlerdir (3). Genellikle papiller ve folliküler kanserlerin prognozu benzerdir. Bunun yanı sıra papiller tiroid kanserlerin (PTK) belli sitolojik alt tipleri (tall hücre

varyant, kolumnar hücreli varyant, diffüz sklerozan varyant gibi), folliküler kanserlerin yüksek invazif varyantları daha kötü prognoza sahiptir.

1980’li yılların başında TSH belli merkezlerde yeni yeni ölçülebilmekte iken bugün aile sağlığı merkezlerinde bile rahatlıkla ölçülebilmektedir. Bununla birlikte 1990’lı yılların başından itibaren hayatımıza giren Tüm Genom Projesi tıpta yeni bir çığır açmıştır (4). Eskiden karmaşık laboratuvar işlemleri gerektirmekte olan bir çok genetik belirtece ait hazır kitler laboratuvarında yerini almıştır. Doğal olarak yapılan bilimsel araştırmaların sonucu olarak bu genetik belirteçlerin bir kısmı bugün rutin kullanıma girmiştir.

1.2 AMAÇ

Genetik mutasyonlar içinde V-Raf murin sarkom viral onkogen homolog B (BRAF V600E) ve Telomeraz ters transkriptaz (TERT) mutasyon birlikteliği diferansiye tiroid kanserleri (DTK) için risk faktörü olarak tanımlanmış olup 2015 yılında yayınlanan American Thyroid Association (ATA) Tiroid nodül ve kanserleri ile ilgili kılavuzda risk kategorizasyonunda yerlerini almıştır (5). Bilinen lokal ileri tümör ve metastatik hastalık varlığında ekspresyon düzeylerinin daha fazla olduğu çeşitli toplumlarda ortaya konulmuştur, ancak ırklar ve ülkeler arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır (6,7). Ülkemizde de bu mutasyonlar ile ilgili yapılmış çalışmalarda birbiri ile örtüşmeyen sonuçlar bulunmakta olup, örneklem sayıları veya karşılaştırma/kontrol grupları yeterli değildir (6,7). BRAF V600E ve TERT mutasyonlarının DTK ile ilişkisi ve bu tümörlere yönelik tedavi yöntemleri, son derece güncel literatür konuları olup araştırmalara açık bir alan oluşturmakta olup ülkemizde erişkin hastalarda yapılmış karşılaştırmalı bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda DTK, BRAF V600E onkogen ve TERT promoter mutasyon birlikteliğinin tümörün klinik seyrine ve agresif yayılımına olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Tiroide tekabül eden boyundaki “bezler” binlerce yıldır bilinmesine rağmen, ilk kez karşılaşıldıklarında esas olarak patolojik bir yapı olarak kabul edildi. Tiroid kelimesi, “thyroides” kelimesinden köken alır. Tiroid kelimesi antik yunan dilinde “kalkan” anlamına gelmektedir (8). Tarihte ilk kez tiroid bezi antik romanın en önemli bilim insanlarından biri olan Galen tarafından tarif edilmiştir. Galenden sonra ise ilk kez 1545 yılında AndreasVaselus tarafından tanımlanmıştır. Tiroid cerrahisi uzun yıllardır uygulanmasına rağmen tiroid bezinin anatomisinin tam olarak anlaşılması Rönesans döneminde Leonardo da Vinci'nin anatomi çalışmaları ve çizimleri ile olmuştur. Tiroid bezinin tanımlanması 1. Yüzyılda hem anatomik, hem de fizyolojik anlamda tarif edildi. Leonardo da Vinci tiroidi ilk kez larinksin yanlarında ayrı iki kısımdan oluşmuş şekilde çizmiş ve anatomik bir organ olarak ilk kez resm eden kişi olmuştur. Tarihte kayıtlı ilk guatr eksizyonu ise M.S. 500 yılında Bağdat’ da El-Zehravi (Albucasis) tarafından gerçekleştirilmiştir (9). İlk cerrahi girişim 1170 yılında Roger Frugardi tarafından tanımlanmıştır (10). Eustachius 1563 yılında , tiroidin iki lobunu birbirine bağlayan dokuyu tanımlamak için "isthmus" terimini kullanır. Daha sonrasında tiroid bezinin tanımlanması, daha detaylı öğrenilmesi ile ilgili tarihte bir çok bilim adamları çeşitli araştırmalar yapmıştır. Thomas Wharton 1656 yılında Adenographia adlı eserinde tiroid bezini ilk kez adlandırdı ve daha ayrıntılı olarak tanımladı (8).

Tiroid cerrahisinin daha güvenilir hale gelmesi 1800’lü yılların sonlarına tesadüf etmekte. 1800’lü yılların sonlarına doğru anestezi, antisepsi ve daha da gelişmiş hemostatik aletlerin keşfi ile tiroid cerrahisi güvenli bir hale geldi. Tiroid cerrahisinde anestezi ilk kez 1847 yılında Nikolai Pirogov tarafından kullanıldı. Anestezideki gelişmeleri, 1867 yılında Joseph Lister tarafından ilk adımları atılmaya başlanan antisepsideki gelişmeler izledi. Modern tiroid cerrahisinin kurucuları olarak adlandırılabilen Theodor Kocher ve Albert Theodor Billroth, Lister’in antisepsi

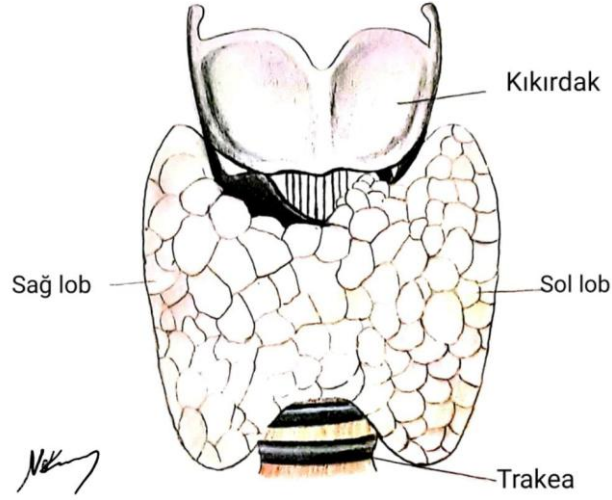
konseptini tiroid cerrahisine uyarladı. Ernst von Bergman 1886 yılında cerrahi aletlerin de sterilize edilmesini önererek modern cerrahi prensiplerin oluşmasını sağladı (10,11).

2.2 TİROİD BEZİ VE BOYUN BÖLGESİ

2.2.1.Tiroid bezi anatomi

Tiroid bezi trakeanın önünde 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yer alır. Ağırlığı ortalama 20 g ağırlığındadır. Tiroid bezi bir istmus ile bağlantısı olan iki lobdan oluşan endokrin bezdir. Tiroid loblarının üzerini örten tabakalar sırasıyla dıştan içe doğru bakıldığında cilt, ciltaltı yağ dokusu, boyun yüzeysel ve derin fasyası, sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kaslar şeklinde görülmektedir. Derin fasyanın devamı olan pretrakeal fasya tiroid bezinin yalancı kapsülünü oluşturur. Tiroid dokusunun fibröz yapıdaki gerçek kapsülü ise tiroid dokusuna sıkıca yapışır. Arka medialde trakea ve özofagus, arka lateralde karotis kılıfı ve içeriği tarafından sınırlanmıştır (12) (Resim 2).

Normal tiroid dokusu histolojik olarak 2 temel hücre tipinden oluşur: Esas veya folliküler hücreler ve Parafolliküler hücreler (C, berrak veya açık hücreler). Folliküler hücreler kolloid follikülleri çevreler, iodini konsantre eder, ve tiroid hormone üretiminde rol alır. Bu hücreler hem iyi diferansiye kanserlere hemde anaplastik tiroid kanserlerine dönüşebilir. İkinci hücre tipi C veya parafolliküler hücrelerdir; kalsitonin üretirler. Medüller tiroid kanserleri (MTK) ise parafolliküler C hücrelerinden gelişir. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %4-5'ini oluşturur (13).



Resim 2. Tiroid bezi anatomisi

2.2.1.1 Tiroid bezi arter, venleri ve sinirleri

Tiroid bezi, insan vücudunda doku başına en fazla kanlanan organdır. Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroid arter ve %3-10 civarında da tiroidea ima arteri ile sağlanmaktadır (Resim 3).

Süperior tiroid arter: Eksternal karotis arterin ilk dalıdır. Bazı durumlarda karotis arter bifurkasyonundan veya ortak karotis arterden de çıkabildiği gösterilmiştir. Süperior tiroid arter tiroidin üst polünde ön ve arka dal olmak üzere iki dala ayrılır. Ön dal karşı lobun ön dalıyla, arka dal ise inferior tiroid arterin dallarıyla anastomoz yapar. Arka daldan ayrılan bir dal ise paratiroid bezleri kanlanmasında rol alır (14,15).

İnferior tiroid arter: Subklavien arterin tiroservikal trunkusundan çıkar. Bazen direkt olarak subklavien arterden de köken aldığı gösterilmiştir. Seyri esnasında a. carotis kommunis ve v. jugularis internanın arkasından yukarı çıkar ve

tiroidin posteromedialine ulaşır. Tiroide girmeden 2 veya fazla dala ayrılır; en alt dalı alt paratiroidleri ve tiroid alt lobunu besler, bunun üstündeki dallar ise tiroid arka yüzünü besleyip süperior tiroid arterden gelen dallarla anastomoza yapar (Resim 2).

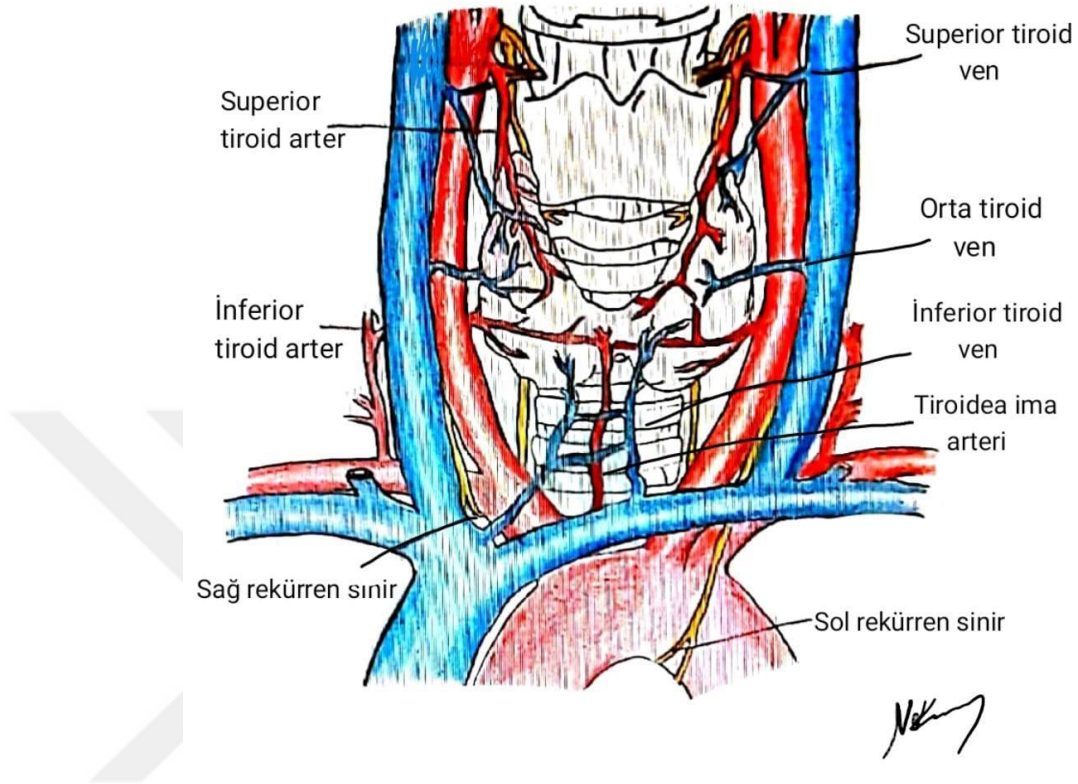
Tiroidea İma: Brakiosefalik trunkustan, sağ ana karotisten veya arcus aortadan çıkabilen ancak nadiren bulunan bir arterdir. Trakeanın önünde uzandığından trakeostomi sırasında önem arzeder.

Tiroid bezi venlerinden superior tiroid, aynı isimli arter ile beraber seyr eder ve internal juguler vene boşalır. Middle tiroid ven yaklaşık %50 civarında görülür ve internal juguler vene drene olur. İnfierior tiroid venler ise brakiosefalik trunkusa dökülür (16).

Süperior tiroid ven: Süperior tiroid artere eşlik eder ve tek başına ya da fasyal venle birlikte internal juguler vene dökülür.

Middle tiroid ven: Tiroid lateralinden çıkarak internal juguler vene dökülür. Eşlik eden bir arteri yoktur.

İnfierior tiroid ven: Sağ infierior tiroid ven hem sağ hem de sol brakiosefalik vene dökülebilirken, sol infierior tiroid ven sadece sol brakiosefalik vene drene olur. Bazen de her ikisi birleşip tiroida ima venini oluşturabilir. Lateraldeki infierior venler, özellikle önden seyreden RLS ile yakın komşulukta olabilir. Bu venler bağlanırken RLS'in zedelenebileceği akılda tutulmalıdır (14,15).



Resim 3. Tiroid bezinin damar ve sinir anatomisi

Tiroid bezi otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından innerve edilir. Parasempatik sistem nervus vagusun laringeal sinir dalları üzerinden, sempatik sistem ise servikal sempatik zincirin süperior, orta ve inferior ganglionları üzerinden iş yapmaktadır.

Rekürren Laringeal Sinir: Sağ RLS sağ subklavien arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeoözofageal olukta seyrederek, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larinkse girer. Sol RLS arkus aorta düzeyinde vagustan ayrılır, aortun posterioruna dönerek trakeoözofageal oluğa yönelir ve sağdaki sinire benzer şekilde tiroide girer (17).

Superior laringeal sinir: Inferior vagal ganglionun hemen altında vagustan ayrılarak hyoid kemik düzeyinde internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal tirohyoid membrandan geçerek larinks mukozasının duysal inervasyonunu yapar. Eksternal dal ise vokal kordun hareketlerinde önemli işlevi olan krikotiroid kasın motor inervasyonunu sağlar (5,7).

Inferior laringeal sinir : Vokal kordların hareketlerini düzenleyen, krikotiroid kas harici diğer tüm kasların (tiroaritenoid, posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, oblik ve transvers krikoaritenoid) motor inervasyonunu yapar. Boyun diseksiyonu sırasında laringeal sinirin direkt uyarısı ile posterior krikoaritenoid kas hareketleri palpe edilerek belirlene bilir. Bu da sinir hasarı olmadığına bir göstergesidir (16,18).

2.2.2 Tiroid Bezi Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

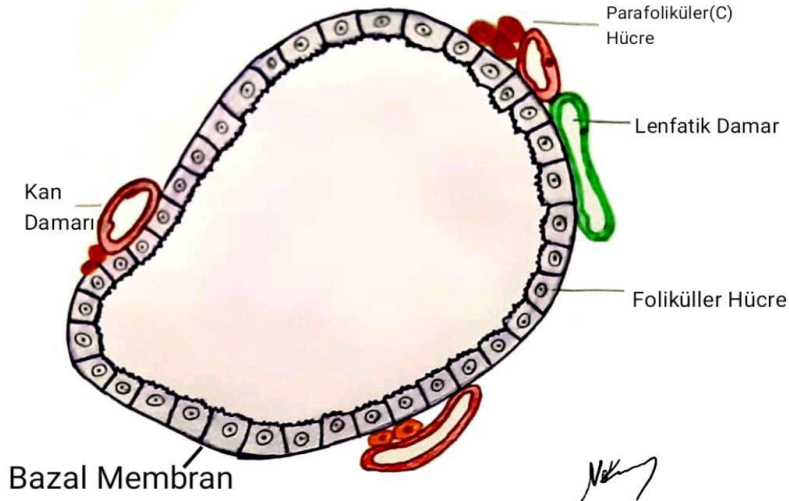
Tiroid bezi embriyolojik gelişim sürecinde ilk gelişen endokrin organdır. Fertilizasyondan sonraki 24. günde primitif yutağın tabanındaki endodermal epitelin kalınlaşması ile gelişmeye başlar. Daha sonra oluşan kabarıklık tüp şeklinde biçimlenmeye başlar. Bu tüp triglossal kanal ve foramen caceum hizasında ağız boşluğu tabanına açılır. Gelişimin devamında oluşan lümen çoğalan hücrelerle dolar. Çoğalmaya devam eden hücreler hem ventrale hem de her iki laterale doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid bezi görünümü kazanır ve aşağıya doğru inmeye devam eder.

Gelişimin devamında altıncı haftadan itibaren üçüncü faringeal poşun dorsal kısımlarından alt paratiroidler, ventral kısımlarından ise timusa köken alır. Dördüncü faringeal poş da dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır: dorsal kısım üst paratiroidleri, ventral kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultima bronşial cisim oluşturur. Bu cismin yapısında yer alan nöral crista kökenli hücreler tiroid bezi içindeki parafoliküler C hücreleri oluşturur (19).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroide foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan

İtibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenini fonksiyonel olarak olgun hale getirir.

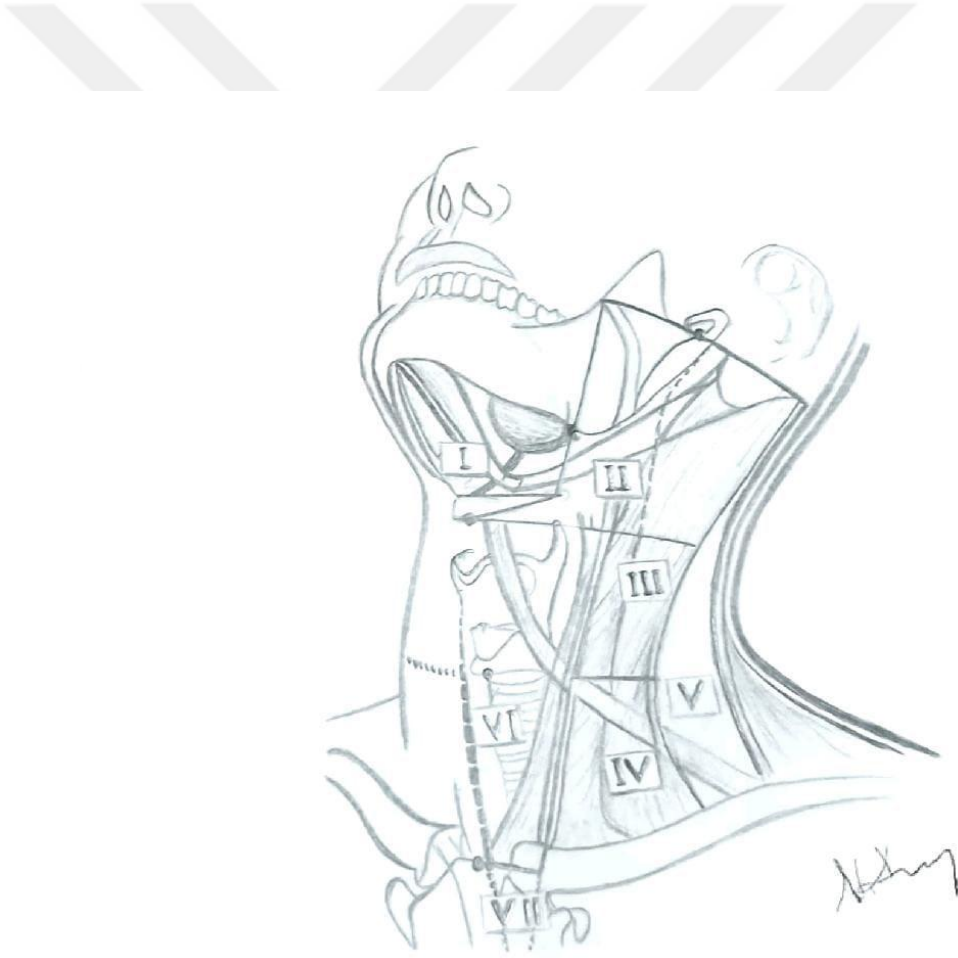
Tiroid bezi ince bir bağ dokusu kapsülü ile çevrilidir. Bu kapsül bez içine uzanım göstererek bezi lobüler yapıya ayırır. Her lobül, tiroid bezinin yapısal ve işlevsel birimleri olan bir folikül kümesi içerir. Her tiroid folikülü, fenestre edilmiş kılcal damarlar ve lenfatikler bakımından zengin ince bağ dokusu stroması ile çevrilidir. Foliküler epitel, folikülün aktivite düzeyine bağlı olarak düşük kolumnar, kübik veya skuamöz hücrelerden oluşan bir epitelidir (Resim 4). Foliküler hücreler, daha sonra foliküllerin lümeninde yarı katı bir madde (kolloid) olarak depolanacak olan tiroglobülin (tiroid hormonlarının iyot bakımından zengin, inaktif bir formu) üretilmesinden sorumludur. Tiroid dokusunun histolojik preparatlarında tanımlanabilen bir başka hücre tipi ise C hücreler olarak da bilinen parafoliküler hücrelerdir. Parafoliküler hücreler, tirokalsitonin (kalsitonin) üreten nöroendokrin hücrelerin bir alt tipidir.



Resim 4. Tiroid bezi follikül hücresi şematik görünüm

2.3 BOYUN ANATOMİSİ

Boyun bölgesi çok sayıda hayati önem taşıyan yapılar içermesi ve bu yapıların dar bir alanda yerleşmesi nedeniyle anatomik açıdan değerlendirilmesi zor olan bir bölgedir. Bu açıdan daha kolay ve sistematik bir değerlendirilme için boyun bölgesi kompartmanlara ayrılarak incelenir. Sternokleidomastoid kas (SKM) boyun bölgesini ön ve arka üçgen olmak üzere iki kısma ayırır. Bu iki üçgenin de her biri başka alt gruplara ayrılır ve numaralandırılır (20) (Resim 5).



Resim 5. Boyun kompartmanları

I. Bölge: Submental üçgen; digastrik kas ve hyoid kemik çevresindeki lenf nodlarını içerir. Submandibular üçgen ise digastrik kas karınları ile mandibula cismi arasında kalan alanı içerir. Submandibuler bez burada bulunduğundan diseksiyon sırasında lenf nodları ile birlikte submandibular bez de çıkarılır.

II. Bölge (üst juguler bölge): İnternal juguler ven 1/3 üst bölümü ve aksesuar sinir çevresindeki lenf nodlarını içerir. Kompartmanın üst sınırını kafa tabanı, alt sınırını hyoid kemik, arka sınırını SKM kası, ön sınırını ise sternohyoid ve stylohyoid kasın lateral kenarı oluşturur.

III. Bölge (orta juguler bölge): İnternal juguler venin 1/3 orta kısmı çevresindeki lenf nodlarını içerir. Üst sınırını hyoid kemik ve karotis bifurkasyonu, alt sınırını krikoid kartilajın alt kenarı ve omohyoid kasın internal juguler venle çaprazlaştığı alan, arka sınırı SKM kası, ön sınırı sternohyoid kas oluşturur.

IV. Bölge (alt juguler bölge): İnternal juguler ven 1/3 alt kısım çevresindeki lenf nodlarını içerir. Sınırları üst kısımda omohyoid kasta başlayıp altta klavikulaya kadar uzanmakta. Arka sınırı SKM kas, ön sınırı ise sternohyoid kas oluşturmaktadır.

V. Bölge (arka üçgen): Aksesuar sinir alt kısmı ile transver servikal arter ve supraklavikuler lenf nodlarını içermekte. Arka sınırı trapezius kasın, ön sınırı SKM kasın, alt sınırı klavikulanın oluşturduğu bir üçgendir.

VI. Bölge (ön kompartman): Boyun orta çizgisi çevresindeki lenf nodlarını içerir(pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal, rekürren sinir çevresi). Üst sınırı hyoid kemik, alt sınırı suprasternal çentik, lateral sınırları karotis arterler oluşturur.

2.4 TİROİD KANSERİ

2.4.1 Epidemiyoloji ve Sınıflama

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserleridir. Tüm kanserler içinde bakıldığında yaklaşık %1 oranında görülmektedir (21). Bazı çalışmalarda tiroid kanseri insidansındaki artışın özellikle küçük boyutlu tümörlerin tanısındaki artış, aynı zamanda görüntüleme ve görüntüleme eşliğinde biyopsinin yaygınlaşmasına bağlı olduğu görüldü (22,23). Özellikle genç ve kadın popülasyonda daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalar, son yıllarda görülme sıklığında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir (22).

Tiroid kanserleri, folliküler hücreler ve parafolliküler C hücrelerinden meydana gelir (Tablo 1) (24). Folliküler hücrelerden köken alan kanserlerin en sık görülen tipi, iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinomlardır. Parafolliküler C hücrelerinden köken alan kanser tipi ise medüller karsinomadır.

Tablo 1. *Tiroid Kanserleri Sınıflaması*
(Bu tablo TEMD 2020 Tiroid Hastalıkları ve Tanı Kılavuzundan Alıntılanmıştır)

Tiroid Karsinomları	Diğer Tiroid Tümörleri	Tiroid Adenomu ve benzer tümörler
Papiller karsinom	Teratom	Folliküler adenom
Folliküler karsinom	Primer lenfoma ve plazmositom	Hiyalinize trabeküler adenom
Az diferansiye karsinom	Ektopik timoma	
Anaplastik karsinom	Anjiosarkom	
Medüller karsinom	Düz kas tümörleri	
Skuamöz hücreli karsinom	Periferik sinir kılıfı tümörleri	
Mukoepidermoid karsinom	Paraganglioma	
Müsinöz karsinom	Soliter fibröz tümör	
Medüller-Folliküler mikst tümör	Folliküler dendritik hücreli tümör	

PTK'nin bazı histopatolojik alt tipleri tanımlanmıştır: enkapsüle folliküler varyant, onkositik, yüksek silindirik hücreli (tall-cell), prizmatik (kolumnar) hücreli, "hobnail" hücreli, insular solid, berrak hücreli, diffüz sklerozan tip. FTK'nın (konvansiyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere) minimal invazif ve yaygın invazif formları mevcut (25).

Genel olarak prognoz her evre PTK ve FTK için benzer olarak tanımlanmaktadır. Fakat her iki tip için de bazı alt gruplar kötü prognozlu olarak değerlendirilmiştir. PTK için yüksek silindirik hücreli, prizmatik hücreli, "hobnail" hücreli alt tipler, folliküler kanserler için ise yaygın invazif form (yaygın vasküler, kapsüler ve/veya ekstratiroidal invazyon olması) ve az differansiye karsinom kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır. Yapılan farklı çalışmalarda PTK'nin solid hücreli ve diffüz sklerozan tipleri de kötü prognozlu olarak tanımlanmıştır (26).

2.4.1.1 Papiller tiroid karsinomu

Papiller tiroid kanserleri (PTK) tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %75, diferansiye tiroid kanserlerinin %90'ını oluşturur. 20-50 yaş aralığında, kadınlarda ve endemik olarak iyottan zengin bölgelerde daha sık görülmekte. Daha önce boyun bölgesine radyasyon alanlarda daha sık görülür.

Papiller tiroid kanserlerinin alt tipleri; Folliküler, diffüz sklerozan, onkositik (Hürthle hücreli varyant), yüksek silindirik hücreli, kolumnar hücreli, solid varyanttır. Bu varyantlar içinde diffüz sklerozan, yüksek silindirik hücreli ve kolumnar hücreli varyantlar agresif seyir göstermektedir (26,27).

1) Folliküler varyant: Bu varyantta yapılan histolojik incelemede tümör kapsüllü görülebilir. Tümörü oluşturan folliküler genellikle bol miktarda kolloid madde içerirler. Bu varyantın bazen boyun dışına metastaz yapma eğilimi olsa da, folliküler varyantın çok agresif seyirli olmadığı literatürlerde belirtilmekte (27).

2) Makrofolliküler varyant: Bu alt tip Albores-Saavedra ve ark. tarafından 17 hasta üzerinde yapılan çalışmada tanımlanmıştır (28). Makroskopik ve mikroskopik incelemelerde nodül guatrına benzer ancak papiller kanser sitolojik bulgularını gösterir. Yapılan bir çalışmada sitolojik analizlerde tümör papiller karsinomun foliküler varyantına benzemekte ancak folliküler varyanttan daha sık vasküler invazyon ve uzak metastaz gösterdiği vurgulanıyor (29).

3) Yüksek silindirik hücreli varyant: Bu varyant ilk kez Hawk ve Hazard tarafından tanımlandı . İncelenen materyallerde bu tümörün PTK'in yaklaşık %10'unu oluşturduğu görüldü (30). Bu varyantın prognozu, normal papiller kanserden daha agresif seyirlidir. Bu hastalar, genellikle trakea invazyonu ile birlikte boyunda lokal nüksler oluşturma eğilimindedir (27).

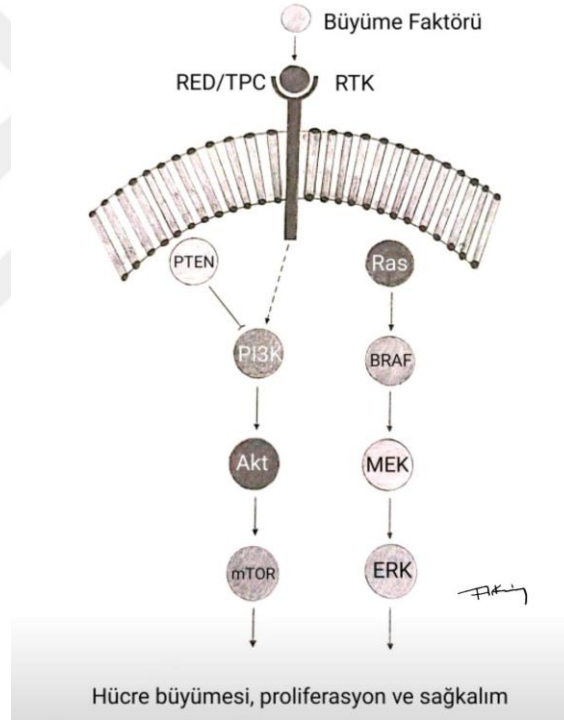
4) Kolumnar hücreli varyant: Bu tip tümör hücrelerinin histolojik özellikleri aşırı papiller yapıya sahip olmaları, uzun boyutlu hücreler ve nükleer tabakalaşmadır. Bu varyant klinik seyri agresif seyirli olarak kabul edilmektedir (31).

5) Diffüz sklerozan varyant: Sıklıkla çocukları etkileyen ve agresif seyirli bu tümör Vickery ve ark. tarafından tanımlandı. Bu tür lezyonlar genellikle belirgin bir kitle gibi değil, daha çok tiroid bezinin iki taraflı diffüz büyümesi ile ortaya çıkar.

Bir çok kanser türlerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinin de gelişiminde bir çok etiyolojik faktörler rol oynamaktadır. Kanser gelişimine neden olan faktörlerden biri de genetik faktörlerdir. Protoonkogenlerin aktive olması ve onkogenlere dönüşmesi, tümör baskılayıcı genlerin inaktive olmasıyla kanser gelişimine neden olan yollar aktive olur. Bunların sonucunda hücrelerde kontrolsüz çoğalma, apoptoz inhibisyonu, hücre diferansiyasyonunda oluşan değişimler, mutasyonların daha sık oluşması sonucu hücreler tümörleşmeye gider.

PTK'de gelişiminde bazı gen mutasyonları ve onların aktive ettiği yollar önemli rol oynamaktadır. PTK taşıdıkları gen mutasyonları Mitojenle aktive olan

rotein kinaz (MAPK) aktivasyonu ile hücre bölünmesini tetikler. Rearranged during transfection (RET) proto-oncogene ve Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz 1 (NTRK1) tirozin kinazların yeniden yapılanması, BRAF ve Retiküler aktive edici sistem (RAS) mutasyonlarını aktive ederek MAPK yolağının aktive olmasına neden olur. Papiller tiroid kanserleri transmembran tiroid kinaz geni olan RET ve NTRK1' in yeniden yapılanması ile oluşur. Bu süreç sonunda yeni genetik materyal genin tirozin kinaz kısmının 5' sonuna eklenerek tirozin kinaz aktivitesinde yapısal artışa neden olarak büyüme yollarının aktivasyonuna neden olarak PTK'ine neden olur (32).



Resim 6: Tiroid kanserinde hücre içi sinyal yolları

2.4.1.2 Folliküler tiroid kanseri

Tiroid epitelinin iyi differansiye tümörüdür. Papiller tiroid kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta izlenmekte. FTK tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-10, diferansiye tiroid kanserlerinin %10-30'unu oluşturur. Diğer diferansiye tiroid kanserlerine göre daha yaşlı popülasyonda gözlenir. Sıklıkla 40-60 yaş aralığında pik yapar. Bu papiller tiroid kanserlerine göre daha geç bir piktir. Papiller tiroid karsinomunda bu durum 30-50 yaş aralığında gözlenmektedir. İyot eksikliği gözlenen bölgelerde daha sık gözlenir.

Sıklıkla tek odaktan kaynaklanır , düşük oranda bilateral görülür. Hastalık genellikle soliter tiroid nodülü olarak ortaya çıkar. Bazen de uzun zamandır olan guatr olgularında boyunda ani şişlik gelişmesi ile ortaya çıkar. Histopatolojik olarak yapılan incelemelerde FTK tanısı, kapsül ve damar invazyonlarının değerlendirilmesi ile konula bilir. Folliküler kanserlere genellikle İİAB ve frozen in situ yapıları ile tanı koyulamaz. Folliküler karsinom tanısı için kapsülün farklı seviyelerinden alınan kesitlerin ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir (33,34)

Folliküler tiroid kanserleri histolojik ve prognostik olarak 3 grupta sınıflandırılmakta :

1) Minimal invaziv folliküler karsinom : Bu grupta tam kat kapsül invazyonu mevcut. 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %98'dir.

2) İnvaziv folliküler karsinom: Damar invazyonu mevcut. Kapsül invazyonu tüm olgularda görülmeye bilir. Sağ kalım oranı yaklaşık %80- 85 civarında bildirilmektedir.

3) Yaygın invaziv folliküler karsinom : Bu grupta tiroid dışı yayılım mevcut. Sağ kalım oranı diğer iki grupta karşılaştırıldığında daha düşük olup yaklaşık % 38 civarındadır.

4) Literatürlerde Hurthle hücreli karsinomlar (HCC'ler) FTK'nin bir alt grubu olarak da görülmekte. Şöyle ki TEMD 2020 "Tiroid hastalıkları ve tanı" kılavuzunda FTK'nin konvansiyonel ve Hurthle hücreli karsinoma histopatolojik alt tipi olmak üzere

minimal invazif ve yaygın invazif formları olduğu belirtilmekte. Bunun yanısıra yine başka bir kaynakta HCC'ler Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemine göre foliküler tümörler olarak kabul edilse bile farklı özelliklere sahip tümörler oldukları için farkı grupta değerlendirilmesini savunan bilim adamları mevcuttur (24,35).

2.4.1.3 Medüller tiroid kanseri

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümördür. İlk kez Hazard ve ark. tarafından tanımlanmıştır (36). Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %5'ini oluştururlar. MTK sporadik olarak görülebileceği gibi bazı sendromların bileşeni olarak da görülmektedir (37). Genellikle sporadik olgular ileri yaşlarda, herediter olgular daha genç yaşlarda görülür. MTK'ler multiple endokrin neoplazi (MEN) 2 sendromlarının da önemli bir bileşeni olarak karşımıza çıkmakta (Tablo 2).

Familyal olarak MTK (FMTK) otozomal dominant kalıtım şekli göstermektedir. Yapılan araştırmalarda büyük çoğunlukta tüm MEN 2A, MEN 2B ve FMTK Ret germline mutasyonu izlenmektedir (38). En önemli tanısal belirteçler kalsitonin (KT) ve karsinoembriyonik antijenidir (CEA). KT neredeyse tüm MTK hastalarında yüksek düzeyde ölçülmekte. Cerrahiye takiben yüksek düzeyde saptanması ise persistan ve/veya tekrarlayan hastalığı göstermektedir. Bu sebeple KT takipte tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. CEA spesifik bir belirteç olamamakla birlikte hastalık progresyonunda ve postoperatif dönemde hastanın izleminde kullanılmaktadır.

Tablo 2. MEN 2 Sendromları ve Bileşenlerinin Görülme Sıklığı

(Bu Tablo TEMD 2020 Tiroid Hastalıkları ve Tanı Kılavuzundan Alıntılanmıştır)

MEN 2A	MEN 2A varyantları	MEN 2B
MTK (%100)	FMTK	MTK (%100)
Feokromositoma (%50)	Kutanöz liken amiloid ile birlikte	İntestinal ganglionöromatozis ve mukozal nörinomlar (%95-100)
Paratiroid neoplazisi (%5-20)	Hirschsprung hastalığı ile birlikte	Marfanoid habitus (%95-100)
		Feokromositoma (%50)
		Megakolon (%60)

MEN: Multiple endokrin neoplazi; MTK: Medüller tiroid karsinom; FMTK: Familial medüller tiroid karsinom.

2.4.1.4 Anaplastik tiroid kanseri

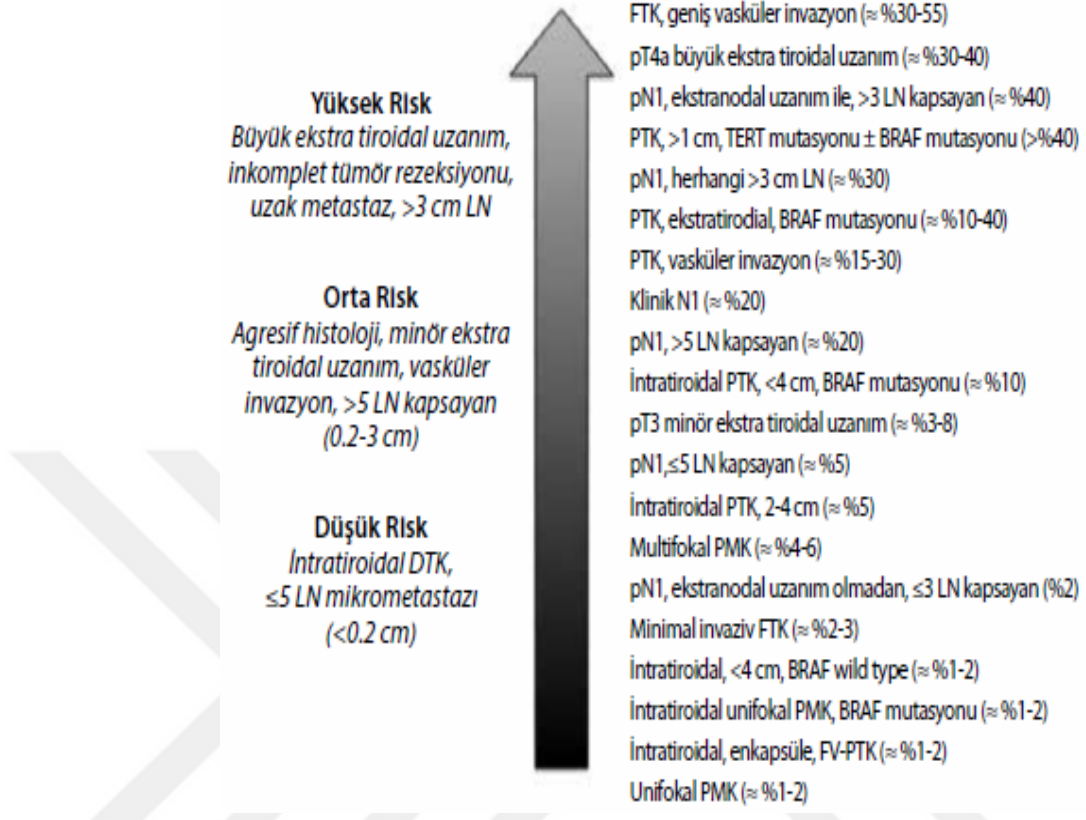
Anaplastik tiroid karsinomu (ATK), insanlarda en agresif seyreden solid tümörlerden biridir. Tiroid kanserleri içinde nadir görülen ancak aşırı agresif seyreden bir tiroid kanser türüdür (39). Genellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Bu hastaların hastaneye başvurularında boyunda hızlı büyüyen kitle, seste kabalaşma, stridor gibi bulgular görülmektedir. Bu hastalarda bölgesel lenf nodu tutulumu sıklıkla ve hastaların büyük çoğunluğunda başvuru esnasında akciğer metastazları saptanmaktadır ve prognoz oldukça kötüdür (40).

2.5 TİROİD KANSERİNDE MOLEKÜLER ETYOLOJİK BELİRTEÇLER

Bir çok kanser türlerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinin de gelişiminde bir çok etiyolojik faktörler rol oynamaktadır. Kanser gelişimine neden olan faktörlerden biri de genetik faktörlerdir. Protoonkogenlerin aktive olması ve onkogenlere dönüşmesi, tümör baskılayıcı genlerin inaktive olmasıyla kanser gelişimine neden olan yollar aktive olur. Bunların sonucunda hücrelerde kontrolsüz çoğalma, apoptoz inhibisyonu, hücre diferansiyasyonunda oluşan değişimler, mutasyonların daha sık oluşması sonucu hücreler tümörleşmeye gider.

Yapılan çalışmalarda BRAF ve TERT mutasyonları dahil olmak üzere çeşitli moleküler belirteçlerin tiroid kanserlerinde önemli prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (41,42,43). Bazı çalışmalarda BRAF mutasyonlarının, özellikle de BRAF V600E mutasyonunun PTK'nin agresif seyirindeki rolü olduğu gösterilmiştir (42).

Son yayımlanan kılavuzlarda da tiroid kanserlerinde mutasyonların önemli prognostik değere sahip olduğu vurgulanmakta. Son yayımlanan 2015 ATA klavuzunda da riskin belirlenmesinde etkili olan prognostik veriler arasında lenf nodu tutulumunun yaygınlığı, vasküler invazyon derecesinin yanı sıra mutasyon varlığı da yer almaktadır (44,45) (Resim 7).



Resim 7. DTK için risk faktörleri

(Bu şekil 2015 ATA kılavuzundan alıntılanmıştır)

2.5.1 BRAF Mutasyonu

Yapılan araştırmalarda ilk kez 2002 yılında BRAF mutasyonlarının insanlarda görülen kanserlerde etkili olduğu tespit edildi (46). Daha sonra yapılan araştırmalarda BRAF geninin 40'tan fazla mutasyonu olduğu tanımlandı. BRAF geni, MAPKs rol alan serin-treonin aktivitesine sahip proteini kodlayan gen dir (47). Memeli hücrelerinde, serin/treonin-protein kinaz A-Raf (ARAF), V-Raf murin sarkom viral onkogen homolog B (BRAF) ve hücrel Raf geni (CRAF) olarak adlandırılan üç RAF treonin kinaz izoformu eksprese edilmektedir. BRAF, özellikle hematopietik hücrelerde, nöronlarda ve testislerde en yüksek seviyelerde eksprese edilmektedir. Tiroid foliküler hücrelerinde baskın olarak görülen RAF treonin kinaz izoformudur. BRAF genin kodladığı 766 amino asitten oluşan bu protein, bir çok hücre fonksiyonunu kontrol eden RAS/MAPK yolağının bir parçasıdır. Bu yolak

özellikle hücrelerin proliferasyonunu, hücrelerin farklılaşma sürecini, hareketini, apoptoz gibi fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar.

BRAF geni 7. Kromozomun uzun kolu (7q34) üzerinde yer alır ve 18 ekzondan oluşur (Resim 8). BRAF geninde mutasyonlar sıklıkla 15. ekzon içerisinde yer alan 600. kodonda (V600A, V600D, V600E, V600KRM) ve 11. ekzonda gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda bir çok kanser türlerinde (malign melanomda, kalın bağırsak kanserlerinde, tiroid kanserlerinde) BRAF gen mutasyonu olduğu saptanmıştır.

BRAF mutasyonları, malign melanomların büyük kısmında, yaklaşık üçte ikisinde ve kolorektal karsinomlarda ve yumurtalık karsinomlarının daha küçük bir oranında rastlanmakta. Başlangıçta papiller tiroid karsinomların %29'unda bu mutasyonun saptandığı gösterilirken, yapılan sonraki çalışmalar, PTK'de yaklaşık %40-70'inde en sık rastlanan mutasyon olduğunu gösterdi (48). PTK'nde BRAF mutasyonunun prevalansı, iyot alımına ve coğrafi konuma bağlı olarak %30 ila %80 arasında değiştiği gösterilmektedir. Birçok yapılan çalışmada, BRAF mutasyonunun, PTK'nin ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve ileri evreler gibi agresif klinikopatolojik özellikleri ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).



Resim 8: BRAF mutasyonu

2.5.2 TERT Mutasyonu

Telomerler ökaryotik kromozomların uç kısmında yer alan, kromozomların fonksiyonlarının korunmasında önemli görev üstlenen yapılar olarak tanımlanmaktadır. Telomerler çok sayıda baz dizilerinden oluşmaktadır. Kromozomların uç kısmında yer alan bu yapılar kromozomlardaki yıkım, rekombinasyon gibi

anormal durumlar geliştiğinde kromozları bu durumlara karşı korur. Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar. Telomerler kendi üzerlerinde kıvrılarak t-loop yapısı oluşturular ve bunula da telomerin stabilitesini sağlarlar.

Telomeraz, telomerlerin sentezinden sorumlu ribo-nükleoprotein yapıda bir DNA polimerazdır. Embriyonik dönemde tüm hücrelerde aktif olarak bulunmaktayken, normalde insanda somatik hücrelerde baskılanmış durumdadır. Telomerazlar başlıca olarak 3 kısımdan oluşmakta: 1-RNA alt ünitesi (hTR), 2-Telomeraz revers transkriptaz (hTERT), 3-Telomerazla ilişkili protein (TP1) (50).

Telomeraz reverse transkriptaz (insanlarda TERT veya hTERT olarak kısaltılır), telomeraz enziminin katalitik bir alt birimidir. Telomerazlar, RNA'ya bağımlı polimerazların farklı bir alt grubunun parçasıdır. Yapısında taşıdığı RNA'yı taslak olarak kullanarak her bölünme ile kısalan telomer uçlarının korunmasını sağlayan enzimdir. Her DNA ikileşmesi sonrası DNA polimeraz ana zincirde yeni DNA sentezi başlatamadığı için kromozom boyu kısalır. Bu noktada Telomeraz enzimi , telomerik tekrar dizilerini kromozomun 3' ucuna takıp, kromozomun kısalmasını engeller. Telomeraz enzimi, somatik hücrelerde az bulunur. Bu yüzden normal bir hücrenin her bölünüşünde, telomer boyu yaklaşık 100 baz çifti kadar kısalır. Bu nedenle telomer kısalması, hücre bölünmesini zamanla durdurur.

TERT geni, 5. Kromozomda bulunur ve 16 ekzondan oluşmaktadır. TERT'i aktive edebilen transkripsiyon faktörleri c-Myc, Sp1, HIF-1, AP2 gibi birçok onkojeni içerir. p53, WT1 ve Menin gibi tümör baskılayıcı genler ise, TERT aktivitesini baskılayan faktörler üretir.

Tiroid kanserleri ile ilişkili yeni keşf edilen mutasyonlardan biri de TERT mutasyonlarıdır. Yapılan çalışmalarda TERT mutasyonlarının BRAF V600E mutasyonu ile bir arada bulunma olasılığı en yüksek tespit edilirken, sadece TERT mutasyonu izlenen vaka sayıları daha nadir görülmektedir (51).

2.6 DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARI

Hücre, doku ve organların fonksiyonları bir çok iletişim sistemleri tarafından koordine edilir. Nöral, endokrin, otokrin ve parakrin gibi sistemler örnek gösterilebilir. Hücrelerin en önemli özelliklerinden biri bu hücre içi sinyallere yanıt vermesidir. İlgili sinyal molekülü ilgili reseptöre bağlandığında hücrelerin çoğalması, hareketi, farklılaşması gibi hayati önem taşıyan fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynayan hücre içi sinyaller aktive olur.

Bir çok kanserlerde olduğu gibi, genetik değişiklikler, özellikle de hücre içi sinyal yollarını kodlayan genlerde meydana gelen değişiklikler, tiroid kanserlerinin de tümörögenesis ve patogenezinde önemli rol oynamaktadır. DTK gelişiminde önemli rol oynayan bir kaç hücre içi yollar mevcut. PI3K/Akt ve MAPK yolları tiroid kanserlerinde rol oynayan önemli yollardır.

2.6.1 MAP kinaz yolağı

MAPK'lar büyüme faktörleriyle ve diğer sinyalleme molekülleriyle aktive olan ve çekirdeğe transloke olan serin ve treonin protein kinazlardır. MAPK'ler, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve ölümünü düzenleyen protein kinaz kademeleri içinde aktive edilir. MAPK ailesinin üç alt grubu mevcuttur: 1) ERK'ler (ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar), 2) P38/SAPKs (stresle aktive olan protein kinazlar) ve 3) Jnk (c-Jun amino terminal kinazlar).

MAPK yolağında sinyal, bir sinyal molekülü hücre yüzeyindeki reseptöre bağlandığında başlar, çekirdekteki DNA bir proteini kodladığında ve hücrede hücre bölünmesi gibi bazı değişiklikler oluşturduğunda sona erer. MAPK dahil olmak üzere yolda bir çok protein bulunmaktadır. ERK aktivasyonuna, iki protein kinaz aracılık eder: Raf ve MEK (MAP kinaz veya ERK kinaz). Bir büyüme faktörünün reseptörünün uyarılması GTP-bağlayan ve Raf'la etkileşen protein Ras'ın (Rat sarkoma virus ile ilgili) aktivasyonuna neden olur. Raf'la etkileştikten sonra Raf

MEK'i fosforile ve aktive eder. O da serin ve treonin kalıntılarında fosforilleyerek ERK'i aktive eder. ERK de çekirdekdeki ve sitozoldeki hedef proteinleri fosforiller. Sitokinler ve ultraviyole radyasyonu JNK ve p38 MAPK aktivasyonu yapar. Bu aktivasyona GTP bağlayan proteinler aracılık eder. p38 MAPK ve Jnk, aynı zamanda hipoksik, ozmotik veya oksidatif hücrel stres uyarlarıyla da aktive olur ve hücre büyümesine alternatif olarak hücre ölümünü tetikleyebilir (52).

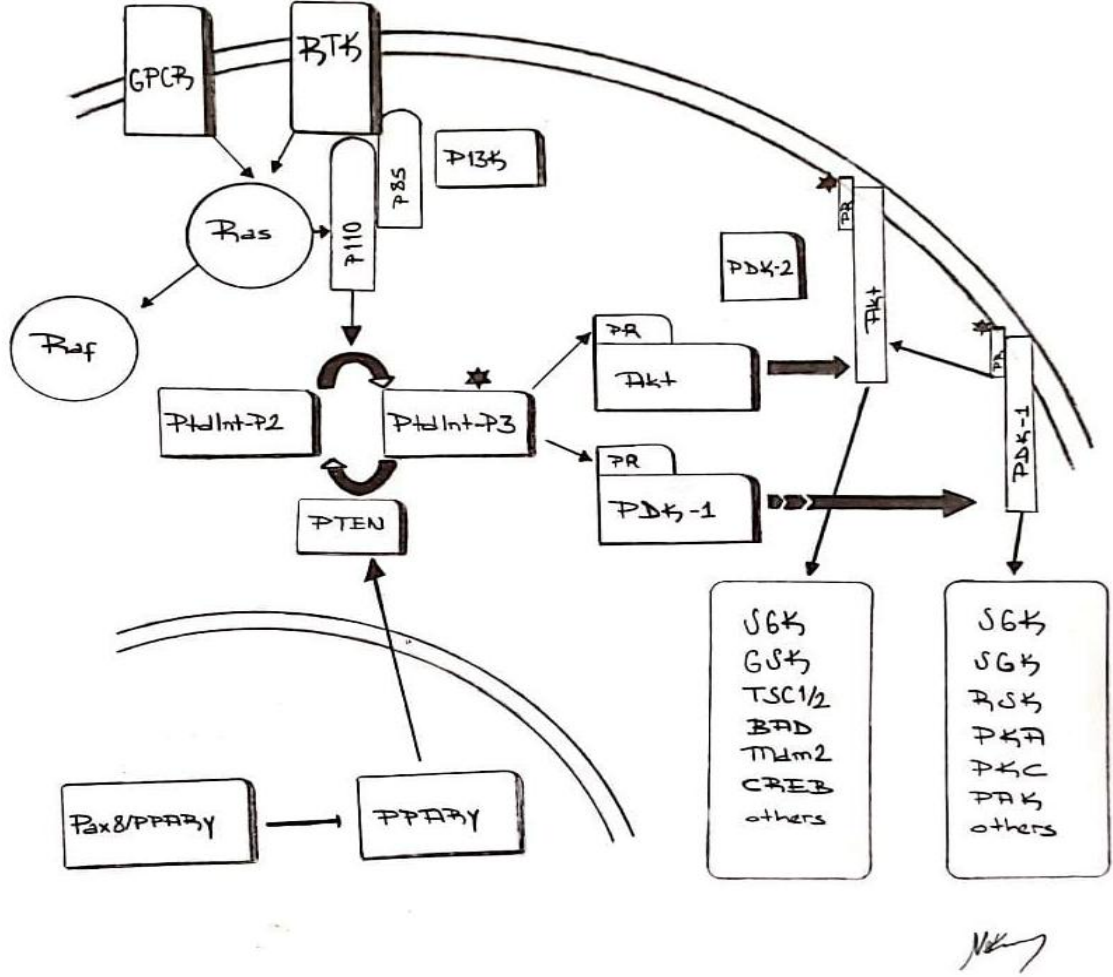
2.6.2 PI3K/Akt yolağı

Fosfatidilinositol-3 kinazlar (PI3K), hücre büyümesi, proliferasyon, hareketlilik gibi sayısız hücrel süreci kontrol eden bir korunmuş protein ailesi oluşturur. PI3K'ler, ikinci haberci fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfatı oluşturmak için inositol fosfolipidlerde inositol halka 3' -OH grubunu fosforile etme yetenekleriyle karakterize edilen bir lipit kinaz ailesidir. PI3K / V-akt murine thymoma viral onkogen (Akt) yolağı, hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli olan hücre içi bir sinyal yolağıdır (Resim 9).

1980'lerde çeşitli laboratuvarlarda yapılan araştırmalar sayesinde, aktive edici büyüme faktörü reseptörlerinin ve onkoproteinlerin, fosforilasyonla ilişkili eden bir enzimle ilişkili olduğunu ortaya koydu (53,54). Bu yönde yapılan çalışmalar sonucunda, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) aktivitesinin biyoaktif ürününün, büyüme faktörlerine hücrel tepkiler ve malign dönüşüm için önemli olduğu kanısına varıldı (54).

PI3K ailesinin bir kaç alt grubu mevcut. Sınıf I PI3K'lar, iyi tanımlanmış sınıftır, düzenleyici ve katalitik bir alt birimden oluşan heterodimerik moleküllerdir. Bu sınıf p110 katalitik alt birimi ile bir p85 düzenleyici alt birimi arasında bir heterodimerden oluşur. P85 düzenleyici alt biriminin beş, p110 katalitik alt biriminin üç çeşidi vardır. En çok eksprese edilen düzenleyici alt birim, p85α'dır. Katalitik alt birimlerden iki p110 izoformu (α ve β) tüm hücrelerde eksprese edilirken, p110δ öncelikle lökositlerde olmak üzere sınırlı dokularda eksprese edilmekte.

Akt'ların 3 subtipi mevcuttur; Akt-1, Akt-2, Akt-3. Aktive olan Akt hücre proliferasyonunu uyararak, apoptozisi inhibe eder. PI3K/Akt yolu gen olan PTEN ile antogonize edilir. PTEN fosfataz aktivitesi ile PIP3'ü defosforilize ederek PI3K/Akt yolagında sinyal iletimini sonlandirir (55).



Resim 9. PI3K/Akt yoluđı

2.6.3 PTEN Yoluđı

Tiroid kanserlerinin tımörögenезis ve patogenezinde önemli rol oynayan yolaklardan PI3K ilişkili sinyal yoluğıdır. Bu yolakta negatif düzenleyici bir lipid protein fosfataz olarak temel rol oynar. Bahsi geçen lipid protein fosfataz farklı subseleler lokalizasyonlarda bir çok aktiviteye sahiptir. Fakat temel fonksiyonu

fosfataz aktivitesi ile fosfoinositidlerin 3. pozisyonundan fosfatı uzaklaştırmak koşuluyla PI3K yolağında negatif regulasyon oluşturmaktır.

Daha önceleri beyin, prostat ve meme tümörlerinde süpressör ajanlar için yapılan bir araştırma, Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) MMAC1 TEP1'in keşfine yol açmıştır. Daha sonrasında 2007 yılında Yeager ve ark. fareler üzerinde yaptığı bir deneysel çalışmada PTEN kaybının tiroid bezinde nodül ve aynı zamanda kanser oluşumuna neden olduğu ortaya çıkmıştır (56). Yapılan farklı çalışmalarda PTEN kaybının görüldüğü tümörlerde Akt aktivasyonunun daha da güçlendiği gösterilmiştir. PTEN kaybı görülen farelerde tiroid bezinde gelişen proliferasyonun mTOR aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunların yanısıra yapılan çalışmalarda PTEN kaybının aynı zamanda benign ve malign tiroid patolojilerini içeren Cowden Sendromu ile ilişkisine de dikkat çekilmiştir (56).

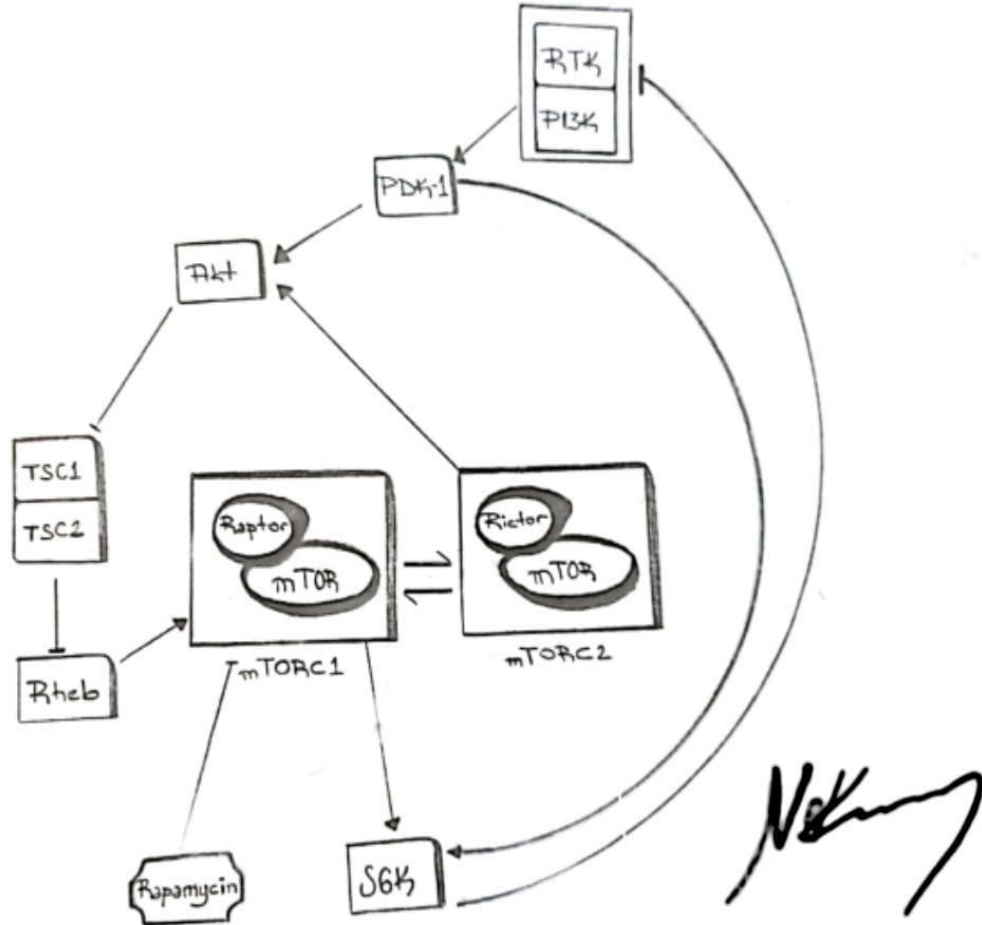
PTEN kaybında, aktive Akt transkripsiyon faktörlerini içeren Forkhead ailesinden olan (FKHR: Forkhead family of transcription factors) proapoptotik proteinler Bad ve caspase 9, sitokrom C salınımı ve Fas bağımlı apoptozisi inhibe eder. Bu gelişen inhibisyon da hücrenin apoptozisten korunmasına yardımcı olur. Aktive Akt p27 down regulasyon gelişmesine sebep olur ve Gsk-3'ü inaktive eder. Bu da Cyclin D1'i stabilize ederek, selüler proliferasyonu artırır. PTEN, FAK ve Shc ile etkileşime girmesi hücre yayılımının, motilitenin ve fokal adezyonunun artmasına sebep olur. PTEN kaybı gelişen durumlar bu olayların artmasına sebep olur.

2.6.4 mTOR Yolağı

Mammalian target of rapamycin (mTOR), PI3K kaskadında rol alan serin/threonin protein kinazdır. mTOR, S6K'nın fosforilasyonu sağlayarak aktive eder. Aynı zamanda ökaryotik translasyon başlangıç olan faktör 4E bağlayıcı proteini (4E-BP) inhibe eder; buda protein sentezi ve hücre proliferasyonunda artışla sonuçlanır.

Akt aktivitesi mTOR aktivitesini güçlendirir. Akt tubein skleroz protein komplekslerini (TSC1-hamartin, TSC2-tuberin) fosforile ve inhibe ederek ras homoloğundan zengin brain (rheb) aktivitesini artırır, bununla da mTOR aktivasyonu ile mTOR protein kompleksleri olan MTORC1 ve MTORC2 ile etkileşime girer.

mTOR, Raptor, mLST8, PRAS40 gibi bileşenler içeren MTORC1 bir mTOR inhibitörüdür. mTOR, Rictor, mLST8 ve mSIN1 içeren mTORC2 aktive olduğunda PDK-2 aktive eder, serin 473 fosforilasyonunu ve Akt aktivasyonunu sağlayarak pozitif geribildirim yapar. Genel olarak bakıldığında mTORC2 ile ilişkili yollar çok iyi bilinmemektedir (57) (Resim 10).



Resim 10. mTOR yolağı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM, Genel Cerrahi Kliniği'nde Eylül 2011- Nisan 2020 tarihleri arasında diferansiye tiroid kanseri tanısı konulmuş, takip edilmiş ve gerekli tetkikler sonrası ile ameliyat edilmiş hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın tasarımı

Çalışma, vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. Öncelikle çalışma Eylül 2011- Nisan 2020 tarih aralığında ameliyat edilmiş hastalar içerisinde ya tanı anında lokal ileri veya uzak metastazı bulunan, ya da takip sırasında nüks veya metastaz gelişmiş (agresif seyir göstermiş) olan hastalar saptandı (n=50). Daha sonra çalışma gruplarını oluşturmak üzere bu hastalar ile benzer demografik özellikler gösteren (yaş ve cinsiyet) diğer hastalar belirlendi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri

18-84 yaş arası selim patolojiler ve diferansiye tiroid kanseri tanısı ile total tiroidektomi ± santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu yapılan hastalar ile bunlara ilaveten organ rezeksiyonu (trakea-özofagus vb) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri

Tümör oluşum yolağı ve köken aldığı hücre tipi farklı olduğundan dolayı Medüller tiroid kanseri, ailevi tiroid kanseri, Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromu, Tiroid Lenfoması, tiroid dışı primer tümörün tiroide metastazı tanısı bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı (n=7). PTK'in metastatik potansiyeli yüksek alt tipleri (tall cell, insular, diffüz sklerozan) standardizasyon sağlanabilmesi için (n=4) ve yine diferansiye tiroid kanserleri içinde yer alan FTK ve alt tipleri

örneklem sayısına oranla çalışmanın tarih aralığında çok az sayıda ameliyat edildiğinden (n=1) çalışmaya dahil edilmedi. Verilerine ulaşılamayan veya eksik olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı (n=13).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ameliyat öncesi dönemdeki hazırlık sürecinde endokrin cerrahi polikliniği başvurularında detaylı anamnez alınmış olup hormonal durum değerlendirilmesi için tiroid fonksiyon testlerini (TFT) de içeren laboratuvar tetkikleri istenmiş, gerekli görüntüleme tetkikleri yapılmıştır. Tiroid bezinde saptanan nodüllerden İİAB yapılmış olup, saptanan şüpheli lenf nodu olması durumlarında daha ileri tetkik amaçlı görüntülemeler ve yine gereklilik halinde lenf bezi biyopsileri yapılmıştır. Sonrasında, hastalar multidisipliner endokrin konseyi (MEK) tarafından değerlendirilerek ameliyat kararı verilerek ameliyat edilmişlerdir. Ameliyat sonrası dönemde malign saptanan tüm olgular yeniden MEK tarafından değerlendirilmiş olup, yönetimleri konsey kararı sonucuna göre endokrinoloji ve endokrin cerrahi kliniği tarafından gerçekleştirilmiştir (58,59).

Dosya arşiv sistemi tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, ameliyat öncesi yapılan laboratuvar tetkikleri, görüntüleme sonucuna göre nodülün karakteristik özellikleri, preoperatif tanıları, tümör çapı ve lokalizasyonları, lenf nodu durumu, ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonucu, MEK kararları, uygulanan cerrahi yöntem, patolojik spesmenlerin değerlendirilmesinden elde edilen özellikler, morbidite ve mortalite oranları, nüks gelişimi, tekrar cerrahi gerektiren durumlar, takip süreleri kaydedildi.

Hastalara ait patoloji piyesleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil etme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri baz alınarak hastalar randomize edilerek her biri 50' er hastadan oluşan 3 ana grup belirlendi:

- **GRUP 1** (Agresif seyirli DTK): Bilinen metastatik veya lokal ileri tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomiye ek olarak santral ve lateral boyun diseksiyonu veya ilave organ rezeksiyonu yapılan hastalar

- **GRUP 2** (Standart seyirli DTK): Grup 1 ile benzer demografik özellikleri olan, aynı tarih aralığında ameliyat edilmiş Total tiroidektomi histopatoloji incelemesi klasik papiller tiroid karsinom saptanan, tiroid bezi dışına yayılımı olmayan hastalar
- **GRUP 3** (Kontrol): Grup 1 ve Grup 2 ile benzer demografik özellikleri olan, aynı tarih aralığında ameliyat edilmiş selim ön tanı ve histopatolojiye total tiroidektomi uygulanan hastalar

3.2 ETİK STANDARTLAR

Bu çalışmada yapılan tüm işlemler, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (Kayıt No: 2018/471) tarafından onay alınarak, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklerle uyumlu etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onamı alınmıştır.

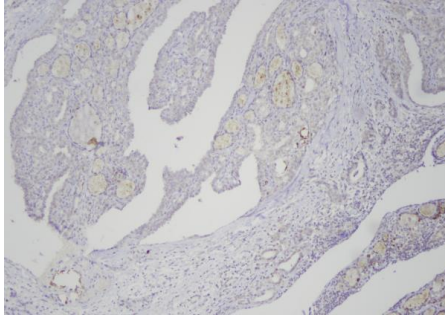
3.3 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

Her tümör ve doku için tümörü en iyi temsil eden, immünohistokimyasal incelemeyi kötü etkileyen (nekroz, kalsifikasyonlar, fibroz) faktörleri içermeyen örneklerden parafin dokular analiz için seçildi. immünohistokimyasal analizler, Ventana Bench-mark immün boyama sistemi kullanılarak otomatik olarak yapıldı. (Ventana Medical Systems, Inc.). ROCHE markasına ait V600E BRAF protein (clone no 8033706001 1/100 dilüsyon, Cell Marq, USA) ve Bioss Inc. markasına ait hTERT (clon no BS-0233R 1/200-1/400 dilüsyon, Cell Marq, USA) kullanıldı. Parafine gömülü doku kesitler (3- 5 µm) ksilen içinde deparafinize edildi, rehidre edildi, derecelendirilmiş bir dizi etanol aracılığıyla ve bir diaminobenzidin algılama sistemi (Ventana Medical Systems, Inc.) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı. Değerlendirmeler dokuların hangi gruba ait olduğunu

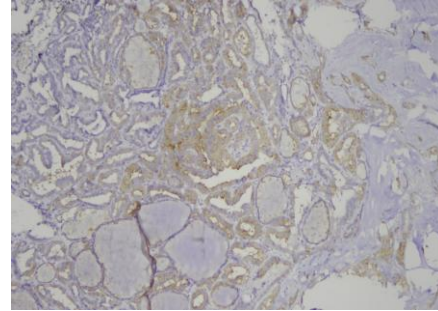
bilmeyen uluslararası yeterlilik sertifikasına sahip endokrin sitopatolog (SA) ve gözetimindeki araştırma görevlisi (EG) tarafından, alan çapı (field diameter) 0,55 (0,24 mm²) olan Nikon Eclips Ni-U mikroskop ile yapıldı.

3.3.1 BRAF mutasyonu değerlendirme

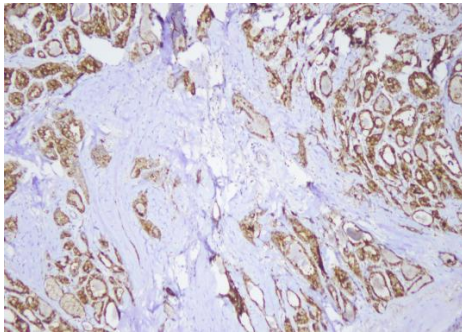
DNA ve protein düzeyinde BRAF V600E mutasyonu için pozitif olduğu bilinen bir tiroid papiller karsinom olgusu pozitif kontrol olarak her çalışmada kullanıldı. Sitoplazmik immüno pozitiflik gösteren tümör hücreleri yüzde olarak kaydedildi. Boyama yoğunluğu 0 (boyama yok), 1+ (soluk), 2+ (orta), 3+ (güçlü) olarak puanlandı (Resim 11-14). Bir tümör, 2+'lık veya boyanan tümör hücrelerinin sayısından bağımsız olarak 3+'lık bir boyanma yoğunluğu sergiliyorsa BRAF V600E için immüno pozitif olarak kabul edildi. Tümör içi heterojenite için tüm slayt tarandı ve immünohistokimyasal skorlama için en uygun tümör içeren alanlar esas alındı.



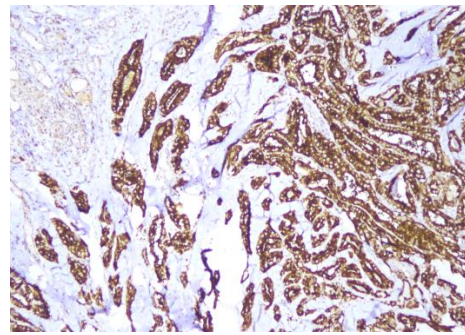
Resim 11. BRAF V600E negatif



Resim 12. BRAF V600E 1+ immünoekspresyon



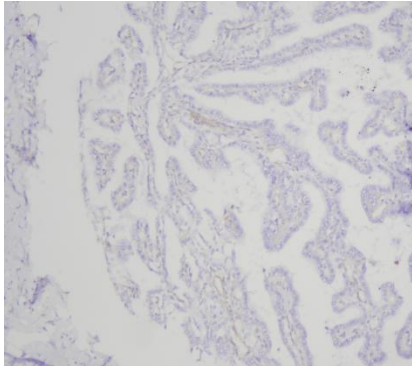
Resim 13. BRAF V600E 1+ immünoekspresyon



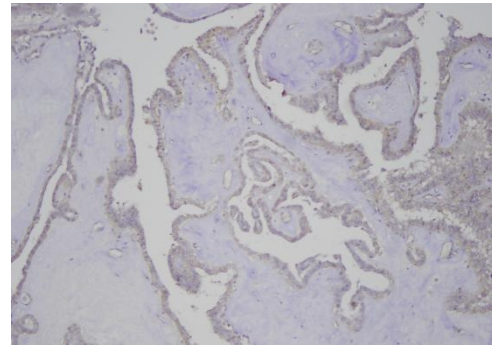
Resim 14. BRAF V600E 1+ immünoekspresyon

3.3.2 TERT mutasyonu değerlendirme

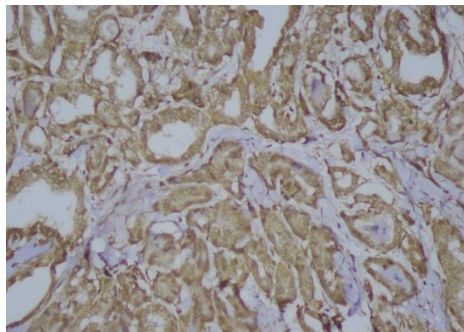
DNA ve protein düzeyinde hTERT mutasyonu için pozitif olduğu bilinen bir astrositoma olgusu pozitif kontrol olarak her çalışmada kullanıldı. Tüm örnekler sitoplazmik immünopozitiflik gösteren neoplastik hücrelerin boyanma yüzdesi ve yoğunluğuna göre puanlandı. Pozitif reaksiyonun yaygınlığı üçlü grade (1, 2 veya 3) ile sınıflandırıldı. Grade 1, neoplazmın <math><20\%</math>sinde pozitif bir reaksiyon tespit edildi; grade 2, %21-50 arasında bir pozitif reaksiyon; grade 3, bir neoplazmın >math>50\%</math>sinde pozitif reaksiyon tespit edildi. Boyama yoğunluğu da üç dereceye göre sınıflandırıldı. Grade 1, zayıf yoğunluk; grade 2, orta şiddette; grade 3, güçlü yoğunluk (Resim 15-17). Daha sonra boyanma ve yüzde yoğunluğuna ait puanlar toplanarak 2-6 arasında değişen değerler elde edildi. Boyanma yoğunluğu ve immünoreaktif hücrelerin yüzde kategorileri dikkate alınarak bir z-puanı da hesaplandı. Elde edilen z puanına bağlı olarak tüm vakalar pozitif veya negatif olarak tanımlanan iki gruba ayrıldı: Z-skoru >math>0</math> olan vakalar pozitif olarak tanımlandı; Z-skoru <math><0</math> olan vakalar negatif olarak tanımlandı.



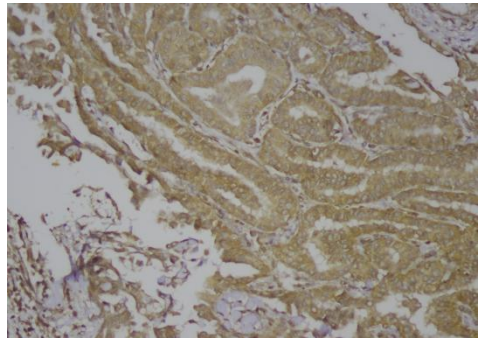
Resim 15. h-TERT negatif



Resim 16. h-TERT 1+ sitoplazmikimmün reaktivite



Resim 17. h-TERT 2+ sitoplazmikimmün reaktivite



Resim 18. h-TERT 2+ sitoplazmikimmün reaktivite

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya ait güç hesaplaması için yapılan literatür çalışmasında Jin ve ark. (60) ile Penna ve ark.'a (61), ait çalışmalarda 150 ile 653 hasta değerlendirildiği görüldü. Çalışılacak yöntemlere ilişkin değerler baz alınarak 0,32 etki büyüklüğü, %95 güç ve 0,5 hata payı ile G-POWER programı kullanılarak bulunan toplam örneklem büyüklüğü $n=150$ olarak belirlendi. Hesaplamanın temelinde 3 bağımsız grup düşünülerek One-Way Anova testi yöntemi ile örneklem sayısı belirlendi. Grup oranları birbirine eşit olup mevcut değerlendirmeler sonucunda çalışmamızın gücü 0,951 olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 (IBM Corp. Armonk, NY) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Aralık, Frekans, Oran) yanı sıra normal dağılım gösteren üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında One-Way Anova Testi, normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Independent Sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, gruplara arası farklılığın belirlenmesinde ise Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçümlerin birbiri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM, Genel Cerrahi Kliniği'nde Eylül 2017 - Nisan 2020 tarihleri arasında tanı konulmuş, takip edilmiş ve gerekli tetkikler sonrası diferansiye tiroid kanseri tanısı ile ameliyat edilmiş hastalar arasında agresif seyir izleyen 50 PTK'li hasta (Grup 1) ile benzer sayıda ve benzer demografik özellikleri olan standart seyirli PTK (Grup 2) ve kontrol grubunu oluşturan selim patolojili hastalar (Grup 3) bu çalışmaya dahil edildi (n=150). Klinik, radyolojik ve/veya patolojik verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=13). Buna göre, Grup 1'de 45 (%32,8), Grup 2'de 48 (%35,0), Grup 3'te 44 (%32,1) hastanın (n=137) ortalama yaşı 45 (18-84) olup, %74,5'i kadın idi (n=102). Çalışma grubuna ait genel dağılım Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametre		n	%
Yaş	<55	103	75,2
	≥55	34	24,8
Cinsiyet	Kadın	102	74,5
	Erkek	35	25,5
İİAB (Bethesda)	1	12	9
	2	40	30,1
	3	3	2,3
	4	18	13,5
	5	22	16,5
	6	38	28,6
Preoperatif lateral metastaz şüphesi	Var	18	13,3
	Yok	117	86,7
Lenf nodu biyopsisi	Var	29	21,2
	Yok	108	78,8
Lenf nodu Tiroglobulin Washout	Var	6	4,4
	Yok	131	95,6
Uzak Metastaz şüphesi	Var	5	3,6
	Yok	132	96,4
Tümör Tarafı	İstmus	2	1,5
	Sağ	59	44
	Sol	49	36,6
	Bilateral	24	17,9

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Postoperatif histopatolojik veriler incelendiğinde 56 hastada (%40,9) patoloji sonucu PTK, 37 hastada (%27,0) papiller mikrokarsinom (PMK) olarak saptandı. Tümör kapsül invazyonu 39 hastada (%41,9), Lenfovasküler invazyon 20 hastada (%21,5), Perinöral invazyon 5 hastada (%5,4) görüldü. Santral metastaz 39 hastada (%86,7), Lateral metastaz 33 hastada (%73,3) saptandı. 31 hastada (%34,4) tümörün Multifokal yerleşimli olduğu, 5 hastada (%5,4) ise tümörün ekstratiroidal yayılım gösterdiği izlendi (Tablo 4).

Kanser hastalarının tedavi ve takip algoritmalarının belirlendiği AJCC 8. Baskısı (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre tüm tümör evreleri değerlendirildiğinde 86 hasta (%92,5) Evre 1, 2 hasta (%2,2) Evre 2, 2 hasta (%2,2) Evre 3, 1 hasta (%1,1) Evre 4a, 2 hasta (%2,2) Evre 4b olarak değerlendirildi (Tablo 4).

Postoperatif dönemde 63 hasta (%46) MEK'de değerlendirilerek Radyoaktif iyot ablasyon (RAI) tedavisine yönlendirildi. Postoperatif dönemde 6 hastada (%4,4) komplikasyon izlendi. Bunlardan 2 hastada (%2,2) peroperatif rekürren sinir tamiri mevcut olup, postoperatif dönem takiplerinde ses kısıklığı izlendi. 2 hastada (%2,2) vokal kord paralizisi, 1 hastada (%1,1) Brakiyal pleksus hasarı, 1 hastada (%1,1) Horner sendromu gözlemlendi. Multipl kemik metastazları olan 1 hastada (%0,7) postoperatif dönemde mortalite görüldü (Tablo 5).

Dokuz hastada (%6,6) tekrar cerrahi gereksinimi oldu. Bir hasta (%1,1) hemoraji sebebiyle acil olarak ameliyata alındı. Bir hastaya (%1,1) yapılan erken postoperatif görüntülemelerde >1gr bakiye doku saptanması üzerine tamamlayıcı cerrahi uygulandı. İki hasta (%2,2) nüks gelişmesi, 5 (%3,6) hasta ise postoperatif dönemde metastaz saptanması üzerine tekrar opere edildi (Tablo 5).

Tablo 4. Hastaların Histopatolojik Bulguları ve Mutasyon İmmünekspresyonları

Parametre		n	%
Histopatoloji	<i>Karsinom</i>	56	40,9
	<i>Mikrokarsinom</i>	37	27,0
	<i>Selim</i>	44	32,1
Tümör Kapsül İnvazyonu	<i>Var</i>	39	41,9
	<i>Yok</i>	54	58,1
Lenfovasküler İnvazyon	<i>Var</i>	20	21,5
	<i>Yok</i>	73	78,5
Perinöral İnvazyon	<i>Var</i>	5	5,4
	<i>Yok</i>	88	94,6
Santral Metastaz	<i>Var</i>	39	41,9
	<i>Yok</i>	54	58,1
Lateral Metastaz	<i>Var</i>	33	35,5
	<i>Yok</i>	60	64,5
Skip Metastaz	<i>Var</i>	9	9,7
	<i>Yok</i>	84	90,3
Multifokalite	<i>Var</i>	31	34,4
	<i>Yok</i>	59	65,6
Ekstratiroideal Yayılım	<i>Var</i>	5	5,4
	<i>Yok</i>	88	94,6
BRAF mutasyonu	<i>Var</i>	60	56,2
	<i>Yok</i>	77	43,8
TERT mutasyonu	<i>Var</i>	9	6,6
	<i>Yok</i>	128	93,4
BRAF + TERT mutasyonu	<i>Var</i>	7	5,1
	<i>Yok</i>	130	94,9
T	<i>1</i>	33	35,5
	<i>1a</i>	22	23,7
	<i>1b</i>	14	15,1
	<i>2</i>	13	14
	<i>3</i>	3	3,2
	<i>3a</i>	3	3,2
	<i>3b</i>	1	1,1
	<i>4a</i>	3	3,2
	<i>4b</i>	1	1,1
N	<i>0</i>	49	52,7
	<i>1</i>	7	7,5
	<i>1a</i>	8	8,6
	<i>1b</i>	29	31,2
M	<i>0</i>	91	97,8
	<i>1</i>	2	2,2
Evre (American Joint Committee on Cancer, 8. baskıya göre)	<i>1</i>	86	92,5
	<i>2</i>	2	2,2
	<i>3</i>	2	2,2
	<i>4a</i>	1	1,1
	<i>4b</i>	2	2,2

Tablo 5. Hastaların Postoperatif Klinik Bulguları

Parametre		n	%
RAI	<i>Aldı</i>	63	46
	<i>Almadı</i>	74	54
Nüks	<i>Var</i>	3	2,2
	<i>Yok</i>	134	97,8
Tekrar Cerrahi	<i>Var</i>	9	6,6
	<i>Yok</i>	128	93,4
Morbidite	<i>Var</i>	6	4,4
	<i>Yok</i>	131	95,6
Mortalite	<i>Var</i>	1	0,7
	<i>Yok</i>	136	99,3

RAI: Radyoaktif iyot ablasyonu

Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı homojendi ($p=0,397$ ve $p=0,522$; sırası ile). AJCC 8. baskıda evre için yaş kriteri olan 55 yaş altı ve üstü hastalar her üç grupta benzer sayıda idi ($p=0,687$). Preoperatif ortalama TSH değeri Grup 1’de anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,001$). Ortalama Anti Tg değeri üç grupta benzerdi ($p=0,210$) (Tablo 5).

Gruplar arasında tümör (Grup 3 için nodül) yerleşim yeri benzer olup ($p=0,127$) preoperatif ultrasonografi değerlendirmesinde Grup 1’de TIRADS 5 ve 6 saptanan olguların sayısı diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olup ($p=0,001$), ikili karşılaştırmada da Grup 2’den yüksek saptandı ($p<0,01$). Yine İİAB sonuçlarında Bethesda 5 ve 6 olarak sınıflandırılan olgu sayısı Grup 1’de daha fazla ($p=0,001$) idi (Tablo 6). Yine Tablo 6’da detayları ile değinildiği üzere Grup 1’de lateral kompartmanlara metastaz ve uzak metastaz oranı grubun tanımı ile örtüşecek şekilde yüksekti ($p=0,001$, $p=0,005$; sırası ile).

Tablo 6. Gruplara Göre Preoperatif Verilerin Değerlendirilmesi

Parametre		Grup 1 (n=45)		Grup 2 (n=48)		Grup 3 (n=44)		P değeri
Yaş, Ort±SS		43,98±15,02		47,73±12,41		46,00±12,18		0,397
Preop TSH, Ort±SS		2,13±1,15		1,79±0,86		1,31±0,98		0,001**
Preop Anti Tiroglobulin, Ort±SS		120,21±308,90		30,18±60,96		207,57±559,57		0,210
Yaş eşiği, n %	<55	35	77,8	34	70,8	34	77,3	0,687
	≥55	10	22,2	14	29,2	10	22,7	
Cinsiyet, n %	Kadı n	31	68,9	38	79,2	33	75,0	0,522
	Erkek	14	31,1	10	20,8	11	25,0	
TIRADS Kategorisi, n %	2	-	-	2	4,2	6	13,6	0,001**
	3	-	-	11	22,9	23	52,3	
	4a	1	2,2	20	41,7	10	22,7	
	4b	7	15,6	7	14,6	5	11,4	
	5	13	28,9	3	6,2	-	-	
	6	24	53,3	5	10,4	-	-	
İİAB (Bethesda), n %	1	2	4,4	4	8,3	6	15,0	0,001**
	2	2	4,4	10	20,8	28	70,0	
	3	-	-	1	2,1	2	5,0	
	4	3	6,7	12	25,0	3	7,5	
	5	7	15,6	14	29,2	1	2,5	
	6	31)	68,9	7	14,6	-	-	
Lateral metastaz şüphesi, n %	Var	18	41,9	-	-	-	-	0,001**
	Yok	25	58,1	48	100,0	44	100,0	
Lenf nodu biyopsisi, n %	Var	28	62,2	-	-	1	2,3	0,001**
	Yok	17	37,8	48	100,0	43	97,7	
Lenf nodu Tiroglobulin Washout, n %	Var	6	13,3	-	-	-	-	0,002**
	Yok	39	86,7	48	100,0	44	100,0	
Uzak Metastaz şüphesi, n %	Var	5	11,1	-	-	-	-	0,005**
	Yok	40	80,9	48	100,0	44	100,0	
Tümör tarafı, n %	İstmu s	1	2,2	1	2,1	-	-	0,127
	Sağ	16	35,6	22	45,8	21	51,2	
	Sol	15	33,3	16	33,3	18	43,9	
	Bilat eral	13	28,9	9	18,8	2	4,9	

SS: Standart sapma; TSH: Tiroid Stimulan Hormon; TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data Systems; İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tablo 7. Gruplara Göre Postoperatif Histopatolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Parametre		Grup 1 (n=45)		Grup 2 (n=48)		Grup 3 (n=44)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	
Histopatoloji, n %	PTK	34	75,6	22	45,8	-	-	0,001**
	PMK	11	24,4	26	54,2	-	-	
	Selim	-	-	-	-	44	100,0	
Tümör Boyutu, Ort±SS		19,24±13,47		12,40±9,47		29,78±12,61		0,001**
Tümör kapsül invazyonu, n %	Var	23	51,1	16	33,3	-	-	0,083
	Yok	22	48,9	32	66,7	-	-	
Lenfovasküler invazyon, n %	Var	17	37,8	3	6,3	-	-	0,001**
	Yok	28	62,2	45	93,8	-	-	
Perinöral İnvazyon, n %	Var	5	11,1	-	-	-	-	0,018**
	Yok	40	88,9	48	100,0	-	-	
Santral Metastaz, n %	Var	38	84,4	1	2,1	-	-	0,001**
	Yok	7	15,6	47	97,9	-	-	
Lateral Metastaz, n %	Var	33	73,3	-	-	-	-	0,001**
	Yok	12	26,7	48	100,0	-	-	
Skip Metastaz, n %	Var	9	20,0	-	-	-	-	0,001**
	Yok	36	80,0	48	100,0	-	-	
Multifokalite, n %	Var	20	47,6	11	22,9	-	-	0,014**
	Yok	22	52,4	37	77,1	-	-	
Ekstratiroideal yayılım, n %	Var	4	8,9	1	2,1	-	-	0,146
	Yok	41	91,1	47	97,9	-	-	
T, n %	1	7	15,6	26	54,2	-	-	0,008**
	1a	12	26,7	10	20,8	-	-	
	1b	9	20,0	5	10,4	-	-	
	2	7	15,6	6	12,5	-	-	
	3a	5	11,1	1	2,1	-	-	
	3b	1	2,2	-	-	-	-	
	4a	3	6,7	-	-	-	-	
	4b	1	2,2	-	-	-	-	
N, n %	0	2	4,4	47	97,9	-	-	0,001**
	1	7	15,6	-	-	-	-	
	1a	7	15,6	1	2,1	-	-	
	1b	29	64,4	-	-	-	-	
M, n %	0	43	95,6	48	100,0	-	-	0,140
	1	2	4,4	-	-	-	-	
Evre, n %	1	38	84,4	48	100,0	-	-	0,089
	2	2	4,4	-	-	-	-	
	3	2	4,4	-	-	-	-	
	4a	1	2,2	-	-	-	-	
	4b	2	4,4	-	-	-	-	

SS: Standart sapma

Histopatolojik sonuçlar açısından grupların karşılaştırmasında tümör boyutları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0,001$). Klinik olarak anlamlı olmamakla birlikte yapılan ikili karşılaştırmalara göre Grup 3'teki ortalama nodül boyutunun Grup 1 ve Grup 2 yüksek olması anlamlı bulundu ($p<0,01$). Bununla beraber, Grup 1'de ortalama tümör boyutu, Grup 2'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Buna paralel olarak, karsinom / mikrokarsinom oranı Grup 1'de Grup 2'ye göre daha yüksek idi (Tablo 7).

Grup 1'de tümör kapsül invazyonu daha fazla olmasına karşın (%51,1) Grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,083$). Ekstratiroideal yayılım açısından da Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,146$). Ancak her iki grup lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon açısından kıyaslandığında Grup 1 lehine anlamlı farklılık ($p=0,001$, $p=0,018$; sırası ile) saptandı. Ayrıca multifokalite ve skip metastaz görülme oranı Grup 1'de daha yüksek ($p=0,014$ ve $p=0,001$; sırası ile) saptandı (Tablo 7).

TNM evrelemesine göre gruplar arası kıyaslama yapıldığında T ve N parametreleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılık ($p=0,008$ ve $p=0,001$; sırası ile) mevcuttu (Tablo 7).

Gruplara göre BRAF skor oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup Grup 1'de skor 2+ ve 3+ daha yüksek bulundu idi ($p=0,001$). Grup 1 ve 2'de BRAF pozitifliği Grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). TERT skoru oranları ve TERT pozitifliği Grup 1 ve 2'de benzer idi ($p=0,103$ ve $p=0,054$; sırası ile). Bununla birlikte, Grup 2'de TERT pozitifliği %12,5 seviyesinde iken Grup 1'de daha düşük idi (%6,7). Gruplara Göre BRAF + TERT sonuç oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0,001$). Grup 1 ve 2'de BRAF ve TERT birlikteliği görülme oranı Grup 3'e göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$) ancak ikili karşılaştırmada Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,213$) (Tablo 8).

Tablo 8. *BRAF ve TERT mutasyonları için immünohistokimya boyanma sonuçları*

Parametre		Grup 1 (n=45)		Grup 2 (n=48)		Grup 3 (n=44)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	
BRAF Skor	0	10	22,2	21	43,8	43	97,7	0,001**
	1+	3	6,7	3	6,3	1	2,3	
	2+	16	35,6	13	27,1	-	-	
	3+	16	35,6	11	22,9	-	-	
BRAF Sonuç	<i>Negatif</i>	13	28,9	21	43,8	43	97,7	0,001**
	<i>Pozitif</i>	32	71,1	27	56,3	1	2,3	
TERT Skor	0	42	93,3	42	87,5	44	100,0	0,103
	1+	3	6,7	2	4,2	-	-	
	2+	-	-	3	6,3	-	-	
	3+	-	-	1	2,1	-	-	
Z Skor	1	42	93,3	42	87,5	44	100,0	0,187
	2	2	4,4	1	2,1	-	-	
	3	1	2,2	-	-	-	-	
	4	-	-	-	-	-	-	
	5	-	-	-	-	-	-	
	6	-	-	-	-	-	-	
TERT Sonuç	<i>Negatif</i>	42	93,3	42	87,5	44	100,0	0,054
	<i>Pozitif</i>	3	6,7	6	12,5	-	-	
BRAF ve TERT birlikteliği	<i>Sadece TERT</i>	1	2,2	1	2,1	-	-	0,001**
	<i>Sadece BRAF</i>	30	66,7	22	45,8	1	2,3	
	<i>Negatif</i>	12	26,7	20	41,7	43	97,7	
	<i>BRAF+TERT</i>	2	4,4	5	10,4	-	-	

BRAF:V-Raf murin sarkom viral onkogen homolog B (BRAF V600E); TERT: Telomeraz ters transkriptaz

Tablo 9. Gruplara Göre Post Operatif Takiplerin Değerlendirilmesi

		Grup 1 (n=45)		Grup 2 (n=48)		Grup 3 (n=44)		P değeri
Post op TSH, Ort±SS		25 (0,1-128)		26 (0,1-225)		3,1 (0,01-169,6)		0,004**
Post op Anti Tg, Ort±SS		0,9 (0,1-554)		0,9 (0,1-199)		0,9 (0,1-3,5)		0,383
Post op Stimüle Tg, Ort±SS		3 (0,04-1500)		0,9 (0,2-30)		0,2 (0,2-21,8)		0,224
RAI, n %	<i>Aldı</i>	43	95,6	20	41,7	0	0	0,001**
	<i>Almadı</i>	2	4,4	28	58,3	44	100,0	
Nüks, n %	<i>Var</i>	2	4,4	-	-	1	2,3	0,342
	<i>Yok</i>	43	95,6	48	100,0	43	97,7	
Tekrar cerrahi, n %	<i>Evet</i>	8	17,8	1	2,1	0	0	0,001**
	<i>Hayır</i>	37	82,2	47	97,9	44	100,0	
Hastaliksız sağkalım (ay), Ort±SH		15,33±1,89		13,23±1,83		15,57±1,91		0,619
Genel sağkalım (ay), Ort±SH		16,80±2,01		13,23±1,95		15,57±2,03		0,434
Mortalite, n %	<i>Var</i>	1	2,2	-	-	-	-	0,357
	<i>Yok</i>	44	97,8	48	100,0	44	100,0	
SS: Standart sapma; RAI: Radyoaktif İyot Ablasyon; SH: Standart hata (normal dağılımlı olmayan verilerde kullanıldı)								

Gruplara göre postoperatif dönemde ölçülen TSH, stimüle Tg ve Anti Tg değerleri karşılaştırıldığında TSH ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (p=0,004). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre Grup 2'nin postoperatif TSH ölçümlerinin, Grup 3'ten yüksek olması anlamlı bulundu (p<0,01). Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 9). Stimüle Tg ve Anti Tg değerleri gruplarda benzerdi (p=0,383 ve p=0,224; sırası ile).

Grup 1'de hem lokal ileri hastalık, hem de uzak metastaz daha fazla olduğundan RAI alan hasta sayısı Grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha fazla idi (p=0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre ikincil girişim, Grup 1'deki hastaların %17,8'inde (n=8) gerekli görülürken Grup 2'de bu oran %2,1 (n=1) idi (p=0,001). Gruplar arasında hastaliksız sağkalım, ortalama sağkalım, nüks gelişimi ve mortalite açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

Ellibeş yaş altı ve üzeri hastalar karşılaştırıldığında BRAF mutasyonu oranı benzer olup, cinsiyete göre de BRAF mutasyon sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi (Tablo 10).

BRAF mutasyonu İHK boyama sonuçlarının detaylı değerlendirmesinde yaş kategorisinde 74 hastada Skor 0, 7 hastada Skor 1, 29 hastada Skor 2, 27 hastada Skor 3 boyanma saptandı. Yine yaş ve cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada BRAF mutasyonu skor sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 11).

Tablo 10. BRAF Mutasyonu Pozitiflik Saptanmasına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi

		Negatif (n=77)		Pozitif (n=60)		P değeri
		n	%	n	%	
Yaş Kategorik	<55	57	74,0	46	76,7	0,723
	≥55	20	26,0	14	23,3	
Cinsiyet	Kadın	60	77,9	42	70,0	0,291
	Erkek	17	22,1	18	30,0	

Tablo 11. BRAF Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi

		0 (n=74)		1+ (n=7)		2+ (n=29)		3+ (n=27)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş Kategorik	<55	54	73,0	7	100,0	19	65,5	23	85,2	0,144
	≥55	20	27,0	-	-	10	34,5	4	14,8	
Cinsiyet	Kadın	57	77,0	5	71,4	21	72,4	19	70,4	0,898
	Erkek	17	23,0	2	28,6	8	27,6	8	29,6	

TERT mutasyonu sonuçları incelendiğinde, 55 yaş altı ve 55 yaş üzeri hastalarda mutasyon oranı benzer olup, cinsiyete göre de TERT mutasyonu sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 12).

Tablo 12. TERT Mutasyonu Pozitiflik Saptanmasına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi

		Negatif (n=128)		Pozitif (n=9)		P değeri
		n	%	n	%	
Yaş Kategorik	<55	96	75,0	7	77,8	0,852
	≥55	32	25,0	2	22,2	
Cinsiyet	Kadın	94	73,4	8	88,9	0,304
	Erkek	34	26,6	1	11,1	

İmmünohistokimyasal (İHK) çalışma sonuçlarına göre 9 hastaya ait TERT mutasyonu daha detaylı değerlendirildiğinde; 128 hasta Skor 0, 5 hastada Skor 1, 3 hastada Skor 2, 1 hastada Skor 3 boyanma saptandı. TERT mutasyonu skor sonuçları yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi (Tablo 13).

Tablo 13. TERT Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi

		0 (n=128)		1+ (n=5)		2+ (n=3)		3+ (n=1)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş Kategorik	<55	96	75,0	5	100,0	1	3,3	1	100,0	0,144
	≥55	32	25,0	-	-	2	66,7	-	-	
Cinsiyet	Kadın	94	73,4	4	80,0	3	100,0	1	100,0	0,898
	Erkek	34	26,6	1	-	-	-	-	-	

BRAF ve TERT mutasyon pozitifliğinin birlikte görüldüğü 7 hasta çalışmada yer alan toplam hastaların (n=137) %5,1'ini oluşturmaktadır. Yapılan analizde BRAF ve TERT mutasyon birlikteliği olan hastalar; sadece BRAF veya sadece TERT mutasyonu olan hastalar ile mutasyonu olmayan hastalar ile birlikte değerlendirildi ve bu iki demografik parametre için istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14. BRAF + TERT Mutasyon Birlikteliğinin Görülme Sıklığına Göre Yaş ve Cinsiyetin Değerlendirilmesi

		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=53)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif mutasyon (n=75)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş Kategorik	<55	2	100,0	41	77,4	5	71,4	55	73,3	0,805
	≥55	0	0	12	22,6	2	28,6	20	26,7	
Cinsiyet	Kadın	2	100,0	36	67,9	6	85,7	58	77,3	0,446
	Erkek	0	0	17	32,1	1	14,3	17	22,7	

BRAF mutasyonu ve tümör boyutu ilişkisini değerlendirmek amacı ile tümör boyutu <1 cm (PMK) ve ≥1 cm (PTK) olgular karşılaştırıldığında, PTK olgularında BRAF mutasyonunun PMK'li olgulardan daha fazla olduğu (p=0,001) ve BRAF Skor 2+ ve 3+ boyanma olan olgularda PTK oranı daha yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 15-16).

Tablo 15. BRAF Mutasyonu Pozitifliği ile Tümör Boyut İlişkisi

	Negatif (n=77)		Pozitif (n=60)		P değeri
	n	%	n	%	
PTK	20	26,0	36	60,0	0,001 **
PMK	14	18,2	23	38,3	
Kontrol	43	55,8	1	1,7	

Tablo 16. BRAF Mutasyonu Skorlamasına Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	0 (n=74)		1+ (n=7)		2+ (n=29)		3+ (n=27)		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
PTK	18	24,3	4	57,1	19	65,5	15	55,6	0,001 **
PMK	13	17,6	2	28,6	10	34,5	12	44,4	
Kontrol	43	58,1	1	14,3	-	-	-	-	

TERT mutasyonu ve tümör boyutu ilişkisini değerlendirmek amacı ile yine tümör boyutu <1 cm (PMK) ve ≥ 1 cm (PTK) olgular karşılaştırıldığında, PTK olgularında TERT mutasyonunun PMK'li olgulardan daha fazla olduğu ($p=0,041$) saptandı, ancak TERT Skorlamasına göre farklılık izlenmedi ($p=0,065$) (Tablo 17-18).

Tablo 17. TERT Mutasyonu Pozitifliği ile Tümör Boyut İlişkisi

	Negatif (n=128)		Pozitif (n=9)		P değeri
	n	%	n	%	
PTK	49	38,3	7	77,8	0,041*
PMK	35	27,3	2	22,2	
Kontrol	44	34,4	-	-	

Tablo 18. TERT Mutasyonu Skorlamasına Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	0 (n=128)		1+ (n=5)		2+ (n=3)		3+ (n=1)		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
PTK	49	38,3	5	100,0	1	33,3	1	100,0	0,065
PMK	35	27,3	-	-	2	66,7	-	-	
Kontrol	44	34,4	-	-	-	-	-	-	

BRAF ve TERT mutasyon pozitifliğinin birlikte görüldüğü olgular tümör boyutuna göre kategorize edildiğinde PTK'li hastalarda PMK'lu hastalara göre BRAF + TERT pozitifliğinin daha fazla görüldüğü ($p=0,001$) tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. BRAF + TERT Mutasyon birlikteliğine Göre Mikrokarsinom / Karsinom Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=53)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif mutasyon (n=75)		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	
PTK	2	100,0	31	58,5	5	71,4	18	24,0	0,001**
PMK	-	-	21	39,6	2	28,6	14	18,7	
Kontrol	-	-	1	1,9	-	-	43	53,7	

BRAF ve TERT mutasyonu ile multifokalite ilişkisi değerlendirildiğinde her iki mutasyon için de pozitiflik ve boyanma skoru ile multifokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 20 - 23).

Tablo 20. BRAF Mutasyonu Pozitifliği ile Multifokalite İlişkisi

		Negatif (n=33)		Pozitif (n=47)		P değeri
		n	%	n	%	
Multifokalite	Var	12	36,4	19	33,3	0,771
	Yok	21	63,6	38	66,7	

Tablo 21. BRAF Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		0 (n=30)		1+ (n=6)		2+ (n=28)		3+ (n=26)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Multifokalite	Var	10	33,3	3	50,0	10	35,7	8	30,8	0,841
	Yok	20	66,7	3	50,0	18	64,3	18	69,2	

Tablo 22. TERT Mutasyonu Pozitifliği ile Multifokalite İlişkisi

		Negatif (n=81)		Pozitif (n=9)		P değeri
		n	%	n	%	
Multifokalite	Var	30	37,0	1	11,1	0,120
	Yok	51	63,0	8	88,9	

Tablo 23. TERT Mutasyonu Kategorik Skorlamaya Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		0 (n=81)		1+ (n=5)		2+ (n=3)		3+ (n=1)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Multifokalite	Var	30	37,0	-	-	1	33,3	-	-	0,335
	Yok	51	63,0	5	100,0	2	66,7	1	100,0	

BRAF ve TERT mutasyonu birlikteliği olan olgular herhangi bir mutasyonun tek başına pozitif olduğu veya mutasyon görülmeyen olgular ile karşılaştırıldığında multifokalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. BRAF + TERT Mutasyonunun Birlikte Görüldüğü Olgulara Göre Multifokalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=50)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif mutasyon (n=31)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Multifokalite	Var	-	-	18	36,0	1	14,3	12	38,7	0,455
	Yok	2	100,0	32	64,0	6	85,7	19	61,3	

BRAF mutasyonu ile bilinen prognostik faktörler olan tümör kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve ekstratiroideal yayılım ilişkisi değerlendirildi. Bu prognostik faktörlerden ekstratiroideal yayılım istatistiksel olarak anlamlı (p=0,029) iken diğer faktörler ile BRAF pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı. (Tablo 25).

Tablo 25. BRAF Mutasyonu İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

		Negatif (n=34)		Pozitif (n=59)		P değeri
		n	%	n	%	
Tümör kapsül invazyonu	<i>Var</i>	17	50,0	22	37,3	0,232
	<i>Yok</i>	17	50,0	37	62,7	
Lenfovasküler invazyon	<i>Var</i>	6	17,7	14	23,7	0,487
	<i>Yok</i>	28	82,3	45	76,3	
Perinöral invazyon	<i>Var</i>	2	5,9	3	5,1	0,870
	<i>Yok</i>	32	94,1	56	94,9	
Ekstratiroideal yayılım	<i>Var</i>	-	-	5	8,5	0,029*
	<i>Yok</i>	34	100,0	54	91,5	

Benzer şekilde TERT mutasyonu ile aynı prognostik faktörlerin ilişkisi değerlendirildi. Bu prognostik faktörlerden hiçbiri ile TERT pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 26).

Tablo 26. TERT Mutasyonu İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

		Negatif (n=84)		Pozitif (n=9)		P değeri
Tümör kapsül invazyonu	Var	35	41,7	4	44,4	0,872
	Yok	49	58,3	5	55,6	
Lenfovasküler invazyon	Var	19	22,6	1	11,1	0,392
	Yok	65	77,4	8	88,9	
Perinöral invazyon	Var	5	6,0	-	-	0,306
	Yok	79	94,0	9	100,0	
Ekstratiroideal yayılım	Var	5	6,0	-	-	0,306
	Yok	79	94,0	9	100,0	

BRAF ve TERT mutasyonu birlikteliği ile aynı prognostik faktörlerin değerlendirmesinde de TERT mutasyonu ile benzer şekilde anlamlı bir farklılık görülmedi. (Tablo 27).

Tablo 27. BRAF + TERT Mutasyonu Birlikteliği İle Bilinen Lokal Prognostik Faktörlerin İlişkisi

		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=52)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif (n=32)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Tümör kapsül invazyonu	Var	1	50,0	19	36,5	3	42,9	16	50,0	0,675
	Yok	1	50,0	33	63,5	4	57,1	16	50,0	
Lenfovasküler invazyon	Var	-	-	13	25,0	1	14,3	6	18,8	0,633
	Yok	2	100,0	39	75,0	6	85,7	26	81,2	
Perinöral invazyon	Var	-	-	3	5,8	-	-	2	6,3	0,787
	Yok	2	100,0	49	94,2	7	100,0	30	93,7	
Ekstratiroideal yayılım	Var	-	-	5	9,6	-	-	-	-	0,109
	Yok	2	100,0	47	90,4	7	100,0	32	100,0	

BRAF mutasyonu pozitifliğinde santral bölge metastazı anlamlı düzeyde daha fazla iken (p=0,019), lateral bölge metastazı ve skip metastaz açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. BRAF Mutasyonu ile Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Negatif (n=34)		Pozitif (n=60)		P değeri
		n	%	n	%	
Santral metastaz	<i>Var</i>	9	26,5	30	50,0	0,019**
	<i>Yok</i>	25	73,5	30	50,0	
Lateral Metastaz	<i>Var</i>	11	32,4	22	36,7	0,630
	<i>Yok</i>	23	67,6	38	63,3	
Skip Metastaz	<i>Var</i>	3	8,8	6	10,0	0,831
	<i>Yok</i>	31	91,2	54	90,0	

TERT mutasyonu ile santral bölge, lateral bölge metastazı ve skip metastaz açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. TERT Mutasyonu Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Negatif (n=84)		Pozitif (n=9)		P değeri
		n	%	n	%	
Santral metastaz	<i>Var</i>	36	42,9	3	33,3	0,577
	<i>Yok</i>	48	57,1	6	66,7	
Lateral Metastaz	<i>Var</i>	32	38,1	1	11,1	0,080
	<i>Yok</i>	52	61,9	8	88,9	
Skip Metastaz	<i>Var</i>	9	10,7	-	-	0,164
	<i>Yok</i>	75	89,3	9	100,0	

BRAF + TERT mutasyonun pozitifliğinin birlikte görüldüğü olgularda metastaz açısından değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 30).

Tablo 30. BRAF + TERT Mutasyonunun Birlikte Görüldüğü Olgulara Göre Metastaz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=52)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif (n=32)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Santral metastaz	<i>Var</i>	1	50,0	28	53,9	2	28,6	8	25,0	0,055
	<i>Yok</i>	1	50,0	24	46,1	5	71,4	24	75,0	
Lateral Metastaz	<i>Var</i>	1	50,0	22	71,0	-	-	10	31,3	0,051
	<i>Yok</i>	1	50,0	30	29,0	7	100,0	22	68,7	
Skip Metastaz	<i>Var</i>	-	-	6	11,5	-	-	3	9,4	0,566
	<i>Yok</i>	2	100,0	46	88,5	7	100,0	29	90,6	

BRAF mutasyonunun pozitifliği ve nüks gelişimi irdelendiğinde, 60 pozitif olgunun 2'sinde (%3,3) nüks saptandı (Tablo 31). Buna karşın, TERT mutasyonu pozitif olan 9 olgudan sadece birinde (%11,1) nüks görüldü (Tablo 32). Benzer şekilde BRAF ve TERT mutasyonu birlikteliği olan 7 olgunun sadece birinde nüks gelişti (Tablo 33). Mevcut verilerle yapılan istatistiksel karşılaştırmada sadece BRAF, sadece TERT veya BRAF ve TERT mutasyonu birlikteliği ile nüks gelişimi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,419, p=0,058 ve p=0,164; sırası ile).

Tablo 31. BRAF Mutasyonuna Göre Nüks Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Negatif (n=77)		Pozitif (n=60)		P değeri
		n	%	n	%	
Nüks gelişimi	<i>Var</i>	1	1,3	2	3,3	0,419
	<i>Yok</i>	76	98,7	58	96,7	

Tablo 32. TERT Mutasyonuna Göre Nüks Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Negatif (n=128)		Pozitif (n=9)		P değeri
		n	%	n	%	
Nüks gelişimi	<i>Var</i>	2	1,6	1	11,1	0,058
	<i>Yok</i>	126	98,4	8	88,9	

Tablo 33. BRAF + TERT Mutasyon Birlikteliğinin Görüldüğü Olgularda Nüks Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=53)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif (n=75)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Nüks	Var	-	-	1	1,9	1	1,43	1	1,3	0,164
	Yok	2	100,0	52	98,1	6	85,7	74	98,7	

BRAF, TERT veya BRAF + TERT mutasyonu birlikteliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). (Tablo 34-36)

Tablo 34. BRAF Mutasyonuna Göre Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		Negatif (n=77)		Pozitif (n=60)		P değeri
		n	%	n	%	
Mortalite	Var	1	1,3	-	-	0,376
	Yok	76	98,7	60	100,0	

Tablo 35. TERT Mutasyonuna Göre Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Parametre		Negatif (n=128)		Pozitif (n=9)		P değeri
		n	%	n	%	
Mortalite	Var	1	0,8	-	-	0,790
	Yok	127	99,2	9	100,0	

Tablo 36. BRAF + TERT Mutasyon Birlikteliğinin Görüldüğü Olgularda Mortalite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Parametre		Sadece TERT (n=2)		Sadece BRAF (n=53)		BRAF + TERT (n=7)		Negatif (n=75)		P değeri
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Mortalite	Var	-	-	-	-	1	1,3	1	-	0,842
	Yok	2	100,0	53	100,0	7	100	74	98,7	

6. TARTIŞMA

Kanser gelişiminde rol oynayan pek çok faktörden bir tanesi olan genetik mutasyonlar özellikle Tüm Genom Projesi'nin tamamlanmasından sonra artan sayıda laboratuvar ve klinik çalışmaya konu olmuş, bir çok farklı organ malignitesi için tümör gelişim yolları ve bu yollardaki farklı mutasyonlar tanımlanmıştır (63-65). Ancak bu mutasyonların tanımlanmış olmaları klinik pratikte birer tarama veya tanı aracı olmalarını sağlamamıştır. Bununla beraber son 2 dekatta birçok potansiyel genetik belirteç tanı ve prognostik faktör olarak önerilmiştir.

Tiroid kanserleri de, diğer kanserlerde olduğu gibi köken aldıkları hücreye göre farklı tümör yolları ile karsinogenez sürecine girmekte olup, bu yollarda yer alan çeşitli protoonkogenler ve promoterlerdeki mutasyonlar ortaya konulmuştur (66,67). 2009 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda varlıklarından bahsedilen, teknolojik ve bilimsel gelişim sürecinde geliştirilen çeşitli hazır kitler aracılığı ile pratik uygulama alanı bulmasını takiben 2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda hem risk stratifikasyonunda yer alan hem de tanısal açıdan gri alanda kalınan olgularda sitolojik inceleme basamağında da önerilebilecek bir tanı testi olarak bahsi geçen genetik belirteçler ile ilgili olarak en bilinenleri BRAF V600E'dir (44,68). Nikiforov ve ark. tarafından popülarizasyonu artan bu tanı testlerinin de zamanla çeşitliliği, genişliği ve ulaşılabilirliği artmış olup, buna paralel olarak da farklı klinik ve ülkelerden deneyimler artan sıklıkta paylaşılmaktadır (69-72). Ülkemizden de son yıllarda bu konu ile ilgili artan sıklıkta makale yayınlanmaktadır (73-75).

Moon ve ark. tarafından 2017 yılında Thyroid dergisinde yayınlanmış olan metaanalizde TERT promoter mutasyonunun BRAF mutasyonuna göre prevalansının oldukça düşük olduğu belirtilmiş olup DTK olgularında ~%11 civarında görülmektedir (83). Nitekim bizim çalışmamızda da tüm seride TERT mutasyonu olguların %6,6'sında (n=9); Grup 1 ve 2'de yer alan 93 PTK'li olgunun da %9,6'sında saptanmıştır. DTK için TERT mutasyonundaki bu nadirlik, örneklem sayılarının küçük olmasına neden olan faktörlerden biridir. BRAF mutasyonu ile

birlikteliği risk stratifikasyonunda yüksek riskli grupta olan TERT promoter mutasyonu, BRAF+TERT çift mutasyonu ile ilgili çalışmalar ve metaanalizler yayınlanmış olup, TERT mutasyonunun BRAF mutasyonu olan hastalarda daha sık görüldüğü birçok çalışmada ortaya konulmuştur (83,84). Benzer şekilde çalışmamızda da TERT mutasyonu olan 9 olgunun 7'si (%77,8) BRAF mutasyonu ile birlikte idi.

Özellikle tümörün agresif seyri ve bu iki mutasyonun ayrı ayrı ve beraber pozitif olması ile ilişkilendirilen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Tümör kapsül invazyonu, LVI, PNI, ekstratiroidal yayılım, lenfatik yayılım ve uzak metastaz gibi klasik prognostik faktörler ile tiroid kanserine özel yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörlerin de rol oynadığı tiroid kanserinde ilave bir risk faktörü belirteci arayışı son 20 yılda birçok farklı belirtecin araştırılmasına neden olmuştur (85,86,87). Bu belirteçler arasında tanı ve risk kategorizasyonu için rutin kullanıma girebilen belirteçlerden en bilineni BRAF V600E olmuştur. Kurtulmuş ve ark. çalışmasında klasik varyant PTK'de daha fazla görülmekle birlikte BRAF mutasyonu pozitifliği ile kötü prognostik faktörler olan tümör kapsül invazyonu, LVI, PNI, ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenf bezi metastazı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (73,88,89). Yayınlanan az sayıda metaanalizde BRAF+TERT mutasyon birlikteliği lokal ileri hastalık gelişimi, nüks ve mortalite ile ilişkisi pekiştirilmiştir (83,84). Ancak bu metaanalizlerde de prevalans azlığının sonuçlar üzerine olumsuz etkisinden bahsedilmiştir (83). Bununla beraber farklı ülke, farklı ırklarda yapılmış benzer sonuçlara ulaşmış makaleler de bulunmaktadır (90).

Çalışmamız yeterli seviyede bir örneklem sayısı ile agresif ve standart seyirli kanserleri bir kontrol grubu eşliğinde bu mutasyonların hastalık seyri ve prognoz ile ilişkisini ortaya koymayı hedeflemiş olup, bias oluşturabilecek metastatik potansiyeli yüksek alt tipler ve sayısı serideki PTK'ne oranla çok düşük olan diğer kanser tipleri seriden çıkarılmıştır. Literatürdeki kimi çalışmalar diğer diferansiye kanserleri ve PTK'in bilinen metastaz potansiyeli yüksek alt tipleri de dahil etmiştir (84,90). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü SEER (Surveillance, Epidemiology and End

Results) güncel verilerine göre sıklığı 15,5/100.000 olan (91) ve en sık görülen endokrin kanser olan PTK'in "klasik varyantı" ile çalışmamızın 2 malign grubu oluşturulmuş olup, kontrol grubu MNG olgularından oluşturulmuştur.

Üç gruba ait elde edilen sonuçlar bilinen prognostik faktörlerle mutasyon varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Demografik dağılımları homojen olan bu grupların histopatolojik karşılaştırmasında tümör boyutu ($p=0,001$), LVI ($p=0,001$), PNI ($p=0,018$), multifokalite ($p=0,014$), skip metastaz ($p=0,001$) gibi parametreler Grup 1'de anlamlı olarak daha sık oranda görülmüştür. Literatür ile benzer şekilde serimizde bu lokal prognostik faktörler tümörün agresivitesi ile uyumlu bulunmuştur (44,68). Tümör kapsül invazyonu ve ekstratiroidal yayılım çalışmaya ait grupların karşılaştırmasında literatürden farklı olarak anlamlı bulunmamış olup Çelik ve ark.'na ait bu literatürde de PNI ve multifokalite anlamlı bulunmamıştır (75). Her ne kadar istatistiksel anlamlılık saptanmamış olsa da ekstratiroidal yayılım Grup 1'de Grup 2'ye göre daha yüksek saptanmıştır (%8,9, %2,1; sırası ile, $p=0,146$). Özellikle tekli veya ikili mutasyon pozitifliğinde ekstratiroidal yayılım %54'lere kadar çıkabilmektedir. 653 olguluk bu seride, BRAF ve TERT mutasyonu ile cinsiyet ve multifokalite arasında ilişki saptanmazken, TERT mutasyonu ayrıca lenf nodu metastazı ile ilişkisiz bulunmuştur (60).

BRAF pozitifliği agresif tümör grubunda standart tümör grubuna oranla anlamlı düzeyde daha sık görülürken (%71,1, %56,3; sırası ile) sadece TERT mutasyonu ve BRAF+TERT birlikteliği standart ve agresif seyirli kanserlerde benzerdi. İlginç olarak BRAF+TERT mutasyonu Grup 2'de Grup 1'e oranla daha fazla idi (%10,4, %4,4; sırası ile, $p=0,001$). Literatürde genel olarak agresif tümörlerde BRAF pozitifliği daha fazla görülürken 144 hastaya ait sonuçların irdelendiği bir çalışmada TERT pozitifliği agresif seyir ile ilişkili bulunmuş buna karşın BRAF pozitifliği ile multifokalite, evre, lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (92).

Mutasyon immünekspresyonları ile hastalara ait demografik parametreler karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet ile BRAF, TERT ve BRAF+TERT pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 10, 12, 14). 2016 yılında yayınlanmış olan 653 PTK'li hastaya ait sonuçların değerlendirmesinde hem BRAF, hem de TERT mutasyonunun ileri yaştaki hastalarda daha fazla görüldüğü gösterilmiş olup, cinsiyet ve mutasyon pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır (60). Kombak ve ark.'na ait tümör dokusu, adenom dokusu ve hastaliksız dokunun kontrol grubu olarak alındığı 107 hastalık bir seride BRAF mutasyonu ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamış, lenf nodu metastazı, tümör kapsül invazyonu ve multisentrisite ile de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (93).

Çalışmamızda tümör boyutu >1cm üzeri olgularda hem BRAF, hem TERT, hem de BRAF+TERT mutasyonu immünekspresyonu anlamlı düzeyde daha fazla idi (p=0,001, p=0,041, p=0,001; sırası ile. On bir makalenin dahil edildiği ve 3911 hastaya ait bulguların ele alındığı bir meta analizde mutasyon sıklığı ile tümör boyutu ve T evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (94). Yine 504 PTK'li hastanın değerlendirildiği mayıs 2021 tarihli bir seride mikrokanserli hastalarda BRAF ve TERT mutasyonunun ile lenf nodu metastazı da dahil olmak üzere klinik, radyolojik ve patolojik olarak kötü klinik seyir ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (41).

Serimizde multifokalite ile BRAF, TERT ve BRAF+TERT mutasyon pozitifliği arasında bir bağlantı gözlenmedi (p=0,771, p=0,120, p=0,455; sırası ile). Nasirden ve ark.'nın Japonya'dan gerçekleştirmiş olduğu çalışmada BRAF ve BRAF+TERT mutasyonu ve multifokalite ile ilişki saptanmazken, TERT mutasyonu pozitif olgularda multifokalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (92). Aynı seride TERT mutasyonu ve BRAF+TERT çifte mutasyonu ile hastaliksız sağkalımın sadece BRAF pozitif hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (92).

Çalışmamızda tümör kapsül invazyonu, LVI, PNI ile BRAF mutasyonu pozitifliği direkt olarak ilişkilendirilemezken, ekstrasitroideal yayılım oranı BRAF pozitif olgularda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,029$). Trakya Üniversitesi'nde 2012-2015 yılları arasında ameliyat edilmiş 678 olgunun incelendiği seride LVI başta olmak üzere bu dört parametreye ait pozitif değerler BRAF ile ilişkili bulunmuştur (89). TERT ve BRAF+TERT birlikteliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 26,27). Chen ve Ark'nın 2020 yılında yayınlamış oldukları meta analizde TERT ve BRAF+TERT mutasyonu ile bu prognostik faktörlerin arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (95).

BRAF pozitif olgularda santral bölge metastazı BRAF negatif olgulara oranla daha sık görülmüş olup lateral bölge ve skip metastaz oranı benzerdi ($p=0,019$). Buna karşın TERT ve BRAF+TERT birlikteliğinde santral, lateral ve skip metastaz açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 29, 30). Literatürden farklı olan bu durumun serimizde TERT pozitifliği olan olgu sayısının çok düşük olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Yine güncel literatürün aksine nüks ve mortalite ile ilgili değerlendirme mutasyon pozitifliği için anlamlı bulunmadı (83). Ancak elde edilen bu literatürden farklı sonucun serimizdeki ortalama takip süresinin kısa olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza ait başlıca limitasyonlar retrospektif tasarım ve pozitif TERT immünespresyonu olan olgu sayısının düşük olması olup, diğer bir limitasyonun da hastalara ait takip süresinin tiroid kanseri için düşük olmasıdır. Bununla beraber çalışmanın yüksek gücü ve ülkemizde erişkin popülasyonda gerçekleştirilmiş, bias oluşturabilecek faktörlerin en aza indirildiği, tümörün agresif seyri ve mutasyon durumunu irdeleyen örneklem sayısı yeterli ilk çalışma olması da olumlu yönleridir. Güncel literatürde de karşımıza çıkan TERT mutasyonu prevalansının düşük olması durumu nedeni ile çok merkezli çalışmaların ülkemizdeki mutasyon profilini daha doğru yansıtabileceğini düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda BRAF, TERT ve her iki mutasyonun pozitifliği ile büyük tümör boyutunun ilişkili olduğu, BRAF pozitifliğinde ektratiroideal yayılımın daha fazla olduğu ancak metastaz, nüks ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Sonuç olarak bu mutasyonların varlığının klinik seyri tam olarak yansıtmaması güncel literatürdeki toplumsal ve ırksal farklılıkları destekler nitelikte olup, uluslararası kılavuzlarda belirtilen prognostik faktörler içinde en yeni grup olan genetik mutasyon belirteçlerinin ülkemizde rutin kullanıma girmeden önce klinik yarar açısından daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.



8. KAYNAKLAR

1. Kara F, Keskinliç B. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2017; 20-25.
2. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2019 Mar;48(1):23–35.
3. Wells SA, In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer of the Endocrine System. *Principles and Practice of Oncology*. 8th Ed., Philadelphia Lippincott Williams&Wilkins, 2008; 44:1655-82
4. International Human Genome Sequencing Consortium, Whitehead Institute for Biomedical Research, Center for Genome Research:, Lander ES, Linton LM, Birren

B, Nusbaum C, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860–921.

5. Kivilcim T, Sezer A, Makay O. What has changed with 2015 American Thyroid Association Management Guidelines. *UCD*. 2016 Dec 21;32(4):323–323.

6. Özdemir S, Özdemir Ö. The molecular etiological parameters in thyroid cancer. *CMJ*. 2014 Mar 28;36(1):128–46.

7. Gurbuzler L. The Role and Importance of Molecular Tests in Approach to Thyroid Nodules. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Aug 9;54(2):74–8.

8. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, editors. *Schwartz's principles of surgery*. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014.

9. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *eur j endocrinol*. 2005 Oct;153(4):489–98.

10. Rogers-Stevane J, Kauffman GL. A Historical Perspective on Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008 Dec;41(6):1059–67.

11. Hannan SA. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery. *International Journal of Surgery*. 2006;4(3):187–91.

12. Henry JF. *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands*

13. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, Tashjian AH Jr. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973;289:437-41.

14. Paunović I, Živaljević V, Gorić Z, Slijepčević N, Denović M, Diklić A. Surgical anatomy of thyroid and parathyroid glands and basic principles of operative technique. *Med gl Ins stit Zlatibor*. 2012;17(43):7–28.
15. Erbil Y. Tiroid ve paratiroid cerrahisi teknikler atlası. Tiroid bezi arter ve venleri. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti: 2017; 4-6
16. Henry JF, Clark O.H, Duh Q.Y. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia.1997;8-14
17. Hollinshead WH. Anatomy of the Endocrine Glands. *Surgical Clinics of North America*. 1952 Aug;32(4):1115–40.
18. Skandalakis LJ, Skandalakis JE, Skandalakis PN. *Surgical anatomy and technique: a pocket manual*. 4th edition. New York: Springer; 2014.
19. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL, eds. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders comp;1991. 5-12
20. Erbil Y. Tiroid ve paratiroid cerrahisi teknikler atlası. Boyun diseksiyonu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti: Ankara 2017;147-150.
21. Liu S, Semenciw R, Ugnat A-M, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer*. 2001 Nov;85(9):1335–9.
22. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164.

23. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009 Aug 15;115(16):3801–7.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid cancer staging. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. Springer-Verlag, New York, 2010. p.59-64.
25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2020. p: 163-165
26. Erbil Y. Tiroid ve paratiroid cerrahisi teknikler atlası. Boyun diseksiyonu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti: Ankara 2017; p. 127-129
27. Livolsi VA. Papillary Neoplasms of the Thyroid: *Pathologic and Prognostic Features*. *American Journal of Clinical Pathology*. 1992 Mar 1;97(3):426–34.
28. Albores-Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: A study of 17 cases. *Human Pathology*. 1991 Dec;22(12):1195–205.
29. Sobrinho-Simoes M, Soares J, Carniero F, Limbert E. Diffuse follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Report of eight cases of a distinct aggressive type of thyroid tumor 1990.
30. Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 1976 Dec 1;43(4):207–16.
31. Erbil Y. Tiroid ve paratiroid cerrahisi teknikler atlası. Boyun diseksiyonu. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti: Ankara 2017; p. 128

32. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 2003 Apr 1;63(7):1454–7.
33. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch.* 2003 Jan;442(1):71–6.
34. Lang BH-H, Lo C-Y, Chan W-F, Lam K-Y, Wan K-Y. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):730–8.
35. D’Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: Histology and prognosis. *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1123–9.
36. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid a clinicopathologic entity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1959 Jan;19(1):152–61.
37. Hoff AO, Hoff PM. Medullary Thyroid Carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2007 Jun;21(3):475–88.
38. Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct;22(5):387–91.

39. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov;13(11):644–60.
40. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*. 2013 Jul;49(7):702–6.
41. Lee J, Ha EJ, Roh J, Kim HK. Presence of TERT \pm BRAF V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery*. 2021 May;S0039606021003172.
42. Ren H, Shen Y, Hu D, He W, Zhou J, Cao Y, et al. Co-existence of BRAF^{V600E} and TERT promoter mutations in papillary thyroid carcinoma is associated with tumor aggressiveness, but not with lymph node metastasis. *CMAR*. 2018 May;Volume 10:1005–13.
43. Yang T, Chen C, Pan N-F, Sun L-Y, Jiang X-L, Li J-N, et al. [BRAF V600E Mutation and TERT Promoter Mutation in Papillary Thyroid Carcinomas and Their Association with Clinicopathological Characteristics]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019 Dec;50(6):919–24.
44. 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 Jan;26(1):1–133.
45. Kivilcim T, Sezer A, Makay O. What has changed with 2015 American Thyroid Association Management Guidelines. *Turk J Surg*. 2018 Aug 27

46. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun;417(6892):949–54.
47. Daum G, Eisenmann-Tappe I, Fries H-W, Troppmair J, Rapp UR. The ins and outs of Raf kinases. *Trends in Biochemical Sciences*. 1994 Nov;19(11):474–80.
48. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer*. 2005 Jun 1;12(2):245–62.
49. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Dec 1;90(12):6373–9.
50. Weinrich SL, Pruzan R, Ma L, Ouellette M, Tesmer VM, Holt SE, et al. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT. *Nat Genet*. 1997 Dec;17(4):498–502.
51. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocrine-Related Cancer*. 2013 Aug;20(4):603–10.
52. McCubrey JA, Steelman LS, Abrams SL, Lee JT, Chang F, Bertrand FE, et al. Roles of the RAF/MEK/ERK and PI3K/PTEN/AKT pathways in malignant transformation and drug resistance. *Advances in Enzyme Regulation*. 2006;46(1):249–79.
53. Sugimoto Y, Whitman M, Cantley LC, Erikson RL. Evidence that the Rous sarcoma virus transforming gene product phosphorylates phosphatidylinositol and diacylglycerol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1984 Apr 1;81(7):2117–21.

54. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*. 2017 Aug;170(4):605–35.

55. Vara JÁF, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2004 Apr;30(2):193–204.

56. Yeager N, Klein-Szanto A, Kimura S, Di Cristofano A. Pten Loss in the Mouse Thyroid Causes Goiter and Follicular Adenomas: Insights into Thyroid Function and Cowden Disease Pathogenesis. *Cancer Res*. 2007 Feb 1;67(3):959–66.

57. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell*. 2007 Jul;12(1):9–22.

58. Dural C, Akarsu C, Ünsal MF, Büyükaşık S, Çelik MF, Soyluk Selçukbiricik Ö, Turgut H, Bademler S, Gönenç M, Alış H. Tiroid bezi hastalıkları cerrahisi multidisipliner yönetimi: Beş yıllık analiz ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi deneyimi. *Endokrinolojide Diyalog*. 2015;12(1):1-8

59. Kabuli HA, Dural AC, Akarsu C, Ünsal MG, Halicioğlu İ, Karakaya P, et al. Effect Of Multidisciplinary Board On The Diagnosis And Treatment Of Endocrine Diseases. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018 Mar 12;25–31.

60. Jin L, Chen E, Dong S, Cai Y, Zhang X, Zhou Y, et al. *BRAF* and *TERT* promoter mutations in the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma: a study of 653 patients. *Oncotarget*. 2016 Apr 5;7(14):18346–55.

61. Penna GC, Pestana A, Cameselle JM, Momesso D, de Andrade FA, Vidal APA, et al. *TERT*p mutation is associated with a shorter progression free survival in

patients with aggressive histology subtypes of follicular-cell derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2018 Sep;61(3):489–98.

62. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2017 Nov;87(5):411–7.

63. Chan VT, McGee JO. Cellular oncogenes in neoplasia. *J Clin Pathol*. 1987 Sep;40(9):1055-63

64. Anderson MW, Reynolds SH, You M, Maronpot RM. Role of proto-oncogene activation in carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1992 Nov;98:13-24

65. Naidoo N, Pawitan Y, Soong R, Cooper DN, Ku CS. Human genetics and genomics a decade after the release of the draft sequence of the human genome. *Hum Genomics*. 2011 Oct;5(6):577-622. doi: 10.1186/1479-7364-5-6-577.

66. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, Zhu Z, Ciampi R, Roh M, Shedden K, Gauger P, Doherty G, Thompson NW, Hanash S, Koenig RJ, Nikiforov YE. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene*. 2005 Oct 6;24(44):6646-56

67. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumorigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells*. 2021 May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082

68. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–1214

69. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5399-404
70. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004 Feb;202(2):247-51
71. Fugazzola L, Mannavola D, Cirello V, Vannucchi G, Muzza M, Vicentini L, Beck-Peccoz P. BRAF mutations in an Italian cohort of thyroid cancers. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Aug;61(2):239-43
72. Kim KH, Kang DW, Kim SH, Seong IO, Kang DY. Mutations of the BRAF gene in papillary thyroid carcinoma in a Korean population. *Yonsei Med J.* 2004 Oct 31;45(5):818-21
73. Kurtulmus N, Duren M, Ince U, Cengiz Yakicier M, Peker O, Aydın O, Altıok E, Giray S, Azizlerli H. BRAF(V600E) mutation in Turkish patients with papillary thyroid cancer: strong correlation with indicators of tumor aggressiveness. *Endocrine.* 2012 Oct;42(2):404-10
74. Şahpaz A, Önal B, Yeşilyurt A, Han Ü, Delibaşı T. BRAF(V600E) Mutation, RET/PTC1 and PAX8-PPAR Gamma Rearrangements in Follicular Epithelium Derived Thyroid Lesions - Institutional Experience and Literature Review. *Balkan Med J.* 2015 Apr;32(2):156-66
75. Celik M, Bulbul BY, Ayturk S, Durmus Y, Gurkan H, Can N, Tastekin E, Ustun F, Sezer A, Guldiken S. The relation between BRAFV600E mutation and

clinicopathological characteristics of papillary thyroid cancer. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 1;17(1):30-34

76. Chan VT, McGee JO. Cellular oncogenes in neoplasia. *J Clin Pathol*. 1987 Sep;40(9):1055-63

77. Anderson MW, Reynolds SH, You M, Maronpot RM. Role of proto-oncogene activation in carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1992 Nov;98:13-24

78. Naidoo N, Pawitan Y, Soong R, Cooper DN, Ku CS. Human genetics and genomics a decade after the release of the draft sequence of the human genome. *Hum Genomics*. 2011 Oct;5(6):577-622. doi: 10.1186/1479-7364-5-6-577.

79. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, Zhu Z, Ciampi R, Roh M, Shedden K, Gauger P, Doherty G, Thompson NW, Hanash S, Koenig RJ, Nikiforov YE. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene*. 2005 Oct 6;24(44):6646-56

80. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The Genomic Landscape of Thyroid Cancer Tumorigenesis and Implications for Immunotherapy. *Cells*. 2021 May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082

81. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167–1214

82. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Máximo V, Silva P, Magalhães J, Abrosimov A, Guiu XM, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations are associated with

some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol.* 2004 Feb;202(2):247-51

83. Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, Hahn S, Park DJ, Park YJ. Effects of Coexistent BRAF^{V600E} and TERT Promoter Mutations on Poor Clinical Outcomes in Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *Thyroid.* 2017 May;27(5):651-660

84. Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, Wang Y. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics Correlating to the Occurrence of Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Sep 30;10:549882

85. Papathomas TG, Nosé V. New and Emerging Biomarkers in Endocrine Pathology. *Adv Anat Pathol.* 2019 May;26(3):198-209

86. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ulisse S, Baldini E, Giannini R, Miccoli P, Antonelli A, Basolo F. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg.* 2018 Aug;7(Suppl 1):S19-S29

87. Renaud CO, Ziros PG, Chartoumpakis DV, Bongiovanni M, Sykiotis GP. Keap1/Nrf2 Signaling: A New Player in Thyroid Pathophysiology and Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Aug 2;10:510

88. Cipriani NA. Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Surg Pathol Clin.* 2019 Dec;12(4):883-900

89. Sezer A, Celik M, Yilmaz Bulbul B, Can N, Tastekin E, Ayturk S, Ustun F, Guldiken S, Sut N. Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 May 20;17(2):144-151

90. Kim SY, Kim T, Kim K, Bae JS, Kim JS, Jung CK. Highly prevalent BRAF V600E and low-frequency TERT promoter mutations underlie papillary thyroid carcinoma in Koreans. *J Pathol Transl Med.* 2020 Jul;54(4):310-317

91. National Institute of Health, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. CancerStatFacts: Thyroid Cancer. Erişim: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> . Erişim tarihi: 18/08/2021

92. Nasirden A, Saito T, Fukumura Y, Hara K, Akaike K, Kurisaki-Arakawa A, Asahina M, Yamashita A, Tomomasa R, Hayashi T, Arakawa A, Yao T. In Japanese patients with papillary thyroid carcinoma, TERT promoter mutation is associated with poor prognosis, in contrast to BRAF^{V600E} mutation. *Virchows Arch.* 2016 Dec;469(6):687-696

93. Kombak FE, Özkan N, Uğurlu MÜ, Kaya H. BRAFV600E Immunohistochemistry in Papillary Thyroid Carcinomas: Relationship Between Clinical and Morphological Parameters. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35(2):83-91.

94. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Hassell L. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Nov;87(5):411-417

95. Chen B, Shi Y, Xu Y, Zhang J. The predictive value of coexisting BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 May;94(5):731-742

