



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN
DOKU İNVAZYONU VE TÜMÖR ANJİOJENEZİNDE
PEDF, VEGF, NF-KB'NİN ROLÜ

Dr.Gülner KAZIMZADE

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2022



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN
DOKU İNVAZYONU VE TÜMÖR ANJİOJENEZİNDE
PEDF, VEGF, NF-KB’NİN ROLÜ

Dr.Gülнар KAZİMZADE

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez danışmanı

Prof. Dr. Ömer Alper GÜRLEK

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, hem karakteri ile hem de hekimliği ile kendime örnek aldığım ve almaya devam edeceğim, çalışmalarına yol gösteren çok değerli tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Ömer Alper GÜRLEK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destekleri için Patoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Olcay KURTULAN, Doç. Dr. Aytekin AKYOL, Prof. Dr. Cenk SÖKMENSÜER'e çok teşekkür ederim. Ayrıca çalışmamda immünohistokimya boyamalarının yapılmasında katkıları için Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Bilimleri Yüksek Lisans öğrencisi Sinem BAKIR'a ve Moleküler Patoloji ABD'den Dr.Sarp UZUN'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımsever ve hoşgörülü tutumlarıyla çalışmama katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Endokrinoloji Bilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyelerine ve çalışanlarına verdikleri destek için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında hep yanımda olup maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülnar KAZIMZADE

Ankara,2022

ÖZET

Kazımzade G., Medüller Tiroid karsinomunun doku invazyonu ve tümör anjiogenezinde PEDF, VEGF, NF-kB'nın rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022.

Çalışmada PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin MTK doku progresyonunda rolü ve tümör anjiogenezini ile olan ilişkisi incelenmiştir. Hacettepe Üniversitesi Patoloji anabilim dalı'nda 01.01.2000 tarihi ile 31.12.2015 tarihleri arasında arşivlenmiş, hastalardan total veya subtotal tiroidektomi sonrası patolojiye gönderilen/çıkarılan 37 doku örneğini retrospektif olarak inceledik. Hastaların klinikopatolojik özellikleriyle ilgili bilgiler hastanenin otomasyon sisteminden temin edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri olarak sporadik veya kalıtsal, TNM evrelendirme, tek veya multifokal odak, rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz, progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) ile ilgili verileri değerlendirildi ve uygun patoloji doku örneklerinin Pigment epithelium-derived factor (PEDF), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nuclear factor kappa B (NF-kB), Ki-67 boyamaları sonucu elde edilen ekspresyon seviyeleriyle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda VEGF ekspresyon seviyeleri ile PFS arasında istatistiksel açıdan negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulundu ($\rho = -0,407$, $p = 0,019$) ve Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile tek veya multifokal odak özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0,070$).

Çalışmada PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin tümör anjiogenezine olan ilişkisini, bu bağlamda Microvessel density (MVD) arasında olan korelasyonunu değerlendirmek için hastaların uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 boyamaları sonucunda elde edilen ekspresyon seviyeleri ile uygun patoloji doku örneklerinin CD 31 ile boyamasından elde edilen sonuçlarıyla karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda ise istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak MTK tümör dokusunda PEDF ekspresyon seviyeleri ile tümör anjiogenezini ve doku progresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmamız PEDF'ün MTK doku progresyonundaki rolünün ve tümör anjiogenezine olan ilişkisinin değerlendirilmesi üzere literatürde ilk kez yapılan bir araştırmadır ve

MTK tümör dokusunda PEDF ekspresyon seviyeleriyle tümör doku progresyonu ve tümör anjiogenezi arasındaki korelasyonun daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri araştırmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Medüller tiroid karsinom (MTK), Pigment epithelium-derived factor (PEDF), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nuclear factor kappa B (NF-kB), Ki-67 proliferation index, MVD (Microvessel density), anjiogenezis, invazyon

ABSTRACT

Kazimzade G., The role of PEDF, VEGF, NF-kB in tissue invasion and tumor angiogenesis of medullary thyroid carcinoma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis. Ankara, 2022.

In this study, the role of PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferation index factors in MTC tissue progression and their relationship with tumor angiogenesis was investigated. We retrospectively analyzed 37 tissue samples archived between 01.01.2000 and 31.12.2015 in Hacettepe University Department of Pathology that were sent/removed from patients for pathology after total or subtotal thyroidectomy. Information about the clinicopathological features of the patients was obtained from the hospital's automation system. The clinicopathological features of the patients were evaluated as sporadic or hereditary, TNM staging, single or multifocal focus, recurrence or regional or distant metastasis, progression-free survival time (PFS), and appropriate pathology tissue samples were determined as Pigment epithelium-derived factor (PEDF), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nuclear factor kappa B (NF-kB), Ki-67 staining was compared. As a result of this comparison, a moderate negative correlation was found between VEGF expression level, and PFS ($\rho = - 0,407$, $p = 0,019$) and Ki-67 proliferation index expression levels were statistically significantly correlated with features of a single or multifocal focus ($p = 0.070$).

We also evaluated the relationship between PEDF, VEGF, NF- kB, Ki-67 proliferation index factors and tumor angiogenesis as reflected by microvessel density (MVD). To this end, we correlated the expression levels of PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 staining of suitable pathology tissue samples of the patients with the results obtained from the staining with CD 31. As a result of this comparison, no statistically significant relationship was found.

In conclusion, no significant relationship was found between PEDF expression levels in MTC tumor tissue and tumor angiogenesis and tissue progression. Our study is the first study in the literature to evaluate the role of PEDF in MTC tissue progression and its relationship with tumor angiogenesis and further

studies are needed to better understand the correlation between PEDF expression levels in MTC tumor tissue and tumor tissue progression and tumor angiogenesis.

Keywords: Medullary thyroid carcinoma (MTC), Pigment epithelium-derived factor (PEDF), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Nuclear factor kappa B (NF- κ B), Ki-67 proliferation index, MVD (Microvessel density), angiogenesis, invasion

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Medüller tiroid karsinomu.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.3. Histopatoloji.....	5
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.6. Evrelendirme.....	11
2.2. Tedavi.....	12
2.2.1. Cerrahi tedavi.....	12
2.2.2. Radyonuklid tedavi.....	13
2.2.3. Sistemik tedavi.....	13
2.2.4. Hedef tedavi.....	14
2.2.5. Tümör mikroçevre ve immunoterapi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı.....	16
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	16

3.3. Hasta popülasyonu	16
3.4. Patolojik değerlendirme	17
3.5. İmmünohistokimyasal değerlendirme	17
3.5.1. İmmünohistokimyasal skorlama	19
3.6. İstatistiksel analiz	22
3.7. Etik Kurul Onayı	23
3.8. Araştırmanın Finansmanı	23
4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri	24
4.2. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	26
4.3. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında korelasyonun değerlendirilmesi	28
4.4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	30
4.5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	32
4.6. Hastaların PEDF, VEGF, NF-kB p 65 ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	34
4.7. Hastaların Ki – 67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi.	35
4.8. Hastaların PEDF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.	35
4.9. Hastaların VEGF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.	36
4.10. Hastaların NF-kB p65 ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.	36
4.11. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.	37

5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKÇA	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
PFS	Progresyonsuz sağkalım süresi
PEDF	Pigment epithelium-derived factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
NF-kB	Nuclear factor kappa B
MVD	Microvessel density
MTK	Medüller tiroid karsinom
PECAM-1	Trombosit hücre adezyon molekülü
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor-2
VEGFR-1	Vascular endothelial growth factor receptor-1
RET	Rearranged during Transfection
MEN	Multiple endokrin neoplazi
MEN 2A	Multiple endokrin neoplazi 2A
MEN 2B	Multiple endokrin neoplazi 2B
FMTC	Ailesel Medüller Tiroid Karsinom
GTP	Guanozin-trifosfat
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CCH	C hücre hiperplazisi
H&E	Hematoksilen&Eozin
İİAS	İnce iğne aspirasyon sitolojisi
MGG	May-Grünwald–Giemsa
PAP	Papanicolaou
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsi

İHK	İmmünohistokimyasal
Ctn	Kalsitonin
CEA	Carsinoembrionic antigen
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonanslı görüntüleme
FDG	F-18 fluorodeoksiglukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
F-DOPA	F-18 etiketli dihidroksifenilalanin
SSTR	Somatostatin reseptörü
18F-DOPA	F-L-Dihidroksifenilalanin
UICC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
TNM	Tumour node metastasis
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
EBRT	Eksternal ışın radyasyon tedavisi
ATA	American Thyroid Association
I-131	İyot-131
PRRT	Peptid reseptör radyonuklid tedavi
177LU	Lutesyum-177
RECİST	Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
MKİ	Multikinaz inhibitörleri
MET	Mezenkimal-epitelyal geçiş
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
TMA	Tissue microarray

ER1	Epitope Retrieval Solution 1
ER2	Epitope Retrieval Solution 2
FGF	Fibroblast growth factor
PTK	Papiller tiroid karsinom
LNM	Lenf nodu metastazı
HIF1a	Hypoxia inducible factor 1a
HIF	Hypoxia inducible factor
OS	Genel sağkalım süresi

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** İİAS (MGG boyama, ×200): A - Yayma, orta derecede pleomorfizme sahip izole hücrelerden oluşan dağınık bir hücresel model gösterir; B - Eksantrik olarak yerleşmiş tümör çekirdeği, orta derecede pleomorfizm ve “tuz ve biber” kromatin görünümü (31)..... 7
- Şekil 2.** MTK'nin histolojik bölümleri: A - Tümör epitelooid ve fusiform hücrelerden oluşur; B - Tümör çekirdekleri, boyut olarak orta derecede bir çeşitlilik ve düşük mitotik aktivite sergiler. HE boyama: (A)×40; (B) ×100. HE: Hematoksilen-Eozin; MTK: Medüller tiroid karsinomu (31) 7
- Şekil 3.** İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen PEDF'ün mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.20
- Şekil 4.** İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen VEGF'ün mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.21
- Şekil 5.** İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen NF-kB'nin mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.21
- Şekil 6.** İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi'nin mikroskopik görüntüsü; A – skor 1, B – skor 2.....22
- Şekil 7.** İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen CD – 31 ile A - zayıf ve B - şiddetli boyanan mikrodamar alanı mikroskopik görüntüsü.22

TABLOLAR

Tablo 4. 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri	25
Tablo 4. 2. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon	28
Tablo 4. 3. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon	30
Tablo 4. 4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon	32
Tablo 4. 5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi (%LI) arasındaki korelasyon.....	34
Tablo 4. 6. Hastaların PEDF, VEGF, NF-kB P65 ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyon (SPEARMAN' S RHO).....	35
Tablo 4. 7. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyon	35
Tablo 4. 8. Hastaların PEDF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması	36
Tablo 4. 9. Hastaların VEGF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması	36
Tablo 4. 10. Hastaların NF-kB P65 ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. 11. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması.....	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Medüller tiroid karsinomu (MTK), nöral krest kaynaklı parafoliküler C hücrelerinin malign bir tümörüdür.

MTK tiroid kanseri morbidite ve mortalitesinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Başvuru anında bölgesel ve uzak metastaz oranı sırasıyla %35 ve %13'e kadardır ve son yıllarda tanıda daha erken evreye doğru bir eğilim veya genel sağkalımda iyileşme olmamıştır (1).

Pigment epithelium-derived factor (PEDF), serpinler ailesine ait bir glikoproteindir. SERPINF1 olarak da bilinen PEDF'ü şifreleyen gen, 17p13.3 kromozomu üzerinde bulunur, sekiz ekzon ve yedi intron içerir ve 418 amino asitten oluşan moleküler ağırlığı 50 kDa olan bir glikoproteindir (2). PEDF başlangıçta insan fetal retina pigment epiteli tarafından salgılanan nörotrofik ve antianjiyogenik bir faktör olarak tanımlanmıştır. PEDF ekspresyonu, beyin, omurilik, gözler, akciğer, kalp, karaciğer, uterus, yumurtalık, prostat, pankreas, kemik ve plazma gibi çeşitli organ ve dokularda bildirilmiştir. Çalışmalarda PEDF'nün çoklu biyolojik etkileri sadece sağlıklı koşullarda değil aynı zamanda kanser, endometriozis, polikistik over sendromu, insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, diyabetik retinopati, kardiyovasküler hastalık gibi durumlarda da gösterilmiştir (3). PEDF proteininin önemi, antianjiyojenez, antimetastaz, tümör hücresi farklılaşmasının indüksiyonu ve apoptozu gibi çeşitli yollarla tümör büyümesini inhibe etme kabiliyetinde yatmaktadır. Çeşitli insan tümör örneklerinde ve sağlıklı dokularda PEDF ekspresyonunun immünohistokimyasal analizleri, PEDF ekspresyonunun yüksek düzeyde regüle seviyelerinin olumlu bir prognozla ilişkili olduğunu, düşük PEDF seviyelerinin ise daha kötü prognozu düşündürdüğünü göstermiştir. PEDF'nün farklı kanser türleri üzerindeki antitümör etkilerini gösteren başka çalışmaların tamamlanmasıyla PEDF'nün potansiyel bir terapötik ajan olarak rolü yadsınamaz bir şekilde umut vericidir (4).

CD 31, trombosit hücre adezyon molekulu (PECAM-1) olarak da bilinir, endotel hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir ve tümör dokusunda damar yoğunluğunun saptanması için kullanılır (5).

Yüksek bir microvessel density (MVD) sayısı, metastaza daha yatkın olan tümörlerin göstergesidir ve kötü prognozun habercisidir (6).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) büyüme faktörleri ailesi ve reseptörleri, tümör anjiyogenezinde en önemli sinyal yollarını oluşturur. VEGF yolağının anjiyogenezin kilit bir düzenleyicisi olarak tanınması, VEGF-A'nın reseptörlerine bağlanmasını önleyen ajanlar, Vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2)'i doğrudan bloke eden antikorlar ve kinaz aktivitesini inhibe eden küçük moleküller dahil olmak üzere günümüzde çeşitli kanser tedavisinde kullanılan VEGF hedefli ajanların geliştirilmesine yol açmıştır (7).

Nuclear factor kappa B (NF-kB), inflamasyon, bağışıklık, hücre proliferasyonu ve apoptozda kritik roller oynayan bir transkripsiyon faktörleri ailesidir. İnaktif NF-kB çoğu hücre tipinde sitoplazmada bulunur ve proinflamatuvar sitokinler, bakteriyel lipopolisakkaritler, viral RNA ve DNA gibi çeşitli hücre dışı uyarımlarla membran ve sitozolik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla aktive edilebilir (8). Bir dizi deneysel çalışmalar, NF-kB transkripsiyon faktörünün insan kanserlerinin gelişiminde veya ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir (9).

Ki-67, hücre proliferatif döngüsünün G0 fazı hariç tüm aşamalarında eksprese edilen hücre proliferasyonu ile ilişkili bir antijendir (10). Ki-67 son yıllarda serviks kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve tiroid kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde çalışılmıştır. Ki-67'nin tiroid kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (11).

Bu çalışmada başta PEDF olmakla beraber VEGF, NF-kB, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin MTK doku progresyonunda rolü ve tümör anjiyogenezle olan ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin tümör anjiyogenezle olan ilişkisi, bu bağlamda Microvessel density (MVD) arasında olan korelasyonu değerlendirmek için hastaların uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 boyamaları sonucunda elde edilen ekspresyon seviyeleri ile uygun patoloji doku örneklerinin CD 31 ile boyamasından elde edilen sonuçları uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Medüller tiroid karsinomu

2.1.1. Epidemiyoloji

MTK tiroid karsinomunun en sık görülen üçüncü alt tipidir ve anaplastik tiroid kanserinden sonra ikinci en kötü prognozu taşır (12). MTK parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) kaynaklanır ve tiroid malignitelerinin %5'inden azını oluşturur (13). MTK için risk faktörleri bilinmemekle birlikte, patogenez esas olarak aktifleştirici nokta mutasyonları veya diğer daha karmaşık değişiklikler yoluyla RET (Rearranged during Transfection) onkogeninin yapısal aktivasyonu ile ilgilidir (14). MTK sporadik veya kalıtsal olabilir (15). Sporadik MTK, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl teşhis edilen tüm MTK'nin yaklaşık %75'ini oluştururken, Kalıtsal MTK, vakaların geri kalan %25'inden sorumludur (16). Otozomal dominant bir kalıtım modelini takip eden Kalıtsal MTK formları, multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A ve 2B ve MEN 2A'nın bir alt tipi olarak kabul edilen Ailesel Medüller Tiroid Karsinomu (FMTC)'dur (17). MTK çoğunlukla sporadik olduğunda yaşamın beşinci veya altıncı on yılında, ancak kalıtsal hastalık vakalarında daha erken ortaya çıkar. Tiroid epitel hücre tümörlerinin aksine, kadın erkek oranı hemen hemen eşittir (18). MEN 2A sendromu erkek ve kadınları eşit olarak etkiler, otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Sendromik MTK'nin tepe insidansı, ergenlikten erken yetişkinliğe kadar değişen 30'lu yaşlardadır. Kalıtım MEN 2B'de, MEN 2A'da olduğu gibi otozomal dominanttır ve yine erkekleri ve kadınları eşit olarak etkiler. MEN 2B'li hastalar, MTK'yi yaşamın erken dönemlerinde gösterir, bebeklik veya erken çocukluk döneminde 30'lu yaşlarından önce teşhis edilir. MEN 2B'li hastaların neredeyse %100'ü daha agresif bir seyir gösteren MTK geliştirir. MTK'nin FMTC kategorisi en az agresif olanıdır. Diğer tiroid kanseri türlerine benzer şekilde, en yüksek insidans 40 ila 50 yaş arasındadır (19).

MTK, tiroid kanseri morbidite ve mortalitesinin önemli bir oranından sorumludur (1). MTK, tiroid kanserine bağlı tüm ölümlerin %13.4'üne yol açar (20).

2.1.2. Etiyoloji

MTK'nin moleküler çalışmaları, RET, HRAS ve KRAS mutasyonlarını onkogenin ana itici güçleri olarak tanımlamıştır (RET, HRAS ve KRAS mutasyonları vakaların yaklaşık %90'ında tanımlanmıştır). Sporadik MTK'lerin ekzom dizilimi, RET ve RAS'ın baskın itici güçler olduğunu doğrular. MTK ekzomunda RET, HRAS ve KRAS dışında hiçbir ortak tekrarlayan yönetici mutasyon saptanmamıştır. Ayrıca, somatik RET mutasyonlarından yoksun sporadik MTK'ler, HRAS, KRAS veya NRAS'ta somatik mutasyonlar barındırır (21).

RET proto-onkogeni 10q11.2'de lokalizedir ve 21 ekzondan oluşur (22, 23). RET proto-onkogeni, nöral krestten türetilen hücrelerin, ürogenital sistemin ve merkezi ve periferik sinir sistemlerinin, özellikle de enterik sinir sisteminin gelişimi için gerekli olan bir reseptör tirozin kinazı kodlar. RET proteini, sistein açısından zengin bir bölge ve bir dizi kaderin homoloji alanı, bir transmembran alanı ve RET fosforilasyonu ve sinyal gönderimi için gerekli olan hücre içi tirozin kinaz alanı içeren geniş bir hücre dışı alana sahiptir (24). Bir reseptör tirozin kinaz olarak RET, hücre sinyal iletiminde çok önemli bir rol oynar ve RET'in germline mutasyonu, parafoliküler tiroid hücreleri, paratiroid bezi, adrenal medulla ve bağırsak otonom sinir pleksusu dahil olmak üzere nöral krest hücrelerinden türetilen dokularda hücre proliferasyonunun ve farklılaşmasının destrüksiyonuna yol açar (25).

RAS genleri, temel sinyal yollarını kontrol eden hücre zarı ilişkili bir GTP(Guanozin-trifosfat)az'ı kodlar. RAS proteinleri, hücrel çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalma gibi çeşitli yönlerin kilit düzenleyicileridir (26).

Sporadik MTK'li hastaların yaklaşık %40-50'sinde somatik RET mutasyonları bulunur ve RET M918T en sık görülen genetik değişikliktir (25, 27). Sporadik MTK'lerde RET mutasyonlarının prevalansı, farklı popülasyonlar arasında %19.4-88.9 arasında değişmektedir. Somatik RET'in en düşük mutasyon oranı bir Çin popülasyonundan, en yüksek ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD) popülasyonundan saptanmıştır. Sporadik MTK'deki RET genindeki diğer mutasyonlar 609, 611, 618, 620, 630, 631, 632, 634, 636, 639, 641, 748, 766, 768, 876, 883, 884, 901, 908, 919, 922 ve 930 kodonlarda ve ekzon 10, 11, 13, 14, 15 ve 16'da tanımlanmıştır (25).

Germline mutasyonları, MEN2 ve FMTC medüller tiroid kanserleri ile ilişkilidir (28). Hastalık alt tipinin ve ayrıca bireysel RET mutasyonları ile spesifik hastalık fenotiplerinin güçlü ilişkileri, MEN 2 riskini genotipe göre sınıflandırmayı mümkün kılmıştır (29, 30). RET hücre dışı alanındaki sistein kalıntılarının mutasyonları (öncelikle sistein 609, 611, 618, 620, 630 ve 634), MEN 2A vakalarının çoğunu oluşturur ve FMTC hastalarında da yaygındır. Hücre içi kinaz alanı mutasyonları temel olarak FMTC ve MEN 2B ile ilişkilidir. Hücre içi kodon 768, 790, 791, 804 ve 891'deki mutasyonlar FMTC'nin temelini oluşturur ve MEN 2A hastalarında daha az görülürken, kodon 918 (M918T) veya 883 (A883F) spesifik mutasyonları MEN2B vakalarının büyük çoğunluğunu oluşturur ve alt türe özeldir. Hastalık alt tipi ile ilişkilendirmeye ek olarak, spesifik mutasyonların hastalık özellikleri ile önemli korelasyonları rapor edilmektedir. Örneğin, RET kodon 634 mutasyonları, feokromositoma ve paratiroid hiperplazisi için daha büyük bir hasta riski taşır ve erken tiroidektomi sırasında MTK'nin daha yüksek saptanma sıklığı ile ilişkilidir (24).

2.1.3. Histopatoloji

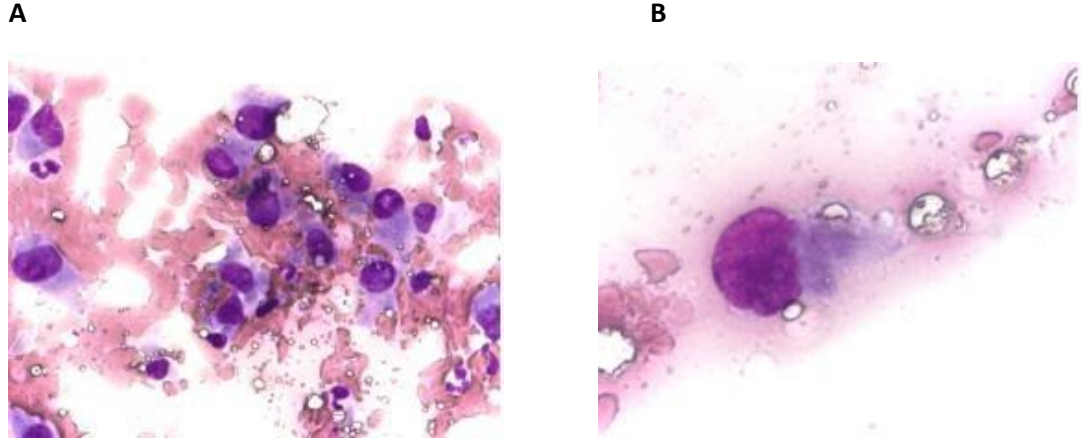
MTK genellikle tiroid loblarının üst ve orta üçte birlik kısmının birleştiği yerde bulunur; bu, C hücrelerinin genellikle bulunduğu alanlara karşılık gelir. Tiroid bezinin makroskopik incelemesi MTK tipine işaret edebilir. Kalıtsal MTK'ler daha çok multifokal ve bilateraldir ve tiroid loblarının üst ve orta kısımlarında yer alır. Öte yandan, sporadik MTK, tek taraflı, tek merkezli, solid, keskin sınırlı, ancak kapsüllenmemiş, yoğun kıvamlı ve beyaz-gri ile ten rengi bir tümör olarak gelişir. MTK'ler 0,1 cm çapından tüm tiroid lobunu tutacak kadar değişen boyutlarda olabilir. Kistik dejenerasyon veya nekroz alanı varlığı oldukça nadirdir (31).

C hücrelerinin boyutundaki ve sayısındaki artışa C hücre hiperplazisi (CCH) denir. Bununla birlikte CCH terimi, tamamen farklı patolojik potansiyele sahip iki farklı C- hücre durumu ifade eder. "Kalıtsal neoplastik C hücre hiperplazisi", tanımı gereği her zaman RET protoonkogeninin germ hattı mutasyonu ile ilişkilidir, Hereditör MTK'nin öncü lezyonudur ve Hematoksilen&Eozin (H&E) boyamalarıyla kolaylıkla tanımlanabilir (32).

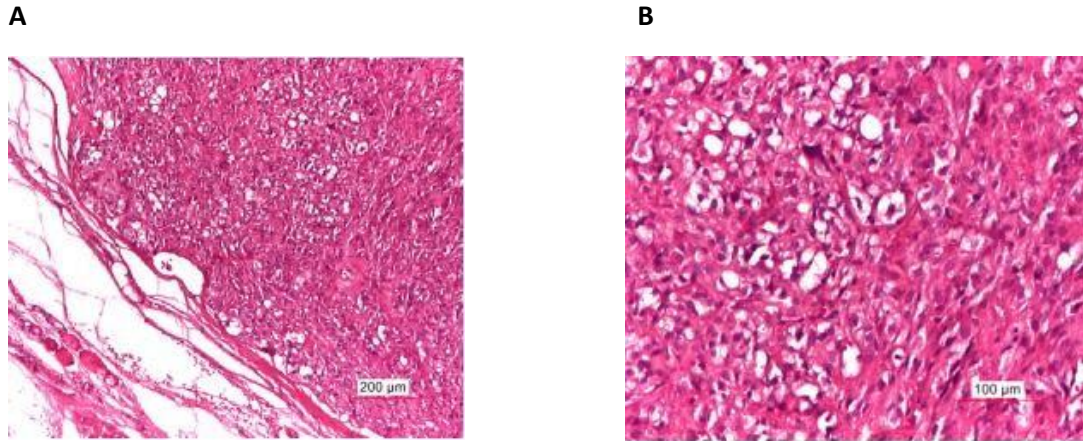
İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS), tiroid tümörlerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesi için hassas ve spesifik bir teknik olmuştur (33). Sitolojik yaymalar, rutin Papanicolaou ve May-Grünwald–Giemsa(MGG) teknikleri ile işlenmeli ve boyanmalıdır (31) (Şekil 1). İİAS ile elde edilen nümune genellikle hücrelidir, tümör hücreleri yaygın veya zayıf kohezyonlu gruplar halinde düzenlenir. Çoğunlukla plazmasitoiddirler, ancak bazen de içcikli olabilirler. Tümör hücrelerinin sitoplazmaları geniş, üçgen veya poligonal, amfifilik, ince taneli ve keskin olmayan şekilde sınırlıdır. Çekirdekler eksantriktir ve kromatin nöroendokrin tümörlerin özelliklerini gösterir (34). Amiloid birikintileri MTK'lerin yarısından fazlasında bulunabilir. Papanicolaou (Pap) boyaması ile maviye boyanmış kolloide benzer veya MGG ile değişen macenta tonlarına benzer smear arka planında yoğun, amorf bir materyal olarak görünür. Kongo Kırmızısı boyama, amiloidi kolloid veya hiyalin parçalarından ayırt etmeye yardımcı olur ve MTK için tanısaldır (31). Sitolojik tabloya bağlı olarak, ayırıcı tanı sorunları; iyi diferansiye tiroid tümörleri, başta foliküler neoplazmalar, lenfomalar, kötü diferansiye insular karsinom, metastatik küçük hücreli karsinom, mezenkimal tümörler veya melanom olabilir. Ayırıcı tanı güçlükleri durumunda, kalsitonini immünohistokimyasal olarak veya aspirat veya serumda belirlemek çok yardımcı olur (34).

Genellikle, bu tümörler H&E ile boyanmış histolojik kesitlerde tanımlanır (Şekil 2). Mikroskopik incelemede, sporadik ve kalıtsal MTK'lerin çoğu, iyi sınırlı ancak kapsüllenmemiş tümörler olarak görünür. Klasik MTK lobüller, trabeküller, insular veya tabaka benzeri bir büyüme düzenlemesi gösterir. Tümörlerin çoğu gros düzeyde keskin bir şekilde sınırlı görünse de, mikroskopik inceleme sıklıkla tümörün bitişik tiroid dokusuna yayılımını ortaya çıkarır. MTK'nin prototip hücresi, bu hücre tiplerinin ortak karışımları ile yuvarlak, poligonal, plazmasitoid veya iç şeklidir. Tümör hücreleri genellikle, salgı granülleri nedeniyle eozinofilik ile amfifilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Çekirdek morfolojisi ile ilgili olarak, MTK'lerin çoğu, kaba kümelenmiş (“tuz ve biber”) kromatin, belirsiz nükleoller ve ara sıra nükleer psödoinklüzionlar ile yuvarlak ile oval patern sunar. Genellikle, bu tümörler sadece hafif nükleer pleomorfizm gösterir ve mitotik aktiviteleri düşüktür. Küçük MTK'lerde nekroz, kanama ve mitotik aktivite odakları nadirdir, daha büyük tümörlerde ise bunlar sıktır. MTK vakalarının %90 kadarında stroma, ana bileşenler olarak prokalsitonin ve kalsitonin içeren amiloid birikintileri içerir. Tümör boyunca

eşit olmayan bir şekilde dağılmış olan amiloid, polarize ışıkta incelendiğinde tipik "elma yeşili" çift kırılma ile Kongo Kırmızısı pozitif bir materyal olarak görünür (31).



Şekil 1. İİAS (MGG boyama, $\times 200$): A - Yayma, orta derecede pleomorfizme sahip izole hücrelerden oluşan dağınık bir hücresel model gösterir; B - Eksantrik olarak yerleşmiş tümör çekirdeği, orta derecede pleomorfizm ve "tuz ve biber" kromatin görünümü (31).



Şekil 2. MTK'nin histolojik bölümleri: A - Tümör epitelioid ve fusiform hücrelerden oluşur; B - Tümör çekirdekleri, boyut olarak orta derecede bir çeşitlilik ve düşük mitotik aktivite sergiler. HE boyama: (A) $\times 40$; (B) $\times 100$. HE: Hematoksilen-Eozin; MTK: Medüller tiroid karsinomu (31).

MTK'nin histolojik paterni büyük ölçüde değişir ve tümör diğer histolojik tiroid karsinom tiplerinden herhangi birini taklit edebilir. MTK'nin olası histolojik varyantlarının spektrumu aşağıdaki gibidir: 1, klasik tip; 2, glandüler (tübüler, mukus üreten) tip; 3, küçük hücre tipi; 4, dev hücre tipi; 5, iğ hücre tipi; 6, şeffaf hücre (çokyüzlü) tipi; 7, psödopapiller/gerçek papiller model; 8, melanin içeren varyant; 9, amiloid stromasız MTK (35).

2.1.4. Klinik

Sporadik MTK'de hastalar tipik olarak ele gelen tiroid nodülü veya boyunda kitle ile başvururlar (36).

Santral ve lateral kompartman lenf nodu metastazları T1 tümörlü hastaların sırasıyla %14 ve %11'inde ve T4 tümörlü hastaların %86 ve %93'ünde mevcuttur. Ne yazık ki, ele gelen tiroid nodülü ile başvuran MTK'li hastaların %70'inde servikal, %10'unda ise uzak metastaz vardır (37). MTK'li hastalarda karaciğer, kemikler ve akciğer parankimine uzak metastazlar sıklıkla görülür (38). Sporadik MTK'de tek değişkenli analizde prognoz, hastanın tanı anındaki yaşı, erkek cinsiyeti, lokal tümör invazyonu varlığı, lenf nodu metastazlarının varlığı ve uzak metastazların varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizde, yalnızca tanı anındaki hastalığın yaşı ve evresi önemli bağımsız prognostik faktörlerdir. Evre I, II, III ve IV MTK'li hastalar için on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %93, %71 ve %21'dir (37). Palpabl hastalığı olan hastaların yaklaşık %15'inde solunum güçlüğü, ses kısıklığı ve disfaji gibi klinik şikayetler mevcuttur (39). Diğer özellikler arasında kalsitonin, prostaglandinler, serotonin veya vazoaktif intestinal peptidin artan sekresyonuna bağlı daha az yaygın olan diyare ve kızarma gibi semptomlar bulunur. Çok nadiren, tümörler ayrıca adrenokortikotropik hormon salgılayarak Cushing sendromuna neden olabilir (36).

MEN2A içinde dört varyant vardır: (1) MTK ve feokromositoma ve/veya hiperparatiroidizm veya her ikisinin varlığı ile temsil edilen MEN2A, klasik tip; (2) kutanöz liken amiloidozlu MEN2A; (3) Hirschsprung hastalığı ve (4) Ailesel Medüller Tiroid Karsinomu ile MEN2A (17). Ailesel medüller tiroid karsinomu tanısı, dört aile üyesinde başka bir hastalık olmaksızın MTK'nin varlığı ile konur (40).

MEN 2B, MTK'nin feokromositoma, mukozal nöromlar, intestinal ganglionöromatozis, marfanoid habitus ve iskelet deformasyonu ile birlikteliği ile karakterizedir. MEN 2B, erken başlangıçlı ve agresif davranışla karakterizedir (41).

2.1.5. Tanı

Genellikle, bir Endokrinoloji ünitesine kabul edildiğinde, hastalar fizik muayene sırasında sıklıkla servikal adenopatilerin eşlik ettiği ağrısız, palpe edilebilen bir tiroid nodülü sunar. Tiroid nodülleri çok sık görülür. Bununla birlikte, sadece yaklaşık % 5'i maligndir. İİAS, MTK'nin preoperatif teşhisi için yararlı ve güvenli bir prosedürdür. Tiroid lezyonunun değerlendirilmesi için ilk basamak tanı testi olarak kabul edilir, ancak bu yöntemin tanısal doğruluğu muhtemelen azaldığından (%76) kesin değildir, çünkü bu kanser türü nadirdir ve çok çeşitli sitolojik özellikler gösterir (31). Tipik olarak, aspiratlar, ağırlıklı olarak iğ şeklinde olan zayıf kohezyonlu hücrelerden oluşan hiperselülerdir. Binükleasyon ve eksantrik çekirdeklerin yanı sıra anizonükleoz ve kaba kromatin de tipik kriterlerdendir (42).

MTK'de İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) analizinin tanısal doğruluğunun, İİAB nümunesinin immünohistokimyasal (IHK) analiziyle ve ayrıca İİAB yıkama sıvısındaki kalsitonin(Ctn) seviyelerinin ölçülmesiyle belirgin şekilde artırıldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle 1 cm'den büyük tiroid nodüllerinde ultrason özelliklerine göre İİAB yapılmalıdır. Histolojik analiz sonuçsuz olduğunda veya MTK'i düşündüren özellikler gösterdiğinde, İİAB yıkama sıvısında Ctn seviyeleri ölçülmeli ve nümune, Ctn, kromogranin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi belirteçlerin varlığını ve tiroglobulin yokluğunu belirlemek için IHK boyaması ile değerlendirilmelidir (37).

Boyun ultrasonu, MTK'de lokal yayılımı ve bölgesel lenfatik yayılımı değerlendirmek için kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir (43). MTK'li tüm hastalarda boyun ultrason muayenesi yapılmalıdır. Boyun ve göğsün kontrastlı bilgisayarlı tomografisi (BT)'si, üç fazlı kontrastlı çok dedektörlü karaciğer BT'si veya karaciğerin kontrastlı manyetik rezonanslı görüntülemesi (MRG)'si ve aksiyel MRG ve kemik sintigrafisi, yaygın boyun hastalığı ve bölgesel semptom veya

bulguları olan veya uzak metastazı olan hastalarda ve serum Ctn düzeyi 500 pg/mL'den yüksek olan tüm hastalarda önerilir (37).

Ctn ve CEA, MTK için değerli tanısal, prognostik ve öngörücü belirteçlerdir. Serum konsantrasyonları doğrudan C hücre kütlesi ile ilişkilidir. CEA, MTK için spesifik bir biyobelirteç değildir. Bununla birlikte, klinik olarak aşikar MTK'lerin ilerlemesini izlemek için faydalıdır. Ameliyat öncesi Ctn seviyeleri, tümör çapı ve ameliyat sonrası Ctn seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca hastalığın yaygınlığı hakkında yararlı preoperatif bilgiler sağlayabilirler (44).

Total tiroidektomi ve kompartmana dönük lenf nodu diseksiyonları ile tedavi edilen ardışık 300 MTK vakasının analizi, preoperatif serum Ctn seviyeleri <20 pg/mL iken (normal referans aralığı: <10 pg/mL) neredeyse hiç nodal metastaz riski ile ilişkili olmadığını bulmuştur (45). 20pg/mL'yi aşan bazal serum Ctn seviyeleri, boynun ipsilateral kompartmanlarına (merkezi ve lateral) nodal metastazlar ile ilişkili; daha yüksek seviyeler giderek genişleyen bölgesel yayılma ile ilişkili bulunmuştur. (seviyeler >50 pg/mL:boynun kontralateral merkezi kompartmanının düğümleri; seviyeler >200 pg/mL: kontralateral lateral kompartmanın düğümleri; seviyeler >500 pg/mL: üst mediastinal düğümler). 500 pg/mL'yi aşan serum Ctn seviyeleri uzak metastatik hastalığı düşündürür ve ek tüm vücut görüntüleme prosedürleri ile araştırılmalıdır. Serum Ctn, tiroidektomiden 60-90 gün sonra ölçülmelidir. Postoperatif bazal serum Ctn düzeyi normal (<10 pg/mL) olan hastalar “biyokimyasal olarak iyileşmiş” olarak kabul edilir ve 10 yıllık sağkalım oranı %97.7'dir (44).

Postoperatif serum Ctn ve CEA seviyeleri için iki katına çıkma süreleri (tümör belirteç düzeylerinin iki katına çıktığı zaman aralığı olarak tanımlanır), MTK'de belirlenmiş prognostik belirteçlerdir (46-48). Halihazırda tümör davranışı, nüks ve kansere bağlı ölümün mevcut en iyi belirleyicileri olarak kabul edilirler.

Altı ayı aşan bir Ctn iki katına çıkma süresi, sırasıyla %92 ve %37'lik 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları ile ilişkilidir; daha kısa ikiye katlama süreleri belirgin şekilde daha kötü sağkalımı öngörmektedir (sırasıyla 5 ve 10 yılda %25 ve %8) (46).

RET ve RAS proto-onkogen mutasyonları, MTK'lerin yaklaşık %90'ında tespit edilir ve bu tümörlerin baskın itici güçleri olarak kabul edilir (49). Bu nedenle MTK'li tüm hastalara genetik danışmanlık sunulmalı ve germline RET mutasyonları

için taranmalıdır. Başlangıç yaşını etkileyen güçlü genotip-fenotip ilişkileri (çoğu MTK ya çocuklukta ya da erken yetişkinlikte ortaya çıkar) ve spesifik germline RET mutasyonları için tümör agresifliği bildirilmiştir (44).

Radyolojik görüntüleme, hem ilk cerrahi hem de gerektiğinde sonraki cerrahi prosedürler için karar verme sürecinde merkezi bir rol oynar (50). F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG), neoplastik süreçlerde artan glukoz kullanımını yansıtan rutin onkolojik Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntüleme için temel radyolojik görüntüleme değildir, ancak FDG, agresif formlar dışında MTK nüksleri de dahil olmak üzere farklılaşmış nöroendokrin tümörlerin tanımlanmasında başarılı değildir. F-DOPA (F-18 etiketli dihidroksifenilalanin) ve artmış somatostatin reseptörü (SSTR) ekspresyonu gösteren Ga-68 DOTA etiketli somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC ve DOTANOC) nöroendokrin tümör hücrelerinin çoğu ve daha az agresif MTK nüksleri için daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip nispeten yeni PET olanaklarıdır (51). F-L-Dihidroksifenilalanin (18F-DOPA) PET/BT'nin, bölgesel ve uzak MTK metastazlarının tespitinde hassas bir görüntüleme aracı olduğu bulunmuştur. Genel olarak, 18F-DOPA PET/BT'nin lokal ve uzak MTK metastazları için hasta bazlı saptama oranı yaklaşık %70'tir ve artan serum kalsitonin seviyeleriyle orantılı olarak artar. Bununla birlikte, 18F-DOPA PET/BT görüntüleme sonuçlarını lokal-bölgesel persistan veya rekürren MTK için tekrarlanan ameliyatta histolojik verilerle karşılaştıran veriler sınırlıdır (50).

2.1.6. Evrelendirme

TNM (tumour node metastasis) evrelemesi — Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından kabul edilen klinikopatolojik tümör evrelemesi (sekizinci baskı) için patolojik tümör, lenf nodu, metastaz (pTNM) kriterleri, tümör boyutuna ve ekstratiroidal invazyon varlığı veya yokluğu, lokal ve bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastazlara dayalıdır (52).

Evre I – Tiroid bezinin dışında hastalık kanıtı olmayan, çapı 2 cm'den küçük olan medüller tiroid kanserleri (MTK'ler)

Evre II – 2 cm'den büyük tiroide sınırlı veya herhangi bir boyuttaki, lenf nodu metastazı olmayan tümörler, sadece infrahyoid kaslarını (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kasları) invaze edip ekstratiroidal yayılım gösteren tümörler

Evre III – Boyunda (seviye VI veya VII; pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delphian veya üst mediastinal lenf nodları) metastatik lenf nodu tutulumu gösteren herhangi bir boyuttaki tümörler, infrahyoid kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar) invazyon olsun veya olmasın

Evre IV – Merkezi boyun (seviye VI/VII) dışında herhangi bir uzak metastaz veya lenf nodu tutulumu veya boynun diğer yapılarına (infrahyoid kas tutulumunun aşan) büyük invazyon (52).

2.2. Tedavi

2.2.1. Cerrahi tedavi

MTK'de santral (bölge VI) lenf nodu boyun diseksiyonu ile total tiroidektomi, cerrahi standart yaklaşımdır ve tek küratif tedavidir. Ayrıca görüntüleme, serolojik (tümör belirteçleri) ve/veya intraoperatif bulgulara göre gerekirse tek veya çift taraflı servikal lenf nodu diseksiyonu yapılır. Boyun ve mediastende tekrarlayan lokal/bölgesel hastalığı olan hastalar, küratif veya palyatif amaçlı tekrar boyun cerrahisi için adaydır ve bazı hastalar eksternal ışın radyasyon tedavisinden (EBRT) de fayda görebilir (53). Eksternal ışın radyoterapisi (EBRT), yaygın lokal/bölgesel hastalık, rezidü tümör ve/veya ektranodal tümör yayılımı varlığında endikedir (54). Tamamen rezeke edilmiş hastalıkta adjuvan EBRT eklenmesinin genel sağkalım yararına dair bir kanıt yoktur, sadece servikal nüks riski yüksek olan hastalarda daha iyi lokorejyonel hastalık kontrolü sağlar. Palyatif radyoterapi, özellikle ağrılı kemik metastazlarının varlığında ve/veya patolojik kırık riskinde rol oynar (55).

MTK'li hastalarda iskelet ve karaciğer metastazı siktir. Kemoembolizasyon, karaciğerde metastatik lezyonları olan hastalar için bir tedavi seçeneğidir. American Thyroid Association (ATA) kılavuzları, karaciğerin üçte birinden daha azını içeren,

boyutu 30 mm'den küçük metastatik tümörleri olan hastalarda kemoembolizasyonun düşünülmesini önermektedir (56).

2.2.2. Radyonüklid tedavi

MTK'de parafoliküler hücreler iyotu doğrudan alamazlar. Bu nedenle geleneksel iyot (I)-131 tedavileri MTK'de fayda sağlamaz. Buna karşılık, MTK, hormonal yapı taşları olan peptitleri ve aminleri alabilir. MTK'nin bu özelliği, radyonüklid tedavisi için bir gerekçe sağlar (45). Radyonüklid tedavisi seçilmiş vakalarda bir seçenektir (34). Genel olarak, Peptid reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT), kanser hücrelerinin hücre içi bileşenlerine yüksek dozda radyasyon vererek tümör küçülmesini indükleyebilir. Şu anda PRRT, metastatik, ameliyat edilemeyen iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve ilerlemiş feokromositomalar ve paragangliomalar için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. PRRT'de en sık kullanılan radyonüklidler 90Y ve Lutesyum-177 (177Lu)'dir. Metastatik MTK'li hastalarda PRRT tedavisi ile sınırlı deneyim bildirilmiştir. Metastatik MTK'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmanın sonuçları, 90Y-DOTATOC ile tedavinin uzun süreli sağkalım yararı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda, Beukhof ve arkadaşları, 177Lu-oktreotat tedavisi ile 17 yıllık deneyimlerini bildirmişler, bu tedavinin, 111In-DTPA-Octreotide taramasında yüksek tutulumu (alım derecesi 3) ve tümör histolojisinde pozitif SSTR2a ekspresyonu olan hastalarda etkin olarak kabul edilebileceği sonucuna varmışlardır (46).

2.2.3. Sistemik tedavi

Lokal/bölgesel olarak ilerlemiş inoperabl hastalığı ve/veya uzak metastazı olan hastalar için etkili bir küratif tedavi seçeneği mevcut değildir (57). Ne yazık ki, kemoterapi rejimleri yalnızca sınırlı yanıt oranlarına sahiptir ve geriye dönük tasarım, küçük hasta grupları ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) gibi sağlam değerlendirme yanıt kriterleri göz önüne alındığında, etkinlikle ilgili klinik çalışmalardan elde edilen veriler yetersizdir. En aktif ilaç, tek başına veya

yaklaşık %20'lik yanıt oranına ulaşan sisplatin ile kombinasyon halinde doksorubisin olmuştur (58).

2.2.4. Hedef tedavi

Son yıllarda, kanser patogeneğinde yer alan sinyal yollarına ve sayısız genetik sapmaya ilişkin yeni anlayışlar, moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesine ve kullanılmasına yol açmıştır (59). Protein kinazlar, proteinlerdeki tirozin kalıntılarının fosforilasyonunu katalize ederek çeşitli hücre içi sinyal yollarını, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, göçünü ve anti-apoptozu aktive eder. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), tirozin kinaza bağımlı onkogenik yolları bloke ederek terapötik fayda sağlayabilir. TKI'ler bir veya birkaç tirozin kinaz reseptörünü inhibe edebilir; ikincisi genellikle multikinaz inhibitörleri, MKI'ler olarak adlandırılır. TKI'ler, spesifik olarak tirozin kinazları hedef alan ve inhibe eden küçük moleküllerdir. RET, bir tirozin kinaz reseptörü şekli olduğundan, TKI'ler, RET proteininin fosforilasyonunu engelleyebilir. Multikinaz inhibitörleri, RET kinaz aktivitesini bir dereceye kadar inhibe etseler de, antitümör etkileri, esas olarak, temel anjiyojenik yol bileşenlerini, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünü (VEGFR) güçlü bir şekilde inhibe etmeleri ile elde edilir. Çok yakın zamana kadar, sadece iki TKI; vandetanib ve cabozantinib, FDA ve EMA tarafından ileri, ilerleyici (RECIST 1.1 kriterlerine göre görüntüleme bir yıl içinde) ve/veya semptomatik metastatik veya lokal/bölgesel olarak ilerlemiş inoperabl MTK'nin tedavisi için onaylanmıştır (18). Diğer anti-anjiyojenik MKI'ler (örn. sorafenib, motesanib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib) ileri MTK hastalarında faz II testinden geçmiştir. En ilginç sonuçlar sırasıyla %50 ve %36 yanıt oranları ile ilişkili olan sunitinib ve lenvatinib ile ilgili saptanmıştır (58).

2020'de, yeni nesil TKI'ler selpercatinib ve praseltinib, sistemik tedavi gerektiren RET gen mutasyonlu MTK'de ileri/metastatik hastalarda FDA onayı olarak mevcut tedavilerin yelpazesini genişletmiştir (60).

Vandetanib, RET'i, VEGFR-2'ni ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) seçici olarak hedefleyen bir oral TKI'dir (61). Cabozantinib, RET kinaz, epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, MET (Mezenkimal-epitelyal

geçiş) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü 2 (VEGF2) reseptörleri dahil olmak üzere çoklu tirozin kinazların oral inhibitörüdür (62).

Daha seçici RET inhibitörleri umut verici görünmektedir ve şu anda araştırılmaktadır. Bu ilaçların RET baskılayıcı aktivitesi, MTK'deki anti-tümör etkileri için esastır, ancak antianjiyogenik aktiviteleri ihmal edilebilir düzeydedir (44).

2.2.5. Tümör mikroçevresi ve immunoterapi

Kanser hücrelerini çevreleyen tümör mikroçevresi, fibroblastlar, endotel hücreleri, perisitler, bağışıklık hücreleri ve hücre dışı matris bileşenlerinden oluşur (63). Malign hücreler, önceden var olan bir matrisin yeniden yapılandırılmasında aktif olarak yer alır ve iltihaplanma veya dezmoplastik özelliklerle karakterize edilebilen yeni bir mikro ortam yaratır. Tümör mikroçevresi ve kanser hücreleri etkileşir ve birbirlerini etkiler. Böylece tümör ilerlemesini ve metastazı teşvik ederler. MTK'ler sıklıkla, hem tümörde hem de stroma hücrelerinde düşük PD-L1 ekspresyonu ile az sayıda tümör infiltre eden immün hücre ve düşük mutasyon oranı ile ortaya çıkarlar (25). Bununla birlikte, MTK'nin pozitif bir immün reaktivitesini gösteren kanıtlar da vardır. MTK'li 201 ardışık Çinli hastadan oluşan geniş bir kohortta, Shi ve arkadaşları PD-L1 pozitifliğinin, agresif klinikopatolojik özellikler (daha büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazları ve ileri TNM evrelemesi) ile ilişkili olduğunu gösterdi (64). Bi ve arkadaşları benzer bulgular bildirmişlerdir (65). 87 MTK vakasında PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunu saptamışlar ve ameliyatta PD-L1 pozitifliğinin uzak metastazlarla anlamlı korele olduğunu bulmuşlardır. PD-1/PD-L1 ile prognoz arasındaki pozitif korelasyon, PD-L1/PD-1'i hedefleyen immünoterapinin ileri MTK tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (25). Birkaç kontrol noktası inhibitörü, pembrolizumab ve nivolumab (PD-1 inhibitörleri) ve ipilimumab (CTLA4-inhibitörü) dahil olmak üzere bir tür immünoterapötik ajan, metastatik MTK tedavisi için faz 2 klinik deneylerinde değerlendirilmektedir (66).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırmada amaç, PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin MTK doku progresyonundaki rolünü ve tümör anjiogenezi ile olan ilişkisini değerlendirmek, bu bağlamda PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 ile CD 31 ve mikrodamar yoğunluğu arasında olan korelasyonun aydınlatılmasıdır. Araştırmamız tanımlayıcı ve kesitsel, retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Veri analizleri 15.05.2021 -15.05.2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Hasta popülasyonu

Hacettepe Üniversitesi Patoloji anabilim dalı'nda 01.01.2000 tarihi ile 31.12.2015 tarihleri arasında arşivlenmiş, hastalardan total veya subtotal tiroidektomi sonrası patolojiye gönderilen/çıkarılan, 37 doku örneği retrospektif olarak incelendi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 Yaşından büyük olmak
- Doğrulanmış medüller tiroid kanser tanısı olması

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- Hastaların total veya subtotal tiroidektomi cerrahi tedavisinin Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde yapılmamış olması ve elde edilen patoloji preparatlarının Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda olmaması

Araştırmamızda 01.01.2000 tarihi ile 31.12.2015 tarihleri arasında MTK tanısı konulan 45 hasta saptadık, ancak bu hastalardan 3 hastanın doku örneği boyamaya hazırlık aşamasında teknik problemler (doku dökülmesi) nedeniyle boyama sonuçları mikroskopik incelemede değerlendirilemedi. Beş hastanın doku örneği ise dış merkez kaynaklı olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 37 hasta araştırmaya dahil edildi.

3.4. Patolojik değerlendirme

İmmünohistokimyasal boyama için hazırlık aşamasında %10 formaldehitte fikse parafine gömülü MTK dokuları arşivden çıkarıldı ve bu alanlardan 3mm çaplı punch biyopsi iğnesi yardımıyla şablon paraffin bloklar üzerinde TMA (Tissue microarray) doku dizinleri oluşturuldu.

3.5. İmmünohistokimyasal değerlendirme

PEDF: PEDF boyaması için preparatlar etüvde 60 derecede bir gecenin ardından ksilende 2 x 10' deparafinize edildi. Primer antikor (Anti-PEDF tavşan poliklonal antikor - İHK - orb339611 ürün kodlu, Biorbyt marka) ön işlem için ER1 (Epitope Retrieval Solution 1)'de 10 dakika 100 derecede bekletildi. %6 Hidrojen peroksit ile %80 Metanol solüsyon karışımında 20' blokaj yapıldı. Primer antikor 1:25 dilüsyonda 1saat inkübe edildi. Sekonder antikor ile 30' , streptavidin peroksidaz ile 30' , DAB ile 2 dakika muamele edilen dokular 5 sn hematoksilende bekletildikten sonra alkol ve ksilolden geçirilerek kapatıldı.

VEGF: VEGF boyaması için preparatlar etüvde 60 derecede bir gecenin ardından ksilende 2 x 10' deparafinize edildi. Primer antikor (Anti-VEGF fare monoklonal antikor - İHK - sc 7269 ürün kodlu, Santa Kruz marka) ön işlem için

ER1 (Epitope Retrieval Solution 1)'de 10 dakika 100 derecede bekletildi. %6 Hidrojen peroksit ile %80 Metanol solüsyon karışımında 20' blokaj yapıldı. Primer antikor 1:25 dilüsyonda 1saat inkübe edildi. Sekonder antikor ile 30' , streptavidin peroksidaz ile 30' , DAB ile 2 dakika muamele edilen dokular 5 sn hematoksilende bekletildikten sonra alkol ve ksilolden geçirilerek kapatıldı.

NF-kB p 65: NF-kB p 65 boyaması için preparatlar etüvde 60 derecede bir gecenin ardından ksilende 2 x 10' deparafinize edildi. Primer antikor (Anti-NF-Kb p65 tavşan monoklonal antikor – IHK - sc 8008 ürün kodlu, Santa Kruz marka) ön işlem için ER1 (Epitope Retrieval Solution 1)'de 10 dakika 100 derecede bekletildi. %6 Hidrojen peroksit ile %80 Metanol solüsyon karışımında 20' blokaj yapıldı. Primer antikor 1:25 dilüsyonda 1saat inkübe edildi. Sekonder antikor ile 30' , streptavidin peroksidaz ile 30' , DAB ile 2 dakika muamele edilen dokular 5 sn hematoksilende bekletildikten sonra alkol ve ksilolden geçirilerek kapatıldı.

Ki-67: Ki-67 boyaması için preparatlar etüvde 60 derecede bir gecenin ardından ksilende 2 x 10' deparafinize edildi. Primer antikor (Anti-Ki-67 fare monoklonal antikor – IHK – DÍA-670-P1 ürün kodlu, Optistain marka) ön işlem için ER2 (Epitope Retrieval Solution 2)'de 20 dakika 100 derecede bekletildi. Hidrojen peroksit ile 15 dakika blokaj yapıldı. Primer antikor 1:300 dilüsyonda 25 dakika inkübe edildi. Post primer ile 9 dakika , polimer ile 9 dakika, DAB ile 7 dakika muamele edilen dokular 8 dakika hematoksilende bekletildikten sonra alkol ve ksilolden geçirilerek kapatıldı.

CD 31/PECAM – 1: CD 31 boyaması için preparatlar etüvde 60 derecede bir gecenin ardından ksilende 2 x 10' deparafinize edildi. Primer antikor (Anti-CD 31 fare monoklonal antikor – IHK – MS -353-S ürün kodlu, Thermo scientific marka) ön işlem için ER2 'de (Epitope Retrieval Solution 2) 20 dakika 100 derecede bekletildi. Hidrojen peroksit ile 15 dakika blokaj yapıldı. Primer antikor 1:100 dilüsyonda 25 dakika inkübe edildi. Post primer ile 9 dakika , polimer ile 9 dakika, DAB ile 7 dakika muamele edilen dokular 8 dakika hematoksilende bekletildikten sonra alkol ve ksilolden geçirilerek kapatıldı.

3.5.1. İmmünohistokimyasal skorlama

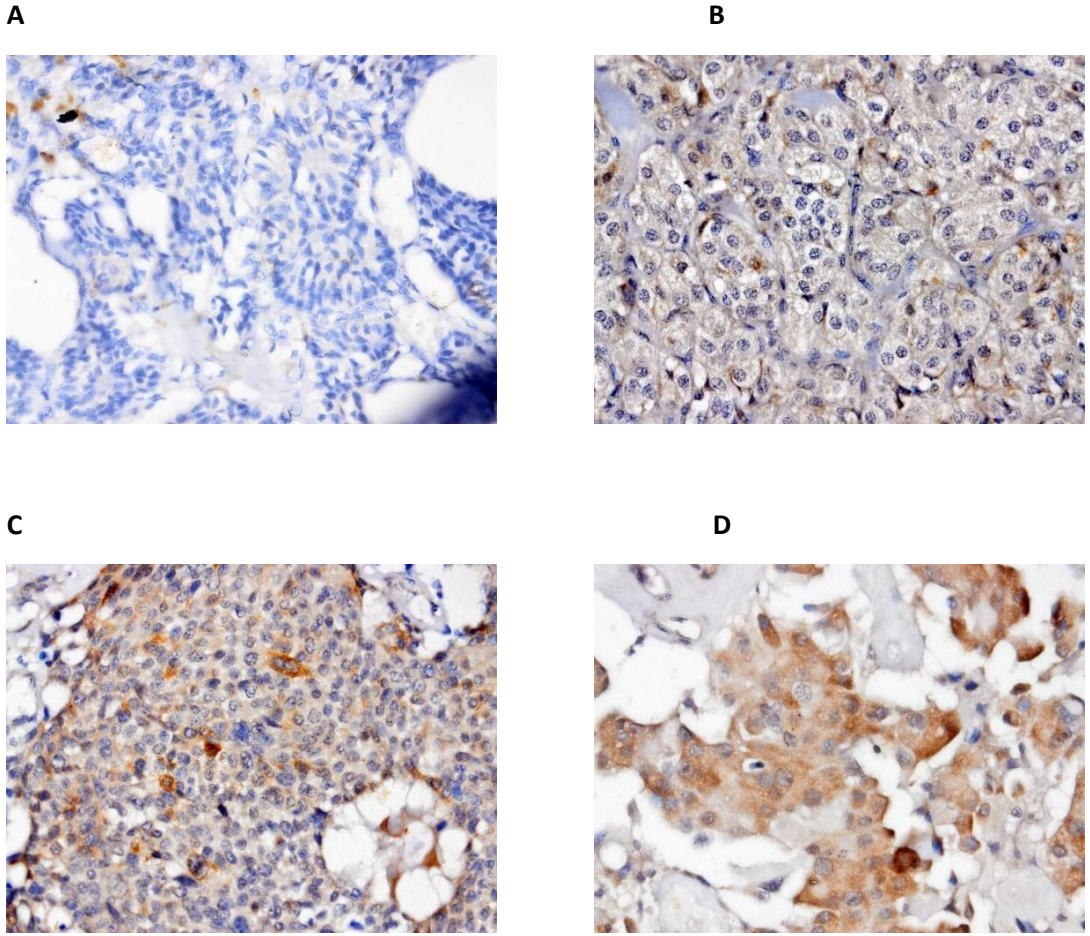
PEDF skoru; tümör hücreleri için değerlendirildi. Tümör hücrelerinde PEDF ekspresyon seviyeleri semikantitatif olarak 4 grupta kategorize edildi: negatif (0 puan), < %5 pozitif hücreler (Şekil 1A); zayıf pozitif (1 puan), %5-30 pozitif hücreler (Şekil 1B); orta derecede şiddetli pozitif (2 puan), %30–60 pozitif hücreler (Şekil 1C); kuvvetli derecede şiddetli pozitif (3 puan), %60 < pozitif hücreler (Şekil 1D).

VEGF skoru; tümör hücreleri için değerlendirildi. Tümör hücrelerinde VEGF ekspresyon seviyeleri semikantitatif olarak 4 grupta kategorize edildi: negatif (0 puan), < %5 pozitif hücreler (Şekil 2A); zayıf pozitif (1 puan), %5-30 pozitif hücreler (Şekil 2B); orta derecede şiddetli pozitif (2 puan), %30–60 pozitif hücreler (Şekil 2C); kuvvetli derecede şiddetli pozitif (3 puan), %60 < pozitif hücreler (Şekil 2D).

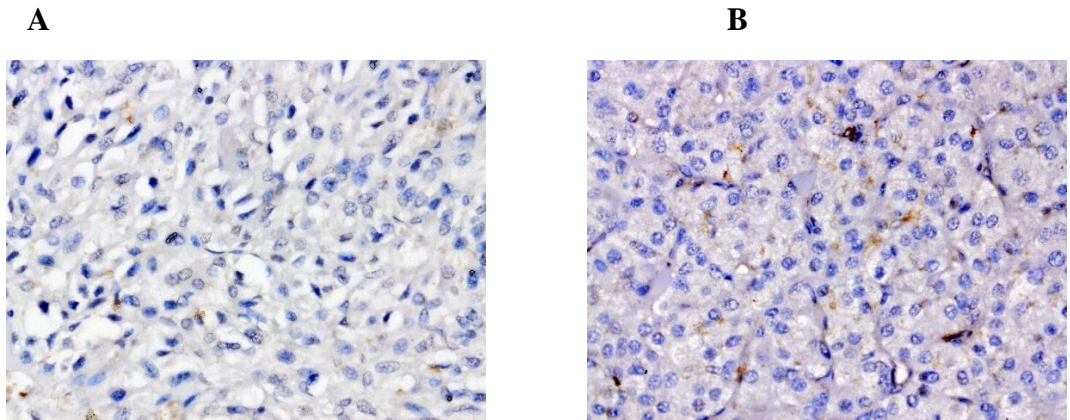
NF-Kb p65 skoru; tümör hücreleri için değerlendirildi. Tümör hücrelerinde NF-Kb p65 ekspresyon seviyeleri semikantitatif olarak 4 grupta kategorize edildi: negatif (0 puan), < %5 pozitif hücreler (Şekil 3A); zayıf pozitif (1 puan), %5-30 pozitif hücreler (Şekil 3B); orta derecede şiddetli pozitif (2 puan), %30–60 pozitif hücreler (Şekil 3C); kuvvetli derecede şiddetli pozitif (3 puan), %60 < pozitif hücreler (Şekil 3D).

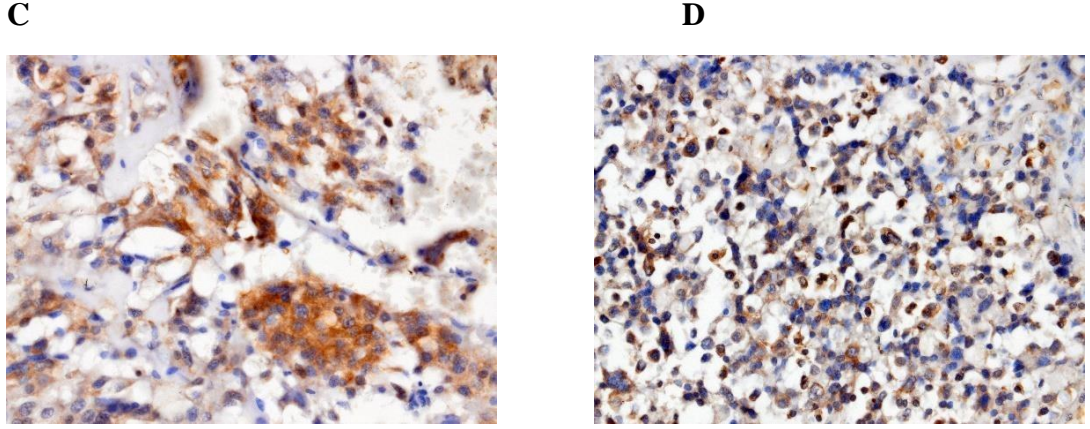
Ki-67 proliferasyon indeksi skoru; tümör hücreleri için değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi hesaplamak için 1000 hücrede sayım yapılarak yüzde hesaplandı. Ki – 67 proliferasyon indeksi skoru < %3 - 1 puan (Şekil 4A), %3 < - 2 puan (Şekil 4B) olarak kategorize edildi.

CD 31 skoru; tümör hücreleri alanında CD 31 ile boyanan en yüksek mikrodamar konsantrasyonuna (vasküler sıcak noktalar) sahip 3 alan seçildi, lenfositik infiltrasyon veya fibrozlu alanlardan kaçınıldı. En yüksek mikrodamar konsantrasyonuna sahip 3 alanda mikrodamar sayıları belirlendi, belirlenen mikrodamar sayıları toplanarak 3'e bölünerek ortalama mikrodamar sayısı hesaplandı (Şekil 4).

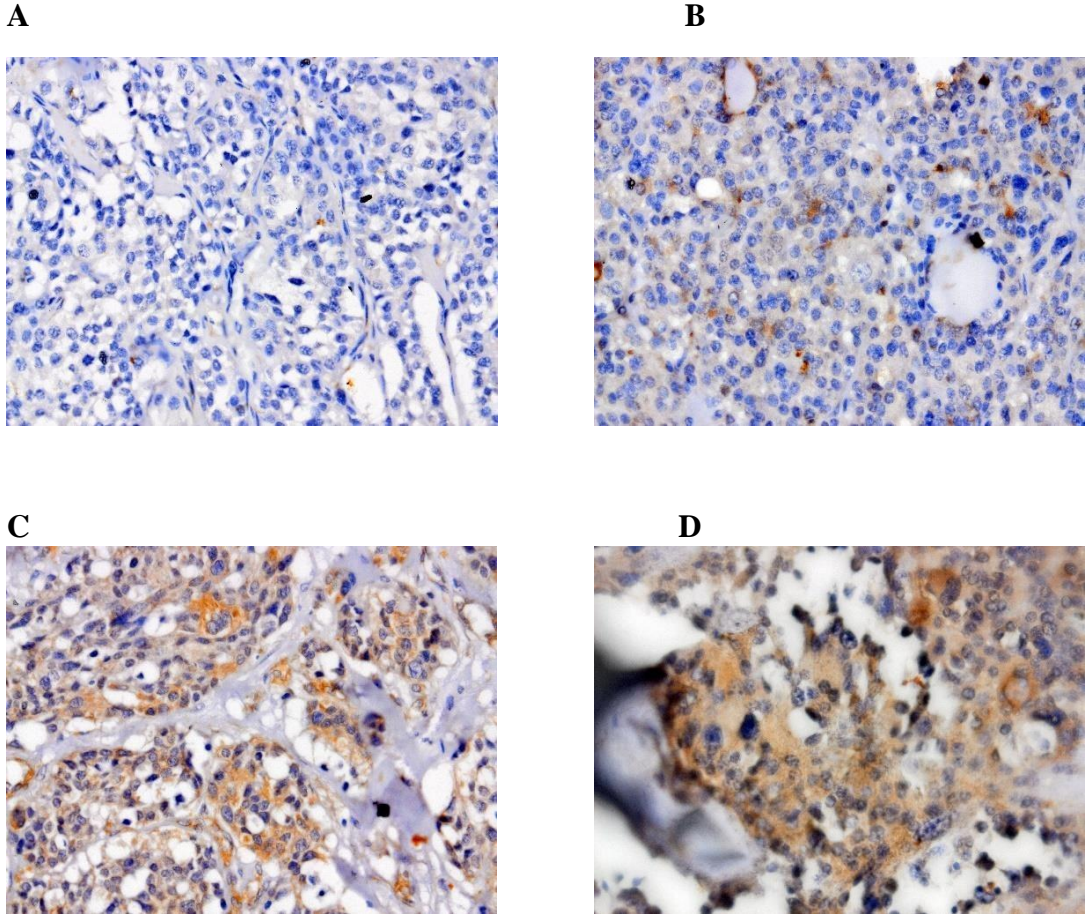


Şekil 3. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen PEDF'ün mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.

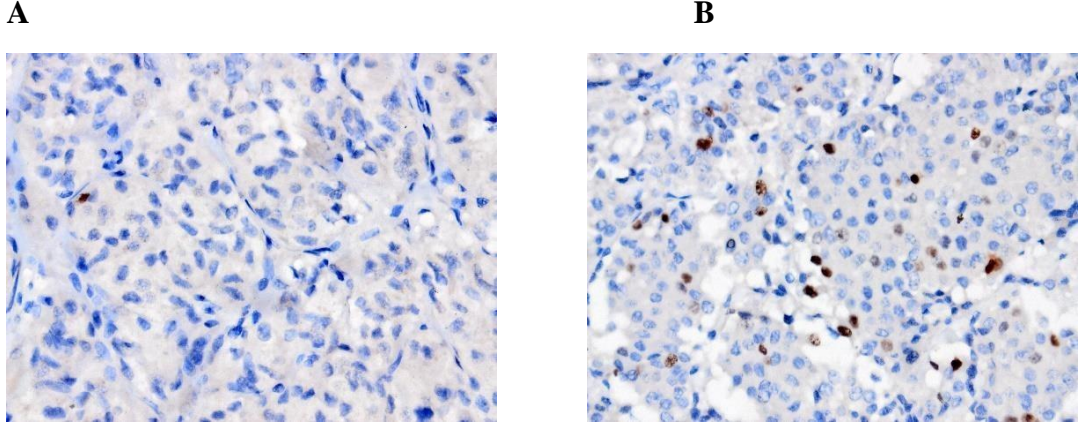




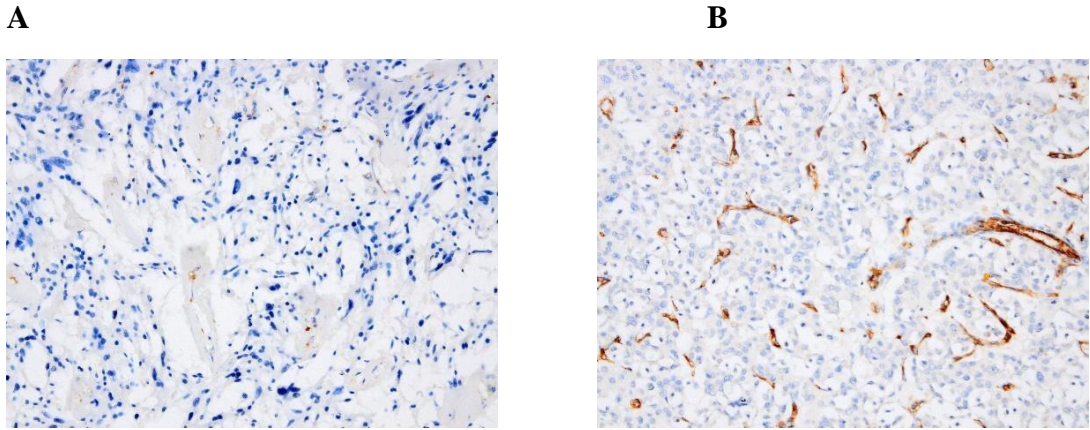
Şekil 4. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen VEGF'ün mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.



Şekil 5. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen NF-kB'nın mikroskopik görüntüsü; A – skor 0, B – skor 1, C – skor 2, D – skor 3.



Şekil 6. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi'nin mikroskopik görüntüsü; A – skor 1, B – skor 2.



Şekil 7. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirilen CD – 31 ile A - zayıf ve B - şiddetli boyanan mikrodamar alanı mikroskopik görüntüsü.

3.6. İstatiksel analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) değerler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir.

Kategorik değişkenler arası ilişkiler Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi ile incelenmiştir.

İki sayısal değişken arası korelasyon Spearman rho korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

İki grup için sayısal değişken arası karşılaştırma Mann – Whitney U testi ile yapılmıştır.

İkiden çok grup için sayısal değişken arası karşılaştırma Kruskal Wallis testi ile incelemiştir.

Çalışmada $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapılmıştır.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (Proje no: GO 20/887), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.10.2020 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar No: 2020/16-74).

3.8. Araştırmanın Finansmanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finanse edilmiştir (Proje ID: 18976, Proje Kodu: THD-2021- 18976).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Araştırmaya toplam 37 hastanın klinikopatolojik özellikleri dahil edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Otuz yedi hastadan 30 (%81,1) hasta sporadik MTK, 7 (%18,9) hasta kalıtsal MTK tanısı almıştır.

Araştırmaya dahil edilen 37 hastadan 19 (%51,4) hasta evre I; 4 (%10,8) hasta evre II; 3 (%8,1) hasta evre III; 11 (%29,7) hasta evre IV aşamasında tanı almıştır.

Otuz yedi hastadan 26 (%70,3) hastada MTK gelişimi tek odak, 11 (%29,7) hastada multifokal odak olarak saptanmıştır.

Araştırmada 37 hastanın cerrahi sonrası takibinde 21 (%56,8) hastada rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz saptanmamış, 12 (%32,4) hastada rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz saptanmıştır. Dört (%10,8) hastanın ise rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz ile ilişkin verilerine ulaşılamadı.

Otuz üç (%89,2) hastanın ortanca progresyonsuz sağ kalım süresi 31 ay saptandı. Dört (%10,8) hastanın ise progresyonsuz sağ kalım süresine ilişkin verilerine ulaşılamadı.

Araştırmamızda PEDF boyama şiddetine göre 37 hastanın patoloji doku örneklerinden 6 (%16,2) hasta negatif; 7 (%18,9) hasta zayıf pozitif; 14 (%37,8) hasta orta şiddetde pozitif; 10 (%27) hasta kuvvetli pozitif boyandı.

VEGF boyama şiddetine göre 37 hastanın patoloji doku örneklerinden 20 (%54,1) hasta negatif; 12 (%32,4) hasta zayıf pozitif; 1 (%2,7) hasta orta şiddetde pozitif; 4 (%10,8) hasta kuvvetli şiddetli pozitif boyandı.

NF-kB P65 boyama şiddetine göre 37 hastanın patoloji doku örneklerinden 10 (%27) hasta negatif; 18 (%48,6) hasta zayıf pozitif; 6 (%16,2) hasta orta şiddetde pozitif; 3 (%8,1) hasta kuvvetli pozitif boyandı.

Ki-67 ile boyamada proliferasyon indeksi 37 hastanın patoloji doku örneklerinden 33 (%89,2) hastada < 3 ; 4(%10,8) hastada $3 <$ olarak saptandı.

Araştırmamızda 37 hastanın patoloji doku örneklerinden CD 31 ile boyanan ortanca damar sayısı 11,33 olarak saptandı.

Tablo 4. 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

	Hasta sayısı (n = 37)
Sporadik veya Kalıtsal	
Sporadik	30 (%81,1)
Kalıtsal	7 (%18,9)
TNM evre	
Evre I	19 (%51,4)
Evre II	4 (%10,8)
Evre III	3 (%8,1)
Evre IV	11 (%29,7)
Multifokalite	
Tek odak	26 (%70,3)
Multifokal odak	11 (%29,7)
Rekürrens, bölgesel veya uzak metastaz	
Yok	21 (%56,8)
Var	12 (%32,4)
Kayıp	4 (%10,8)
PFS , (median, ay)	31
Kayıp	4 (%10,8)
PEDF	
Negatif (< %5)	6 (%16,2)
Zayıf pozitif (%5-30)	7 (%18,9)
Orta şiddetli pozitif (%30–60)	14 (%37,8)
Kuvvetli şiddetli pozitif (%60 <)	10 (%27)

VEGF	
Negatif (< %5)	20 (%54,1)
Zayıf pozitif (%5-30)	12 (%32,4)
Orta şiddetli pozitif (%30–60)	1 (%2,7)
Kuvvetli şiddetli pozitif (%60 <)	4 (%10,8)
NF-kB p65	
Negatif (< %5)	10 (%27)
Zayıf pozitif (%5-30)	18 (%48,6)
Orta şiddetli pozitif (%30–60)	6 (%16,2)
Kuvvetli şiddetli pozitif (%60 <)	3 (%8,1)
Ki-67	
< %3	33 (%89,2)
%3 <	4(%10,8)
CD 31, (median damar sayısı)	11,3

4.2. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Hastalardan 30 (%81,1) hastada sporadik MTK, 7 (%18,9) hastada kalıtsal MTK tanısı saptanmıştır.

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda sporadik hasta grubundan 5 (%16,7) hastada negatif, 6 (%20) hastada zayıf pozitif, 11 (%36,7) hastada orta şiddetde pozitif, 8 (%26,7) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Kalıtsal hasta grubundan ise 1 (%14,3) hastada negatif, 1 (%14,3) hastada zayıf pozitif, 3 (%42,9) hastada orta şiddetde pozitif, 2 (%28,6) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Hastaların sporadik veya kalıtsal grup ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 1,000 olarak saptandı. Sonuç olarak sporadik veya kalıtsal grup ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.2).

TNM evrelemede 19 (%51,4) hasta evre I, 4 (%10,8) hasta evre II, 3 (%8,1) hasta evre III, 11 (%29,7) hasta evre IV aşamasında tanı almıştır. Yapılan IHK değerlendirme sonucunda evre I aşamasında olan hastalardan 4 (%21,1) hastada

negatif, 5(%26,3) hastada zayıf pozitif, 5 (%26,3) hastada orta şiddetde pozitif, 5 (%26,3) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre II aşamasında olan hastalardan 0 (%0) hastada negatif, 0 (%0) hastada zayıf pozitif, 4 (%100) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre III aşamasında olan hastalardan 0 (%0) hastada negatif, 1 (%33,3) hastada zayıf pozitif, 2 (%66,7) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre IV aşamasında olan hastalarda ise 2 (%18,2) hastada negatif, 1 (%9,1) hastada zayıf pozitif, 3 (%27,3) hastada orta şiddetde pozitif, 5 (%45,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

TNM evre grupları ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,283 olarak saptandı. Sonuç olarak TNM evre grupları ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.2).

Hastalardan 26 (%70,3) hastada MTK gelişimi tek odak, 11 (%29,7) hastada multifokal odak olarak saptanmıştır. Yapılan IHK değerlendirme sonucunda tek odak MTK'li hastalardan 5 (%19,2) hastada negatif, 6 (%23,1) hastada zayıf pozitif, 8 (%30,8) hastada orta şiddetde pozitif, 7 (%26,9) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Multifokal odak MTK'li hastalardan ise 1 (%9,1) hastada negatif, 1 (%9,1) hastada zayıf pozitif, 6 (%54,5) hastada orta şiddetde pozitif, 3 (%27,3) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Tek veya multifokal odak grupları ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,544 olarak saptandı. Sonuç olarak tek veya multifokal odak grupları ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.2).

Hastaların cerrahi sonrası takibinde 21 (%56,8) hastada rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz saptanmamış, 12 (%32,4) hastada rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz saptanmıştır. 4 (%10,8) hastanın ise rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz ile ilişkin verilerine ulaşılamamıştır. Yapılan IHK değerlendirme sonucunda rekürens veya metastaz olmayan hastalardan 4 (%19,1) hastada negatif, 4 (%19) hastada zayıf pozitif, 9 (%42,9) hastada orta şiddetde pozitif, 4 (%19) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Rekürens veya metastaz olan

hastalardan ise 2 (%16,7) hastada negatif, 1 (%8,3) hastada zayıf pozitif, 4 (%33,3) hastada orta şiddetde pozitif, 5 (%41,7) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,592 olarak saptandı. Sonuç olarak rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile PEDF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve PEDF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon

Özellikler	Negatif	Zayıf pozitif	Orta şiddetli pozitif	Kuvvetli pozitif	p değeri
Sporadik veya Kalıtsal					
Sporadik	5 (%16,7)	6 (%20)	11 (%36,7)	8 (%26,7)	1,000
Kalıtsal	1 (%14,3)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	
TNM evre					
Evre I	4 (%21,1)	5 (%26,3)	5 (%26,3)	5 (%26,3)	0,283
Evre II	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	
Evre III	0 (%0)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0 (%0)	
Evre IV	2 (%18,2)	1 (%9,1)	3 (%27,3)	5 (%45,5)	
Multifokalite					
Tek odak	5 (%19,2)	6 (%23,1)	8 (%30,8)	7 (%26,9)	0,544
Multifokal odak	1 (%9,1)	1 (%9,1)	6 (%54,5)	3 (%27,3)	
Rekürens veya metastaz					
Yok	4 (%19,1)	4 (%19)	9 (%42,9)	4 (%19)	0,592
Var	2 (%16,7)	1 (%8,3)	4 (%33,3)	5 (%41,7)	

4.3. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında korelasyonun değerlendirilmesi

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda sporadik hasta grubundan 15 (%50) hastada negatif, 10 (%33,3) hastada zayıf pozitif, 1 (%3,3) hastada orta şiddetde pozitif, 4 (%13,3) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Kalıtsal hasta grubundan ise 5 (%71,4) hastada negatif, 2 (%28,6) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Hastaların sporadik veya kalıtsal grup ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,772 olarak saptandı. Sonuç olarak sporadik veya kalıtsal grup ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.3).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda TNM evre gruplarından evre I aşamasında olan hastalardan 13 (%68,4) hastada negatif, 4 (%21,1) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 2 (%10,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre II aşamasında olan hastalardan 1 (%25) hastada negatif, 2 (%50) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 1 (%25) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre III aşamasında olan hastalardan 2 (%66,7) hastada negatif, 1 (%33,3) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre IV aşamasında olan hastalardan ise 4 (%36,4) hastada negatif, 5 (%45,5) hastada zayıf pozitif, 1 (%9,1) hastada orta şiddetde pozitif, 1 (%9,1) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

TNM evre grupları ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,464 olarak saptandı. Sonuç olarak TNM evre grupları ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.3).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda tek odak MTK'li hastalardan 13 (%50) hastada negatif, 9 (%34,6) hastada zayıf pozitif, 1 (%3,8) hastada orta şiddetde pozitif, 3 (%11,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Multifokal odak MTK'li hastalardan ise 7 (%63,6) hastada negatif, 3 (%27,3) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 1 (%9,1) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Tek veya multifokal odak grupları ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,910 olarak saptandı. Sonuç olarak tek veya multifokal odak grupları ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.3).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda rekürens veya metastaz olmayan hastalardan 12 (%57,1) hastada negatif, 7 (%33,3) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 2 (%9,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Rekürens veya metastaz olan hastalardan ise 5 (%41,7) hastada negatif, 5 (%41,7) hastada zayıf pozitif, 1 (%8,3) hastada orta şiddetde pozitif, 1 (%8,3) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya

Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,595 olarak saptandı. Sonuç olarak rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile VEGF ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve VEGF ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon

Özellikler	Negatif	Zayıf pozitif	Orta şiddetli pozitif	Kuvvetli pozitif	p değeri
Sporadik veya Kalıtsal					
Sporadik	15 (%50,0)	10 (%33,3)	1 (%3,3)	4 (%13,3)	0,772
Kalıtsal	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
TNM evre					
Evre I	13 (%68,4)	4 (%21,1)	0 (%0,0)	2 (%10,5)	0,464
Evre II	1 (%25)	2 (%50)	0 (%0,0)	1 (%25)	
Evre III	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Evre IV	4 (%36,4)	5 (%45,5)	1 (%9,1)	1 (%9,1)	
Multifokalite					
Tek odak	13 (%50)	9 (%34,6)	1 (%3,8)	3 (%11,5)	0,910
Multifokal odak	7 (%63,6)	3 (%27,3)	0 (%0,0)	1 (%9,1)	
Rekürens veya metastaz					
Yok	12 (%57,1)	7 (%33,3)	0 (%0,0)	2 (%9,5)	0,595
Var	5 (%41,7)	5 (%41,7)	1 (%8,3)	1 (%8,3)	

4.4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda sporadik hasta grubundan 7 (%23,3) hastada negatif, 15 (%50) hastada zayıf pozitif, 5 (%16,7) hastada orta şiddetde pozitif, 3 (%10) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Kalıtsal hasta grubundan ise 3 (%42,9) hastada negatif, 3 (%42,9) hastada zayıf pozitif, 1 (%14,3) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Hastaların sporadik veya kalıtsal grup ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,856 olarak saptandı. Sonuç olarak sporadik veya kalıtsal grup ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda TNM evre gruplarından evre I aşamasında olan hastalardan 5 (%26,3) hastada negatif, 9 (%47,4) hastada zayıf pozitif, 2 (%10,5) hastada orta şiddetde pozitif, 3 (%15,8) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre II aşamasında olan hastalardan 2 (%50) hastada negatif, 2

(%50) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre III aşamasında olan hastalardan 0 (%0,0) hastada negatif, 2 (%66,7) hastada zayıf pozitif, 1 (%33,3) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Evre IV aşamasında olan hastalardan ise 3 (%27,3) hastada negatif, 5 (%45,5) hastada zayıf pozitif, 3 (%27,3) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

TNM evre grupları ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,775 olarak saptandı. Sonuç olarak TNM evre grupları ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda tek odak MTK'li hastalardan 6 (%23,1) hastada negatif, 11 (%42,3) hastada zayıf pozitif, 6 (%23,1) hastada orta şiddetde pozitif, 3 (%11,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Multifokal odak MTK'li hastalardan ise 4 (%36,4) hastada negatif, 7 (%63,6) hastada zayıf pozitif, 0 (%0,0) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Tek veya multifokal odak grupları ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,223 olarak saptandı. Sonuç olarak tek veya multifokal odak grupları ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda rekürens veya metastaz olmayan hastalardan 7 (%33,3) hastada negatif, 9 (%42,9) hastada zayıf pozitif, 3 (%14,3) hastada orta şiddetde pozitif, 2 (%9,5) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü. Rekürens veya metastaz olan hastalardan ise 3 (%25,0) hastada negatif, 7 (%58,3) hastada zayıf pozitif, 2 (%16,7) hastada orta şiddetde pozitif, 0 (%0,0) hastada kuvvetli pozitif boyama görüldü.

Rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,799 olarak saptandı. Sonuç olarak rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile NF-kB ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyon

Özellikler	Negatif	Zayıf pozitif	Orta şiddetli pozitif	Kuvvetli pozitif	p değeri
Sporadik veya Kalıtsal					
Sporadik	7 (%23,3)	15 (%50)	5 (%16,7)	3 (%10)	0,856
Kalıtsal	3 (%42,9)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	0 (%0,0)	
TNM evre					
Evre I	5 (%26,3)	9 (%47,4)	2 (%10,5)	3 (%15,8)	0,775
Evre II	2 (%50,0)	2 (%50,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Evre III	0 (%0,0)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	
Evre IV	3 (%27,3)	5 (%45,5)	3 (%27,3)	0 (%0,0)	
Multifokalite					
Tek odak	6 (%23,1)	11 (%42,3)	6 (%23,1)	3 (%11,5)	0,223
Multifokal odak	4 (%36,4)	7 (%63,6)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Rekürrens veya metastaz					
Yok	7 (%33,3)	9 (%42,9)	3 (%14,3)	2 (%9,5)	0,799
Var	3 (%25,0)	7 (%58,3)	2 (%16,7)	0 (%0,0)	

4.5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda sporadik hasta grubundan 26 (%86,7) hastada Ki-67 proliferasyon indeksi $< \%3$, 4 (%13,3) hastada $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Kalıtsal hasta grubundan ise 7 (%100) hastada Ki-67 proliferasyon indeksi $< \%3$, 0 (%0,0) hastada $\%3 <$ olarak değerlendirildi.

Hastaların sporadik veya kalıtsal grup ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,570 olarak saptandı. Sonuç olarak sporadik veya kalıtsal grup ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.5).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda TNM evre gruplarından evre I aşamasında olan hastalardan 18 (%94,7) hasta $< \%3$, 1 (%5,3) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Evre II aşamasında olan hastalardan 4 (%100) hasta $< \%3$, 0 (%0,0) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Evre III aşamasında olan hastalardan 3 (%100) hasta $< \%3$, 0 (%0,0) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Evre IV aşamasında olan hastalardan ise 8 (%72,7) hasta $< \%3$, 3 (%27,3) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi.

TNM evre grupları ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,316 olarak saptandı. Sonuç olarak TNM evre

grupları ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.5).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda tek odak MTK'li hastalardan 25 (%96,2) hasta $< \%3$, 1 (%3,8) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Multifokal odak MTK'li hastalardan ise 8 (%72,7) hasta $< \%3$, 3 (%27,3) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi.

Tek veya multifokal odak grupları ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,070 olarak saptandı. Sonuç olarak tek veya multifokal odak grupları ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu. (Tablo 4.5).

Yapılan IHK değerlendirme sonucunda rekürens veya metastaz olmayan hastalardan 20 (%95,2) hasta $< \%3$, 1 (%4,8) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Rekürens veya metastaz olan hastalardan ise 10 (%83,3) $< \%3$, 2 (%16,7) hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi.

Rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi kullanıldı ve p değeri 0,538 olarak saptandı. Sonuç olarak rekürens veya metastaz olan ve olmayan gruplar ile Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi (%LI) arasındaki korelasyon

Özellikler	Ki-67 (%LI)	Ki-67 (%LI)	p değeri
	< %3	%3 <	
Sporadik veya Kalıtsal			
Sporadik	26 (%86,7)	4 (%13,3)	0,570
Kalıtsal	7 (%100)	0 (%0,0)	
TNM evre			
Evre I	18 (%94,7)	1 (%5,3)	0,316
Evre II	4 (%100)	0 (%0,0)	
Evre III	3 (%100)	0 (%0,0)	
Evre IV	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
Multifokalite			
Tek odak	25 (%96,2)	1 (%3,8)	0,070
Multifokal odak	8 (%72,7)	3 (%27,3)	
Rekürrens veya metastaz			
Yok	20 (%95,2)	1 (%4,8)	0,538
Var	10 (%83,3)	2 (%16,7)	

4.6. Hastaların PEDF, VEGF, NF-kB p 65 ekspresyon seviyeleri ile PFS

Hastaları PEDF, VEGF, NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri ile PFS arasında korelasyonun değerlendirilmesi için 2'den çok grub olması üzere Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı veya Spearman'ın rho testi kullanıldı.

PEDF ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile PFS arasında yapılan analiz sonucunda p değeri 0,193 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.6).

VEGF ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile PFS arasında yapılan analiz sonucunda Spearmanın korelasyon katsayısı değeri – 0,407, p değeri 0,019 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulundu (Tablo 4.6).

NF-kB p65 ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile PFS arasında yapılan analiz sonucunda p değeri 0,835 olarak saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. Hastaların PEDF, VEGF, NF-kB P65 ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyon (SPEARMAN' S RHO)

	PFS ile korelasyon*	p değeri
PEDF 0, 1, 2, 3	- 0,232	0,193
VEGF 0, 1, 2, 3	- 0,407	0,019
NF-kB 0, 1, 2, 3	- 0,038	0,835

(*Spearman rho korelasyon katsayısı)

PEDF boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 2 – orta şiddetli pozitif, 3 – kuvvetli pozitif;

VEGF boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 2 – orta şiddetli pozitif, 3 – kuvvetli pozitif;

NF-kB boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 2 – orta şiddetli pozitif, 3 – kuvvetli pozitif

4.7. Hastaların Ki – 67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi.

Ki – 67 proliferasyon indeksi grubunda 30 hasta < %3, 3 hasta %3 < olarak değerlendirildi. Dört hastanın ise PFS'e ilişkin verilerine ulaşamadığından dolayı istatistiksel analize dahil edilemedi. PFS ile Ki-67 proliferasyon indeksi olmak üzere iki grup arasında korelasyonun değerlendirilmesi için Mann – Whitney U testi kullanıldı (Medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır). Yapılan analiz sonucunda p değeri 0,837 olarak saptandı ve PFS ile Ki – 67 proliferasyon indeksi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile PFS arasındaki korelasyon

	Ki-67 %	Hasta sayısı (n=33)	p değeri
PFS (ay)	< %3	30	0,837
	%3 <	3	

4.8. Hastaların PEDF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.

PEDF ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile CD 31 arasında korelasyonun değerlendirilmesi için 2'den çok grub olması nedeniyle Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda p değeri 0,435 olarak saptandı ve PEDF

ekspresyon seviyeleri ile CD 31 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. Hastaların PEDF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması

PEDF boyama şiddeti	Hasta sayısı (n=37)	Ortanca değer (median)	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
0	6	9,3300	4,33	22,66	0,435
1	7	12,3300	7,66	23,66	
2	14	9,6650	4,00	14,00	
3	10	11,4950	4,66	20,00	

PEDF boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 2 – orta şiddetli pozitif, 3 – kuvvetli pozitif

4.9. Hastaların VEGF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.

VEGF ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile CD 31 arasında korelasyonun değerlendirilmesi için 2’den çok grub olması nedeniyle Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ayrıca VEGF boyama şiddetine göre 2 (orta şiddetli pozitif) kategorisinde 1 hasta olması nedeniyle Kruskal Wallis test karşılaştırma sonucunu vermek uygun olmadı. Yapılan analiz sonucunda p değeri 0,565 olarak saptandı ve VEGF ekspresyon seviyeleri ile CD 31 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. Hastaların VEGF ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması

VEGF boyama şiddeti	Hasta sayısı (n=36)	Ortanca değer (median)	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
0	20	11,3300	4,33	23,66	0,565
1	12	11,3300	4,33	22,66	
3	4	8,6650	4,00	12,66	

VEGF boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 3 – kuvvetli pozitif

4.10. Hastaların NF-kB p65 ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.

NF-kB ekspresyon seviyeleri (0, 1, 2, 3) ile CD 31 arasında korelasyonun değerlendirilmesi için 2’den çok grub olması nedeniyle Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda p değeri 0,413 olarak saptandı ve NF-kB

ekspresyon seviyeleri ile CD 31 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. Hastaların NF-kB P65 ekspresyon seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması

NF-kB Boyama Şiddeti	Hasta sayısı (n=37)	Ortanca değer (median)	Minimum değer	Maksimum değer	p değeri
0	10	7,6650	4,00	22,66	0,413
1	18	11,6600	4,33	23,66	
2	6	13,1600	5,66	17,66	
3	3	11,3300	6,00	17,00	

NF-Kb boyama şiddeti: 0 – negatif, 1 – zayıf pozitif, 2 – orta şiddetli pozitif, 3 – kuvvetli pozitif

4.11. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesi.

Ki – 67 proliferasyon indeksi grubunda 33 hasta $< \%3$, 4 hasta $\%3 <$ olarak değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi ile CD 31 olmak üzere iki grup arasında korelasyonun değerlendirilmesi için Mann – Whitney U testi kullanıldı (Medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır). Yapılan analiz sonucunda p değeri 0,688 olarak saptandı ve Ki – 67 proliferasyon indeksi grubu ile CD 31 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi seviyelerinin CD 31 ile karşılaştırılması

Ki-67 (%LI)	Hasta sayısı (n=37)	p değeri
$< \%3$	33	0,688
$\%3 <$	4	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin MTK doku progresyonunda rolünü ve tümör anjiogenezi ile olan ilişkisini inceledik. Araştırmamızda 37 MTK'li hastanın klinikopatolojik özelliklerini değerlendirdik. PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin MTK doku progresyonunda rolünü değerlendirmek için hastaların sporadik veya kalıtsal, TNM evreleme, tek veya multifokal odak, rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz, PFS gibi klinikopatolojik verilerini uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 boyamaları sonucu elde edilen ekspresyon seviyeleriyle olan ilişkisini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda VEGF ekspresyon seviyeleri ile PFS arasında istatistiksel açıdan negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulundu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile tek veya multifokal odak özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı.

Çalışmamızda PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin tümör anjiogeneziyle olan ilişkisini, bu bağlamda mikrodamar yoğunluğu arasında olan korelasyonunu değerlendirmek için hastaların uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, NF-kB, Ki-67 boyamaları sonucunda elde edilen ekspresyon seviyeleri ile uygun patoloji doku örneklerinin CD 31 ile boyamasından elde edilen sonuçlarıyla karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda ise istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı.

PEDF'ün tümör anjiogenezinde, büyümesinde ve yayılımında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. PEDF, anjiogenezin en güçlü doğal endojen inhibitörlerinden biridir. Vascular endothelial growth factor (VEGF) ve fibroblast growth factor (FGF) gibi proanjiyogenik faktörlerin varlığında bile endotel hücre göçünü engeller. PEDF eksikliği olan fareler, pankreas ve prostat gibi çeşitli organlarda artan stromal mikrodamar yoğunluğunu gösterir, bu da PEDF'ün doğal bir anjiyogenezi inhibitörü olarak önemli bir rol oynadığını gösterir. Bu nedenle, PEDF, kanser terapötikleri alanında önemli bir ilgi görmüştür (67).

Normal dokulardaki yüksek PEDF ekspresyon seviyeleri, kanser dokularında bulunan düşük seviyelerin aksine, tümör baskılayıcı aktiviteye bağlanmıştır. Ek olarak, PEDF, nöronlar gibi normal hücrelerde PEDF'ün hücre sağkalımını ve farklılaşmasını indüklediği, buna karşın malign tümörlerin hayvan ve insan modellerinde PEDF'ün güçlü antianjiyojenik ve antimetastatik aktiviteye sahip olduğu keşfi nedeniyle son on yılda araştırmaların merkezi bir odağı haline gelmiştir (3). Daha önceki birçok çalışma, PEDF'ün nazofaringeal karsinoma (68), pankreas kanseri (69), glioma (70), melanom (71) ve meme kanseri (72) hücrelerinin çoğalmasını ve yayılımını engellediğini göstermiştir. Bununla birlikte, birkaç durumda PEDF, tümörlerin oluşumunu ve gelişimini teşvik edebilir. PEDF, aynı zamanda, hepatoselüler karsinom ilerlemesi ve metastaz ile de önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (73). Yakın zamanda, Tang ve arkadaşları PEDF'ün özofagus kanseri hücre büyümesini desteklediğini bildirmiştir (74).

Tiroid kanserlerine ilişkin literatürde yapılan çalışmalardan sadece papiller tiroid karsinomlarda (PTK) Yichen ve arkadaşları PEDF'ün rolünü araştırmış, ayrıca PEDF'ün PTK tümör anjiogeneziyle olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Yichen ve arkadaşlarının çalışması sonucunda PEDF ekspresyon seviyeleri ile PTK'un çalışmaya dahil edilen lenf nodu metastazı (LNM), ekstratiroid invazyonu, yüksek TNM evresi, BRAFV600E mutasyonunun varlığı ve tümör boyutu gibi klinikopatolojik özellikleri anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Ayrıca PEDF'ün PTK tümör anjiogenezisi ile ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda PEDF'ün hypoxia inducible factor 1a (HIF1a)-VEGF yolunu etkileyerek antianjiyojenik rolünün olabileceği gösterilmiştir (75).

Bizim çalışmamız ise PEDF'ün ekspresyon seviyelerinin MTK doku progresyonundaki rolünün ve tümör anjiogenezisiyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi üzerine literatürde ilk kez yapılan bir araştırmadır ve araştırmamız sonucunda PEDF'ün ekspresyon seviyeleri ile MTK doku progresyonu ve tümör anjiogenezisi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Bu açıdan bakıldığında, MTK'da PTK'dan farklı olarak PEDF'in anjiogenezin modifikasyonunda önemli bir rolü olmadığı sonucuna varılabilir, ancak bu durum daha ileri ve geniş hasta sayısı içeren ileri çalışmalarla verifiye edilmelidir.

Tümörler proanjiyojenik büyüme faktörleri üretir. Bunların arasında VEGF'ün en önemli faktör olduğu düşünülmektedir, çünkü VEGF, anjiogenezin tüm

basamaklarını izleyerek proanjiyogenik etki gösterir: vasküler geçirgenlik ki, bu, ayrılmış endotelial hücreler için geçici bir iskele oluşturan plazma proteinlerinin eksüdasyonuna izin verir, endotelial hücre proliferasyonu, endotelial hücre göçü veya çevreleyen dokuya invazyon ve son olarak kapiler kılcal damar benzeri damar ağı oluşumu. Bu nedenle VEGF-A, fizyolojik ve patolojik anjiyogenezin ana düzenleyicisidir. VEGF, fizyolojik koşullar altında, hypoxia inducible factor (HIF)'in promotörüne bağlanması yoluyla hipoksi ile düzenlenen bir gen olsa da, VEGF, çeşitli tümörlerde yüksek oranda eksprese edilir. VEGF-A, ya vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1) ya da VEGFR-2 yoluyla endotel hücrelerine spesifik olarak bağlanır. Böylece VEGF/VEGFR ile etkileşime giren çeşitli inhibitörler FDA onayı almıştır ve şu anda klinik kullanımdadır; insan VEGF bevacizumab'ı bloke eden monoklonal antikorun yanı sıra sorafenib, sunitinib ve pazopanib gibi VEGFR-2 tirozin kinazın küçük molekülü inhibitörleri de belirli tümör tipleri için onaylanmıştır. Antianjiyogenik tedavilerin uygulanmasının, böbrek hücreli kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, yumurtalık ve kolorektal kanser gibi ileri maligniteleri olan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) veya genel sağkalım süresini (OS) uzattığı ve objektif tümör yanıtlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (76). İlginç bir şekilde, birkaç bildiri, VEGFR ekspresyonu ile kanserli anjiyogenez veya metastaz arasındaki ters korelasyonu göstermiştir. Bu tür araştırmalar, VEGFR-1'in tümör büyümesini kalıcı olarak baskıladığını ve fibrosarkom ve glioblastoma, ileri böbrek kanseri, meme kanseri, akut miyeloid lösemi, kolorektal kanser ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan kemirgenlerde veya insanlarda genel hayatta kalma oranını destekleyen metastazı azalttığını göstermiştir (77).

Tiroid kanserlerine ilişkin araştırmalarda VEGF ekspresyonunun immünohistokimyasal analizi ile Vieira ve arkadaşları papiller tiroid karsinomlarda (%79), folliküler tiroid karsinomaya (%50) veya indiferansiye tiroid karsinomaya (%37) göre önemli ölçüde daha fazla yaygınlık bulmuşlardır. Kılıçarslan ve arkadaşları papiller tiroid karsinomlarında normal tiroid dokularından daha güçlü bir ekspresyon bulmuşlardır (78). Clarissa Cap ve arkadaşları MTK tümör örneklerinin %90'ından fazlasında VEGF-A, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin aşırı ekspresyonunu bulmuşlardır. Ayrıca VEGF-A boyamasının hastaların klinik prezentasyon veya

tümör agresifliği ile ilişkili olmadığını, VEGFR-2'nin cerrahi yaşla ilişkili olduğunu, VEGFR-1'in ise tümör evresi ile ters korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (79).

Bizim çalışmamızda VEGF ekspresyon seviyelerinin MTK doku progresyonundaki rolünün değerlendirilmesinde VEGF ekspresyon seviyeleri ile PFS arasında istatistiksel açıdan negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulundu, tümörün çalışmaya dahil edilen diğer özellikleri olan sporadik veya kalıtsal, TNM evreleme, rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz, tek veya multifokal odak gibi klinikopatolojik verileri ve tümör anjiogenezi ile istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki bulunamadı.

Neredeyse tüm hücrelerde bulunan bir transkripsiyon faktörleri ailesi olan NF- κ B proteinlerinin, bir dizi insan malignitesinin büyümesinde önemli roller oynadığı bilinmektedir (80). NF- κ B, tümör mikroçevresini oluşturan sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme faktörlerinin ve diğer moleküllerin üretimini teşvik eder (81). Son yirmi yılda, NF- κ B'nin çeşitli rolleri, lösemi, lenfoma, baş ve boyun skuamöz karsinomu, yumurtalık, prostat, kolon ve meme kanserleri dahil olmak üzere çoklu karsinomlarda belgelenmiştir. Bu çeşitli etkiler, hücre proliferasyonu, antiapoptoz, tümör progresyonu ve invazyonunun yanı sıra kemoterapi ve radyoterapiye dirençle bağlantılıdır. NF- κ B sinyal yolunun tiroid karsinomunun başlaması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı artık iyi bilinmektedir (80). NF- κ B'nin tümörlerde aktivasyonu, hem enfeksiyöz ve fiziksel veya kimyasal ajanlar gibi klasik inflamatuvar uyaranlara verilen bir yanıtta, hem de onkogen aktivasyonunun sonucundan kaynaklanabilir. İkincisinin tipik bir örneği, tiroid kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde yer alan RET onkogenidir. RET geninin aktive edici mutasyonları, medüller tiroid karsinomlarından sorumludur (81). İlgili çekici olan, RET proto-onkogeninin aktive edici mutasyonları, NF- κ B'nin yapısal aktivitesine neden olur ve bu süreç RET aracılı karsinogenez için önemlidir. Bu nedenle, NF- κ B sinyalinin bloke edilmesi, özellikle ilerlemiş hastalık olmak üzere tiroid karsinomu için yeni bir terapötik stratejiyi temsil edebilir (80).

Literatürden görüldüğü üzere NF- κ B ile ilgili yapılan araştırmalarla NF- κ B'nin tümör aktivasyonunda prokanserogenez rolü gösterilmiştir, bizim çalışmamızda ise NF- κ B ekspresyon seviyeleri ile MTK doku progresyonu ve tümör anjiogenezi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Ki-67, hücre döngüsünün G1, S, G2 ve M fazları sırasında aktif kalır, bu da onu hücre proliferasyonunun mükemmel bir belirteci ve onkogenin kabul edilen bir ayırt edici özelliği haline getirir (82). Birkaç çalışma Ki-67'nin insan kanserlerinde, özellikle nöroendokrin tümörlerde prognostik önemi olduğunu göstermiştir (83). Carr ve arkadaşları tiroid tümörlerinde, anaplastik tümörlerin iyi diferansiye tiroid tümörlerinden daha yüksek Ki-67 indekslerine sahip olduğunu, Erickson ve arkadaşları ise tiroidin Hürthle hücreli karsinomlarının benign Hürthle hücreli adenomlardan daha yüksek Ki-67 indekslerine sahip olduğunu göstermişler. Tisel ve arkadaşları metastaz yapmış primer MTK tümörlerinde, metastazı olmayan primer tümörlere göre önemli ölçüde daha yüksek Ki-67 indeksleri bulunduğunu göstermişler (84). Bazı yazarlar ise Ki-67 proliferasyon indeksinin her zaman tümörün klinik belirtileriyle örtüşmeyebileceğini ve bazen Ki-67'nin düşük ekspresyonuna sahip tümörlerin, Ki-67'nin daha yüksek ekspresyonuna sahip tümörlerden daha agresif olduğunu iddia etmektedir (85).

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi seviyelerinin MTK doku progresyonundaki rolünün değerlendirilmesinde Ki-67 proliferasyon indeksi seviyeleri ile tümörün sadece tek veya multifokal odak özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde korele ilişki bulunmuş, tümörün çalışmaya dahil edilen diğer özellikleri olan sporadik veya kalıtsal, TNM evreleme, rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz, PFS gibi klinikopatolojik verileri ve tümör anjiogenezi ile istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

1. Tek bir kurumdan alınan ve hasta sayısının düşük olduğu retrospektif çalışma olması
2. Teknik nedenlerden dolayı (doku dökülmesi sonucunda boyamaların değerlendirilememesi) hasta sayısında düşüş olması
3. Cerrahi sonrası takibi olmayan hastaların rekürens veya metastaz, PFS gibi klinik verilerine ulaşılamaması sonucunda bu hastaların istatistiksel değerlendirmeye dahil edilememeleri

4. Cerrahi sonrası hastaların çoğunun takip sürecindeki düzensizlikler olması nedeniyle genel sağkalım verilerinin çalışmaya dahil edilememesi

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'ne 2000-2015 yılları arasında başvuran ve MTK tanısı konulan 37 vakayı retrospektif olarak inceledik. Olguların klinikopatolojik özellikleri, MTK tümör dokularında PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyelerinin MTK doku progresyonunda rolünü ve tümör anjiojenezi ile olan ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızda hastaların klinikopatolojik özellikleri olarak sporadik veya kalıtsal, TNM evrelendirme, tek veya multifokal odak, rekürens veya bölgesel veya uzak metastaz, progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) ile ilgili verileri değerlendirildi ve uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, Nf-Kb, Ki-67 boyamaları sonucu elde edilen ekspresyon seviyeleriyle olan ilişkisi karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda VEGF ekspresyon seviyeleri ile PFS arasında istatistiksel açıdan negatif yönde orta düzeyde bir ilişki bulundu ($\rho = - 0,407$, $p = 0,019$) ve Ki-67 proliferasyon indeksi ekspresyon seviyeleri ile tek veya multifokal odak özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0,070$).

Çalışmamızda PEDF, VEGF, NF-Kb, Ki-67 proliferasyon indeksi faktörlerinin tümör anjiojeneziyle olan ilişkisini, bu bağlamda MVD arasında olan korelasyonunu değerlendirmek için hastaların uygun patoloji doku örneklerinin PEDF, VEGF, Nf-Kb, Ki-67 boyamaları sonucunda elde edilen ekspresyon seviyeleri ile uygun patoloji doku örneklerinin CD 31 ile boyamasından elde edilen sonuçlarıyla karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda ise istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak, MTK tümör dokusunda ön planda araştırılması amaçlanan PEDF ekspresyon seviyelerinin, tümör anjiojenezi, doku progresyonu ve kötü prognostik klinikopatolojik parametrelerle anlamlı bir ilişkisi olmadığı saptandı. Çalışmamız PEDF'ün MTK doku progresyonundaki rolünün ve tümör anjiojeneziyle olan ilişkisinin değerlendirilmesi üzerine yapılmış ilk araştırmadır ve sonuçlarımız, MTK'nın oluşturduğu tümör anjiojenezinin modifikasyonunda, PTK'da gözlenenin aksine, PEDF'in etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgular, daha ileri ve geniş hasta sayısı içeren araştırmalarla verifiye edilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, Clark J, Ellard S, Smith JA. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):697-707.
2. Minkevich NI, Lipkin VM, Kostanyan IA. PEDF - A Noninhibitory Serpin with Neurotrophic Activity. *Acta Naturae*. 2010;2(3):62-71.
3. Franco-Chuaire ML, Ramirez-Clavijo S, Chuaire-Noack L. Pigment epithelium-derived factor: clinical significance in estrogen-dependent tissues and its potential in cancer therapy. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(9):837-55.
4. Belkacemi L, Zhang SX. Anti-tumor effects of pigment epithelium-derived factor (PEDF): implication for cancer therapy. A mini-review. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:4.
5. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):253-9.
6. Lan J, Li J, Ju X, Zhou Y, Qi Y, Ren Y, et al. Relationship between microvessel density and cancer stem cells in tumor angiogenesis: a meta-analysis. *Biomark Med*. 2016;10(8):919-32.
7. Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(8):1000-17.
8. Wang W, Mani AM, Wu ZH. DNA damage-induced nuclear factor-kappa B activation and its roles in cancer progression. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3:45-59.
9. Bours V, Bentires-Alj M, Hellin AC, Viatour P, Robe P, Delhalle S, et al. Nuclear factor-kappa B, cancer, and apoptosis. *Biochem Pharmacol*. 2000;60(8):1085-9.
10. Miyauchi A, Kudo T, Hirokawa M, Ito Y, Kihara M, Higashiyama T, et al. Ki-67 labeling index is a predictor of postoperative persistent disease and cancer growth and a prognostic indicator in papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2013;2(1):57-64.

11. Pan DH, Wen DY, Luo YH, Chen G, Yang H, Chen JQ, et al. The diagnostic and prognostic values of Ki-67/MIB-1 expression in thyroid cancer: a meta-analysis with 6,051 cases. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3261-76.
12. Hamdy O, Awany S, Metwally IH. Medullary thyroid cancer: epidemiological pattern and factors contributing to recurrence and metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(7):499-503.
13. Giunti S, Antonelli A, Amorosi A, Santarpia L. Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:803171.
14. Elisei R, Bottici V, Cappagli V, Ramone T, Tacito A, Ciampi R, et al. Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019;80(3):187-90.
15. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-Five Years Experience on RET Genetic Screening on Hereditary MTC: An Update on The Prevalence of Germline RET Mutations. *Genes (Basel).* 2019;10(9).
16. Gogna S, Goldberg M, Samson D, Gachabayov M, Felsenreich DM, Azim A, et al. Medullary Thyroid Cancer in Patients Older than 45-Epidemiologic Trends and Predictors of Survival. *Cancers (Basel).* 2020;12(11).
17. Barletta JA, Nose V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. *Endocr Pathol.* 2021;32(1):35-43.
18. Dabelic N, Jukic T, Frobe A. Medullary Thyroid Cancer - Feature Review and Update on Systemic Treatment. *Acta Clin Croat.* 2020;59(Suppl 1):50-9.
19. Segura S, Ramos-Rivera G, Suhrland M. Educational Case: Endocrine Neoplasm: Medullary Thyroid Carcinoma. *Acad Pathol.* 2018;5:2374289518775722.
20. Chen L, Qian K, Guo K, Zheng X, Sun W, Sun T, et al. A Novel N Staging System for Predicting Survival in Patients with Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4430-8.
21. Hincza-Nowak K, Kowalik A, Walczyk A, Palyga I, Gasior-Perczak D, Plusa A, et al. Immune Profiling of Medullary Thyroid Cancer-An Opportunity for Immunotherapy. *Genes (Basel).* 2021;12(10).
22. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56(9):2167-70.

23. Pasini B, Hofstra RM, Yin L, Bocciardi R, Santamaria G, Grootsholten PM, et al. The physical map of the human RET proto-oncogene. *Oncogene*. 1995;11(9):1737-43.
24. Wagner SM, Zhu S, Nicolescu AC, Mulligan LM. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:77-84.
25. Bai Y, Niu D, Yao Q, Lin D, Kakudo K. Updates in the advances of sporadic medullary thyroid carcinoma: from the molecules to the clinic. *Gland Surg*. 2020;9(5):1847-56.
26. Chang YS, Lin IL, Yeh KT, Chang JG. Rapid detection of K-, N-, H-RAS, and BRAF hotspot mutations in thyroid cancer using the multiplex primer extension. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1572-7.
27. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1-2):2-7.
28. Master SR, Burns B. Medullary Thyroid Cancer. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
29. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
30. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-71.
31. Buzduga CM, Costea CF, Carauleanu A, Lozneanu L, Turliuc MD, Cucu AI, et al. Protean cytological, histological and immunohistochemical appearances of medullary thyroid carcinoma: current updates. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(2):369-81.
32. Schmid KW. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2015;204:41-60.
33. Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, Ray R. Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases. *Cytopathology*. 2011;22(2):95-105.
34. Katovic SK, Vasilj A. [Preoperative Diagnostics of Thyroid Medullary Carcinoma with Emphasis on Cytomorphological Features and Differential

Diagnosis of Primary and Secondary Thyroid Tumors]. *Acta Med Croatica*. 2014;68(4-5):383-8.

35. Ozkara SK, Gurbuz Y, Muezzinoglu B, Yumbal Z. Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. *Endocr Pathol*. 2002;13(2):167-71.

36. Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2013;19(4):703-11.

37. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.

38. Hu MI, Ying AK, Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):423-42.

39. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):122-9.

40. Barletta Carrillo CF, Poterico Rojas JA, Barrionuevo Cornejo C, Casavilca Zambrano S, Pinedo Cardenas A, Quispe Santibanez I, et al. [Familial medullary thyroid carcinoma: case report and literature review.]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2018;75(4):303-9.

41. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidart JM, Schlumberger M, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*. 2002;94(1):44-50.

42. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol*. 2005;91(1):56-60.

43. Brammen L, Niederle MB, Riss P, Scheuba C, Selberherr A, Karanikas G, et al. Medullary Thyroid Carcinoma: Do Ultrasonography and F-DOPA-PET-CT Influence the Initial Surgical Strategy? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(13):3919-27.

44. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.

45. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2655-63.

46. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF, Group GTES. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84.
47. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):239-46.
48. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):534-42.
49. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettgowda C, Roberts NJ, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E364-9.
50. Archier A, Heimburger C, Guerin C, Morange I, Palazzo FF, Henry JF, et al. (18)F-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1027-33.
51. Asa S, Sonmezoglu K, Uslu-Besli L, Sahin OE, Karayel E, Pehlivanoglu H, et al. Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35(8):900-15.
52. Rosen JE LR, Brierly JD, et al. Thyroid - Medullary. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th. AB A, editor. New York 2017. 891 p.
53. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk Factors Associated With Reoperation and Disease-Specific Mortality in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. *JAMA Surg.* 2018;153(1):52-9.
54. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(3):254-62.
55. Call JA, Caudill JS, McIver B, Foote RL. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare Tumors.* 2013;5(3):e37.

56. Ilanchezian M, Khan S, Okafor C, Glod J, Del Rivero J. Update on the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):588-97.
57. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(1):64-71.
58. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(3):335-47.
59. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. *J Endocr Soc.* 2018;2(10):1109-30.
60. Di Molfetta S, Dotto A, Fanciulli G, Florio T, Feola T, Colao A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors: New Weapons Against Medullary Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:667784.
61. Cooper MR, Yi SY, Alghamdi W, Shaheen DJ, Steinberg M. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Pharmacother.* 2014;48(3):387-94.
62. Nix NM, Braun K. Cabozantinib for the treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Adv Pract Oncol.* 2014;5(1):47-50.
63. Jung CK. Crosstalk between the tumor microenvironment and immune response in thyroid cancer. *Gland Surg.* 2019;8(3):294-7.
64. Shi X, Yu PC, Lei BW, Li CW, Zhang Y, Tan LC, et al. Association Between Programmed Death-Ligand 1 Expression and Clinicopathological Characteristics, Structural Recurrence, and Biochemical Recurrence/Persistent Disease in Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019;29(9):1269-78.
65. Bi Y, Ren X, Bai X, Meng Y, Luo Y, Cao J, et al. PD-1/PD-L1 expressions in medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic and prognostic analysis of Chinese population. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(3):353-8.
66. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P. Current and future immunotherapies for thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(2):149-59.
67. Bernard A, Gao-Li J, Franco CA, Bouceba T, Huet A, Li Z. Laminin receptor involvement in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor. *J Biol Chem.* 2009;284(16):10480-90.

68. Zhang T, Yin P, Zhang Z, Xu B, Che D, Dai Z, et al. Deficiency of pigment epithelium-derived factor in nasopharyngeal carcinoma cells triggers the epithelial-mesenchymal transition and metastasis. *Cell Death Dis.* 2017;8(6):e2838.
69. Uehara H, Miyamoto M, Kato K, Ebihara Y, Kaneko H, Hashimoto H, et al. Expression of pigment epithelium-derived factor decreases liver metastasis and correlates with favorable prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2004;64(10):3533-7.
70. Guan M, Pang CP, Yam HF, Cheung KF, Liu WW, Lu Y. Inhibition of glioma invasion by overexpression of pigment epithelium-derived factor. *Cancer Gene Ther.* 2004;11(5):325-32.
71. Abe R, Shimizu T, Yamagishi S, Shibaki A, Amano S, Inagaki Y, et al. Overexpression of pigment epithelium-derived factor decreases angiogenesis and inhibits the growth of human malignant melanoma cells in vivo. *Am J Pathol.* 2004;164(4):1225-32.
72. Hong H, Zhou T, Fang S, Jia M, Xu Z, Dai Z, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) inhibits breast cancer metastasis by down-regulating fibronectin. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(1):61-72.
73. Chen Z, Che D, Gu X, Lin J, Deng J, Jiang P, et al. Upregulation of PEDF Predicts a Poor Prognosis and Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Progression by Modulating the MAPK/ERK Signaling Pathway. *Front Oncol.* 2021;11:625612.
74. Tang DR, Li CL, Xu KP, Wu QQ, Chen QY, Lv JJ, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor Promotes the Growth and Migration of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2019;9:1520.
75. Lv Y, Sun Y, Shi T, Shi C, Qin H, Li Z. Pigment epithelium-derived factor has a role in the progression of papillary thyroid carcinoma by affecting the HIF1alpha-VEGF signaling pathway. *Oncol Lett.* 2016;12(6):5217-22.
76. Prager GW, Poettler M, Unseld M, Zielinski CC. Angiogenesis in cancer: Anti-VEGF escape mechanisms. *Transl Lung Cancer Res.* 2012;1(1):14-25.
77. Maslowska K, Halik PK, Tymecka D, Misicka A, Gniazdowska E. The Role of VEGF Receptors as Molecular Target in Nuclear Medicine for Cancer Diagnosis and Combination Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(5).

78. Zhang HY, Meng X, Du ZX, Fang CQ, Liu GL, Wang HQ, et al. Significance of survivin, caspase-3, and VEGF expression in thyroid carcinoma. *Clin Exp Med*. 2009;9(3):207-13.
79. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(8):863-71.
80. Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, Kandil E. The nuclear factor kappa-B signaling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. *Thyroid*. 2013;23(2):209-18.
81. Giuliani C, Bucci I, Napolitano G. The Role of the Transcription Factor Nuclear Factor-kappa B in Thyroid Autoimmunity and Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:471.
82. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
83. Mian C, Pennelli G, Barollo S, Cavedon E, Nacamulli D, Vianello F, et al. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma: a useful tool for patient risk stratification. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):971-6.
84. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Molne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2093-7.
85. Avdalyan AM, Ivanov AA, Lushnikova EL, Molodykh OP, Vikhlyanov IV. The Relationship of Immunoexpression of Ki-67 and Hsp70 with Clinical and Morphological Parameters and Prognosis of Papillary Thyroid Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2020;168(5):688-93.