

Tiroid Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostic Factors in Thyroid Cancer

Yamaç Erhan

Hasan Aydede

Aslan Sakarya

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa

Özet: En sık karşılaşılan endokrin malignite olan tiroid karsinomu insanlarda görülen en sessiz kanser tiplerinden en saldırgan kanser tiplerine kadar uzanan geniş yelpazedeki tümörleri kapsar. Bazen en sessiz ve sakin doğal kabul edilen tiroid kanserleri bile ölümlere yol açabilir. Bu nedenle, hangi hastaların kapsamlı sağaltım uygulanmaksızın yaşamlarını hastalısız ve ek risk almaksızın sürdürebileceğine ve de aynı şekilde, hangi hastaların tam bir iyileşme için saldırgan sağaltıma gereksinim duyacaklarına karar vermeyi sağlayacak olan prognostik faktörler günümüzde büyük önem kazanmaktadır. Bu derlemede, tiroid kanserinde özellikle klinik seyri ve sonucu etkileyen faktörlerin yanısıra son yıllarda güncel konuma gelen bağımsız moleküler ve genetik prognostik faktörlere de değinilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid kanseri, malignite, endokrin, prognoz

T iroid kanserleri ABD'de 1993 yılında yeni saptanan kanserlerin % 1'ini oluşturmaktayken bu oran 1995'te % 1.1 olmuştur. Büyük oranda sessiz ve sakin doğal kabul edilen ve çoğunlukla iyi diferansiye maligniteler olan tiroid kanserleri zaman zaman çok saldırgan olabilmektedirler. Bu derlemede tiroid kanserlerinin davranış biçimlerinin anlaşılmasına yardımcı olabileceği düşünülen prognostik faktörler gözden geçirilmiştir.

Tiroid Papiller Kanseri (TPK)

Tiroid papiller (TPK) ve folliküler karsinomları (TFK) birbirinden farklı kanserlerdir. İnsidans, tümörün çok odakta birden görülmesi, lenfatik ve hematojen yayılım oranları ve sağ kalım açısından farklılık gösterirler. TPK, ABD'de görülen tiroid kanserlerinin % 75'ini oluşturur (1). Erkek/ kadın oranı 2-3/1'dir. En sık 40 yaş grubun-

Summary: *Thyroid cancer as the most common endocrine malignancy with the broad category of tumor types includes different cancers ranging from among the most indolent to the most virulent human malignancies. Even among the more indolent thyroid cancers, however, death can occur. Therefore, prognostic factors gain importance to determine which patients are likely to survive without extensive therapy and its attendant risks and which patients are likely to require aggressive treatment to have a chance for cure. In the present review, factors especially influencing clinical outcome in thyroid cancer are considered besides the independent molecular and genetic prognostic factors which has recently become popular.*

Key Words: *Thyroid cancer, malignancy, endocrine, prognosis*

da rastlanır ve prognoz genellikle mükemmeldir. Sağ kalım 5, 10 ve hatta 20 yılda bile % 90'ı bulur (1). Belli faktörler bazı olgularda prognozu kötüleştirir (Tablo I).

Tablo I. Prognozda etkisi olan faktörler.

Boyut
Ekstratiroidal invazyon
Bölgesel lenf bezi metastazı
Kan damarı invazyonu
Uzak metastaz
Yaş
Cins
Morfolojik bulgular
* Kapsüllü tür
* Uzun hücreli tür
* Silindirik hücreli tür
* Diffüz sklerozan tür
* Oksifil hücreli (Hurtle hücre) tür
Grade
Sağaltımın boyutu

Boyut: TPK rekürrensi (2,3) ve TPK'den ölüm (2,3) için primer tümör büyüklüğünün önemi major bağımsız risk faktörü olarak birçok çalışmada vurgulanmıştır. Carcangiu ve ark. 1 cm'den daha büyük primer tümörlerde 1 cm'den küçük tümörlere oranla hastaliksız sağ kalımda belirgin bir azalma ve lenf bezi metastazlarında belirgin artma saptamışlardır (4).

Multisantriste: TPK hastaların önemli bir kısmında

Hem lokal rekürrens hem de mortalitede belirgin bir artmaya neden olduğu belirtilmiştir (2,4,6-8). Ekstratiroi-dal invazyonun rekürrens (6) ve ölüm açısından (6,8) bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiş olup bu multivaryans analizle doğrulanmıştır.

Bölgesel lenf bezi metastazi: TPK'nin yüksek oranda lenf bezi metastazi yapma eğilimi vardır, fakat bu tür metastazların sağ kalım üzerine olumsuz etkisi çok azdır. Elektif lenf bezi diseksiyonu yapılmış hastalarda, klinik olarak negatif servikal lenf bezi bulunan hastaların % 50'sinde operasyonda metastatik TPK saptanmıştır (9). Bu kadar yüksek oranda lenf bezi metastazına karşın, prognoz üzerine etkisine ait çelişkiler söz konusudur. Simpson ve ark. (8) lenf bezi pozitif TPK'lı hastalarda rekürrenste artmış bağımsız risk bulmuşlarsa da ekstratiroidal invazyon olmadığı sürece mortaliteyi etkilemediğini göstermişlerdir.

Kan damarı invazyonu: TPK'da bu oran % 2-14 olguda bildirilmiştir (4,7). Akslen, yaptığı multivaryans analizli çalışmada, tiroid kanserinden olan ölümlerdeki en belirgin dört bağımsız belirleyiciden birisinin vasküler invazyon olduğunu belirtmiştir (7). Angiogenesisin solid tümörlerin büyümesinde ve uzak metastazlarda çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle saptanan küçük damarların ortalama sayılarının hastaliksız sağlıklımla güçlü şekilde ilişkili ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğu bildirilmiştir (10).

Uzak metastazlar: TPK'de uzak metastaza oldukça az rastlanır (% 2-14) ve birçok çalışmada yaklaşık % 6 civarında bildirilmiştir (4). Uzak metastaz prognozun kötü olduğunun net göstergesidir. En sık akciğer ve sonra kemikte görülür (4). Hay ve ark. başlangıçta uzak metastaz saptanan olgularda prognozun en kötü olduğunu ve bunlardaki 10 yıllık mortalitenin % 69 olduğunu bildirmişlerdir (3). Mikronodüler pulmoner metastazlar mikronodüler ya da miliyer metastazlara oranla daha kötü olup bu farklılık küçük çapa ve bu metastazların radyosensitivitesine bağlıdır (11). Burada sözü edilen makro-

nodüler metastazlar akciğer grafisinde saptanan metastazlar olup, mikronodüler olanlar sintigrafi ile saptanan metastazlardır. Geniş kabul gören fikirbirliğine göre akciğer ve kemik metastazları prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Yaş: Çoğunlukla nedeni bilinmese de, tanı sırasında hastanın yaşı TPK'de mortalite yönünden en belirgin risk faktörlerinden birisidir. Yaşlı hastalarda TPK'den ölüm daha yüksek orandadır (2-4,6-8). Birçok çalışmada mortalitenin 45-50 yaş civarında arttığı fakat 40 yaşın (4) alt ve 60 yaşın üst sınır olduğu bildirilmiştir (8).

Ancak yaşın mortalite üzerinde bağımsız bir belirleyici olmadığını ortaya koymuş çalışmalar da vardır (12).

Cins: Univaryans analizli bazı çalışmalarda, erkeklerin TPK'den ölüm riskinin artmış olduğunu ancak bazıları ise cins ile prognoz arasında belirgin bir ilişki olmadığını belirtmiştir (4). Multivaryans analizli bazı çalışmalarda ise cinsin rekürrens ya da ölüm arasında belirgin bağımsız bir risk taşımadığı bulunmuştur (2,6,8).

Morfolojik bulgular: Her ne kadar TPK'ne ait birçok histolojik farklılığın bilinen bir prognostik önemi yoksa da, birkaç spesifik alt tip daha saldırgan özelliktedir. Temelde tümöre bir yanıt olarak geliştiğine inanılan lenfositik infiltrasyonun tümör büyümesi ve proliferasyonunu kontrol eden bir immün reaksiyon şekli olduğu düşünülmektedir (13).

Kapsüllü tip: TPK'lerin kapsüllü tipinde, tümör tamamıyla kapsülle çevrelenmiş gibi görünür ve belirgin, net bir invazyon gözlenmez. Bu tip, mükemmel bir prognoza sahiptir (14).

Uzun hücreli tip: Bu tümörler büyük, hacimli tümörlerdir ve artmış ölüm riski taşırlar (15).

Silindirik hücreli tip: Uzun hücreli tiplerle ortak yanı uzun epitelyal hücrelerden oluşmasıdır (16). Fakat tek önemli farkı epitelyal hücrelerde belirgin nükleer stratifikasyona sahip olmasıdır. Literatürde bu tip olguların sayısı sınırlı olup bildirilenlerin de büyük kısmı 5 yıl içinde uzak metastazlarla kaybedilirler (16).

Diffüz sklerozan tip: Papiller karsinomun bir ya da her iki lobun diffüz tutuluşu ile karakterize genç yaş grubunda görülen bir alt tipidir. Yaygın intratiroidal lenfatik tutuluş ve beraberindeki fibrozis, çok sayıda psammoma cisimcikleri ve skuamöz metaplazi en belirgin özellikleridir. Her ne kadar yüksek oranda lenf bezi ve uzak metastaz yapma özelliği gösterse de, mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (17).

Oksifil hücreli (Hürtle hücre) tip: Bu olguların artmış tümör rekürrensi ve de yüksek nedene spesifik mortaliteye sahip olduğu belirtilmiştir (18).

Derece: Derecelemenin TPK'de prognostik bir faktör olarak kullanılması tartışmalıdır çünkü TPK için yaygın olarak kabul edilmiş yeni bir dereceleme sistemi yoktur.

Son zamanlarda Akslen (19) üç histolojik faktörün değerlendirilmesiyle yeni bir dereceleme şeması hazırlamıştır. Vasküler invazyon, belirgin nükleer atipi ve nekroz adı geçen üç faktör olup derece 1, üç faktörün de bulunmadığı; derece 2, üçünden herhangi birinin bulunduğu; derece 3 ise üç faktörün de bulunduğunu gösterir. Yüksek dereceli grupta anlamlı yüksek mortalite gözlenmiş olup multivaryans analizde diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu ortaya konmuştur (19).

Sağaltımın boyutu: Birçok çalışma TPK'de uygulanan daha konservatif bir lobektominin subtotal ya da total tiroidektomiye göre, rekürrens ve ölüm oranlarında belirgin bir artışa yol açmadığı şeklindedir (4,6). Bu sonuçlar, TPK için rutin total tiroidektomi yapılmasının postoperatif hipoparatiroidi ve vokal kord paralizi gibi beraberinde taşıyacağı riskler düşünüldüğünde tartışmalar doğuracağı izlenimini vermektedir (4). Ancak deneyimli cerrahlarca bildirilen düşük komplikasyon oranları göz önüne alındığında rutin total tiroidektomi tedavi şekli olarak kabul görebilir. Total tiroidektominin tüm ana tiroid dokusunu ablasyona uğraticı ek avantajı vardır ve bu sayede tanısız sintigrafi ile rezidüel ya da nüks hastalık (20) için gerekli I¹³¹ kullanımı ve nüks hastalık için sensitif marker olarak serum tiroglobulinin kullanılması kolaylaştırılmış olur. Postoperatif tiroid hormon tedavisinin kullanılmasıyla tiroid stimulan hormon (TSH) sekresyonunun baskılanması amaçlanır (TSH sekresyonunun rezidüel malign tiroid hücrelerinin olası stimülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir). Böylece radyoaktif iyot (RAI) tedavisinin TSH supresyonuyla birlikte kullanılması prognozunu iyileştirmesinde önemlidir.

Tiroid Folliküler Karsinomu (TFK)

TFK'ne oranla daha az rastlanır ve ABD'de tiroid kanserlerinin % 17'sini oluşturur (1). Görülme sıklığında gidecek bir azalma olmaktadır. Kadınlarda daha sık izlenir : 2/1 ve görülme yaşı 50'dir (1). Farklı sitolojik görünüm, nodal metastazlarının azlığı ve kan yoluyla uzak metastaz yapması TPK'den en önemli farklılıklarıdır (1). 10 yıllık sağ kalım yaklaşık % 65 civarındadır. Aynı oran

TPK'de % 90'dır. Birçok prognostik risk faktörü TPK ile ortaktır fakat bazıları TFK'ne özgüdür.

Boyut: Tümör çapının artması rekürrens için bağımsız bir risk taşır (8) ve bununla birlikte tümör bağıntılı ölüm de artmıştır (8,21). Riskin başladığı ve arttığı bildirilen tümör çapı 4 cm (8) ve 6 cm'dir (21).

Kapsül varlığı ve invazyon derecesi: En azından 30 seneden beri TFK'lerin minimal invazyon gösterdiği ya da yaygın olarak çevre tiroid dokusunu invaze ettiği bilinmektedir. Minimal invazif tipte genelde fibröz yapıda tümör kapsülü ile yaygın bir çevrelenme söz konusudur; yaygın invazyon gösteren tümörlerde bu kapsül inkomplettir veya hiç yoktur ve bu tipte prognoz çok kötüdür (22). Kapsüllü minimal invazif tip nadir olarak metastaza ya da ölüme neden olur (23). Her ne kadar bazı invazif TFK'ler benign adenomları taklit eden belirgin folliküller içerirlerse de, diğerleri ana olarak solid adalar, trabeküller veya belirgin folliküller içermeyen hücre tabakalarından oluşurlar. Böylelikle bu tipte arasında büyük bir boşluk bulunur ve bu gruba kötü diferansiye karsinom veya insüler karsinom adı verilir. Woolner (22), TFK'li hastalardan oluşan serisinde, minimal invazif, kapsüllü lezyonlu hastaların % 80'inin retrospektif çalışma süresince hayatta olduğunu, orta ya da belirgin lokal invazyonlu TFK'li hastaların yalnızca % 31'inin bu sürede yaşamını sürdürdüğünü belirtmişlerdir.

Multisantrite: Mortalitede anlamlı bir belirleyici olmadığı düşünülmektedir.

Ekstratiroidal invazyon: Tiroid kapsülünün invazyonu mortalitede en belirgin bağımsız belirleyicidir ve artmış tümör rekürrensini nedenidir (11).

Bölgesel lenf bezi metastazı: Başlangıçta bölgesel lenf bezi metastazı bulunması olasılığı % 3-12 arasında olup bu oran TPK'li en büyük çalışma, lenf bezi tutuluşunun hem rekürrens hem de nedene yönelik ölüme belirgin bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (8).

Uzak metastazlar: Başlangıçta uzak metastaz varlığı, TFK'den ölüme belirgin bağımsız bir risk faktörüdür.

Yaş: İlk tanı sırasında yaşın ileri olması rekürrens (8) ve ölüm riskinin yüksek olmasına (8,21) neden olur ve birçok çalışmada bu risk faktörü bağımsız olarak belirtilmiştir (11).

Cins: Cinsin TFK'de bağımsız bir prognostik önemi yoktur (8).

Morfolojik özellikler: Onkositik diferansiyasyonun varlığı prognozda en çok tartışılan konulardan biridir. Ma-

lign TFK'lerin tamamıyla onkositlerden oluşan ayrı morfolojik alt grubuna **oksifil ya da Hürtle hücreli karsinom** adı verilir. Yapılan bir çalışmada Hürtle hücre morfolojisinin mortalite üzerine zar zor bir risk faktörü oluşturabileceği ($p= 0.05$) saptanmıştır. Ancak mortalitede farklılık bulunmamasına rağmen, oksifilik hücrelerde artmış rekürrens oranı saptayanlar da vardır. Tüm bu farklı görüşlere karşın kabul edilen, bütün oksifil hücreli neoplazmaları potansiyel olarak malign kabul eden eski teorilerin aksine, diğer tüm TFK'lerde klinik malign davranışın kapsül ya da vasküler invazyon varlığında söylenebileceği şeklindedir (24).

Derece: Bazılarının belirttiği gibi kapsüllü TFK'ler düşük dereceli, yaygın invazif TFK'ler yüksek derecelidir (25). 1974 WHO sınıflamasına göre TFK'ler mikroskobik yapılarına göre iki dereceye ayrılırlar: iyi diferansiye (folliküllere organize hücrelerden oluşan) ve orta derecede diferansiye (solid veya trabeküllerde hücrelerden oluşan ve sadece sınırlı folliküler diferansiyasyonlu).

Belirgin folliküler diferansiyasyonlu tiroid karsinomlarının aynı zamanda belirgin solid, folliküler olmayan yapıyı da bünyelerinde barındırabileceği ve bunların diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoza sahip olabileceği hatta zaman zaman kötü diferansiye TFK veya sadece kötü diferansiye tiroid karsinomu olarak düşünülüp düşünülmeceği konusunda geniş tartışmalar vardır. Bu konuda tam bir birliktelik yoktur.

Sağaltımın boyutu: Tam cerrahi rezeksiyon ile tümör-süz hale getirilen olgu için optimal tedavi TPK'de olduğu gibi TFK'de de tartışmalıdır. RAI metastatik hastalığın taranması ve tedavisinde yararlı görünmektedir.

Tiroid Medüller Kanseri (TMK)

Tiroid kanserlerinin % 5-10'unu oluşturur. Kalsitonin üretiminden sorumlu nöroendokrin hücreler olan tiroid bezine ait parafolliküler veya C-hücrelerinden köken alır. TMK olgularının % 75'i sporadiktir, kalan % 25'i ise tanımlanmış üç ailesel sendromdan birine aittir. TMK'lerin hem sporadik hem de ailesel şekli germline veya somatik mutasyonlarla ilişkilidir. Bu mutasyonlar RET proto-onkogeninin mutasyonudur. Bu proto-onkogen EGF ve HER2/neu gen ürününe benzer yapıda tirozin kinaz aktivitesiyle bir hücre yüzey reseptörünü kodlar (26). Bu mutasyonların doğrudan araştırılması TMK'nin ailesel tipi (FTMK) için risk altındaki kişilerin erken tanı ve tedavisinde gereklidir. Kapsamlı inceleme ve taramadan sonra başlangıçta sporadik olarak düşünülen olguların

aslında ailesel olduğu ortaya çıkmıştır. TMK'lu hastaların tüm sağ kalım oranı 5 yılda % 70 iken 10 yılda % 55'dir.

Bu oranlar TMK'ni anaplastik tiroid karsinom ile diferansiye papiller veya folliküler kanser arasına yerleştirmiştir (1).

Sporadik ve ailesel TMK: Sporadik olguların aksine ailesel TMK'lerde sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (27). Ailesel alt tiplerde en iyi prognoz MEN2A (Multipl Endokrin Neoplazi) veya FTMK'dedir. MEN2B'de ise sağ kalım, MEN2A'ya göre daha azdır ve bu oran sporadik olgulara yakındır (28). Ancak bir çok çalışma sporadik ve ailesel olguların yaşam oranları arasında istatistiksel bir fark gösterememiştir (28).

Boyut: Üç (27) ya da 4 cm'den (29) büyük tümörlerde belirgin derecede kötü prognoz görülebilir. Ancak bağımsız bir risk faktörü olarak multivaryans analizle bu doğrulanmamıştır (27).

Ekstratiroidal invazyon: Bugüne kadar yapılan iki çalışmada, tiroid bezi içinde sınırlı kalan primer tümörde sağ kalım daha yüksek bulunmuştur (29, 30).

Bölgesel lenf bezi metastazları: TMK'li olguların büyük kısmında başlangıçta bölgesel lenf bezi metastazı mevcuttur. Lenf bezi negatif olgularla kıyaslandığında (29) mortalitede belirgin bir artma saptanmıştır ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bulunmuştur (30). Başlangıçta pozitif lenf bezlerinin uzak metastaz riskini de beraberinde getireceği öne sürülmektedir (29).

Uzak metastaz: Tanı sırasında uzak metastaz olması artmış mortaliteyi gösterir (29,30).

Tüm evre: Tüm dünyada yapılan çalışmalar evrenin sağ kalımın en önemli belirleyicisi olduğunu işaret etmektedir. Multivaryans çalışmalar ise bunun bağımsız bir faktör olduğu konusunda birleşirler (27,29). DeGroot evreleme sistemi ile TNM evreleme sistemine göre yapılan çalışmalar arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Yaş: TMK'de de başlangıçtaki yaş mortalite için belirgin bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok çalışma, başlangıçtaki yaşın 40 ya da 50'nin üzerinde olmasının mortaliteyi belirgin şekilde artırdığını ve yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır (30).

Cins: Birçok çalışma erkek cinsin TMK'den ölüm riski için belirgin bir bağımsız risk faktörü oluşturduğu yönündedir (30).

Histolojik tipler ve derece: TMK için kabul edilmiş bir derecelendirme şeması yoktur. Bilinen histolojik şekiller ve alt tiplerin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir (30).

Sağaltımın boyutu: Innominat venden hyoid kırırdağa kadar olan santral lenf bezlerinin dikkatlice temizlenmesi TMK için ideal bir operasyon olarak önerilmektedir. Bu şekilde bir operasyon özellikle kalsitonin ve CEA düzeyleri orta düzeyde yüksek hastalar için gereklidir. Daha kapsamlı bir operasyon gerekliliği ise tartışmalıdır (31). 2 cm ve daha büyük primer tümörlü olgularda ipsilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu endikasyonu söz konusudur. Küçük primer tümörlü hastalar için profilaktik boyun diseksiyonu tartışmalıdır. 5 yaşın üzerinde RET germline mutasyonlu hastalarda profilaktik tiroidektomi şarttır. RAI, eksternal beam radyoterapi ve kemoterapinin TMK'deki yeri sınırlıdır (26).

İmmün dokü kimya ve sitokimyasal belirleyiciler

TMK'de sağ kalımı belirlemede, kalsitonin ve amiloid de dahil olmak üzere bir dizi kimyasal belirleyicinin belirgin derecede yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

Tiroid Anaplastik Kanseri (TAK)

Aynı zamanda indifferansiye tiroid kanseri olarak bilinir ve insanlarda görülen maligniteler içinde ortalama sağ kalımı 2-7 ayla en öldürücü olanlardan biridir (32). Tüm bunlara karşın görülme sıklığında giderek bir azalma dikkati çeker. TAK daha çok yaşlı kimselerde görülür ve genellikle tanı sırasında yaş 65 civarındadır. 40 yaş altında nadir görülmekle birlikte kadınlarda biraz daha sıktır (32). Birçok hastada dahaarda görülen maligniteler içinde ortalama sağ kalımı 2-7 ayla en öldürücü olanlardan biridir (32). Tüm bunlara karşın görülme sıklığında giderek bir azalma dikkati çeker. TAK daha çok yaşlı kimselerde görülür ve genellikle tanı sırasında yaş 65 civarındadır. 40 yaş altında nadir görülmekle birlikte kadınlarda biraz daha sıktır (32). Birçok hastada daha önceden varolan tiroid hastalığı öyküsü farkedilir. Bu benign bir guatr veya diferansiye tiroid kanseri (papiller veya folliküler tipte) olabilir. Tüm bunlar, bu indifferansiye malignitenin varolan daha sessiz bir tiroid kanserinden köken aldığını destekler.

En çok görülen histolojik alt gruplar sarkomatoid iğ hücreli tip ve dev hücreli tiptir. Bazen ikisi birlikte de olabilir (33). Bazı yazarlar TAK'nin küçük hücreli tipini tanımlamışlardır (34) ancak bu görüşe karşı olanlar birçok küçük hücreli TAK'nin aslında yanlış tanı aldığını bunların lenfoma, TMK veya insüler karsinom olduğunu belirtmişlerdir (33). Son bir tip ise squamoiddir; ancak squamöz karsinom ve squamoid arasındaki ayırım tam olarak belirlenmemiştir (35).

TAK'ler için bildirilen 5 yıllık sağ kalım tüm serilerde yaklaşık % 10'dan azdır (35).

Bu hastalarda prognozun değerlendirilmesinde en önemli güçlük bu hastalığa göreceli olarak daha az rastlanılmasındandır.

Evre: Hastalığın tanı esnasında yaygınlığının sonucu etkilediği bildirilmiştir.

Yaş: Tanı sırasındaki hasta ne kadar genç ise sağ kalım o kadar iyidir (32). Ancak yaş bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmemiştir.

Cins: Birçok çalışmada prognozda cins bakımından farklılık gösterilememiştir.

Sağaltımın boyutu: Bunun prognostik önemini değerlendirilmesi diğer tiroid kanserlerine göre çok güçtür ve birçok ipucu adeta anekdot şeklindedir. Eğer primer tümör tam olarak rezeke edilmezse, prognoz çok kötüdür. Boyunda tümörün tam olarak eksizyonunun iyileşme için garantisi yoktur çünkü yerel kontrolün sağlandığı birçok hastada uzak metastaza bağlı ölüm görülmektedir ve bu metastazlar akciğer ile kemikte yerleşir. Bu hastaların radyoterapi ve kombine kemoterapiden faydalanacakları kanıtlanmamıştır.

Diğer risk faktörleri: Dispne ile başvuran hastaların prognozu çok kötüdür. TAK'nin küçük hücreli tipinde tüm sağ kalım belirgin derecede iyiyken, diğer risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur (34).

Tiroid Kanserinin Az Görülen Tipleri

Daha önce tanımlanan tiroid kanseri tipleri dışındaki tipler çok nadirdir ve prognozu etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinir. **Mukoepidermoid karsinom** (36) ve Hashimoto tiroiditli hastalara eşlik eden eosinofilik sklerozan mukoepidermoid karsinom (37) çok nadir görülmekte olup bu tümörlere ya da uzak metastaza bağlı ölüm bildirilmemiştir. Tiroidin gerçek **skumöz hücreli kanserleri** ise birçok patolog tarafından TAK'nin bir tipi olarak rapor edilirler. Bu nedenle kötü prognoz ve şiddetli anaplazi odakları ile birlikte oldukları ifade edilmiştir. Çok nadiren **musin üreten tiroid adenokarsinomları** bildirilmiştir (38) ancak prognozu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Tiroid Kanserinde Moleküler ve Genetik Prognostik Faktörler

Tiroid kanserinde prognozda moleküler ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır.

DNA Ploidisi: Anaploid nükleer DNA içeriği TPK, TFK ve TMK'de sağ kalımın belirgin şekilde azalacağına işaret eder (39). Bu görüş birçok çalışmada doğrulanmış olmasına rağmen yapılan tüm çalışmalar aynı paralellikte değildir. Bazı multivaryans analizli diğer risk faktörlerini kontrol eden çalışmalar yaş ve ekstratiroidal invazyon gibi değişkenlerin anaploid ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (39,40).

Proliferasyon belirleyicileri: Hücre proliferasyonunun moleküler belirleyicileri yaygın olarak çalışılmamıştır. Yüksek bromodeoksiuridin işaretleme indeksinin (41) TPK'de hasta yaşıyla uyumlu olduğu ancak diğer faktörlerle ilgili olmadığı bulunmuştur. Ancak bu indeks klinik son ile direkt karşılaştıran çalışma yapılmamıştır. Proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA) için tümör hücre yüzey boyanmasının TPK'li ölen hastalarda yüksek düzeylerde bulunduğu bildirilirken (42), Mizukami ve ark. bu ilişkiyi doğrulayamamışlardır (43).

Onkogen mutasyonu ve deregülasyon: Tiroid kanserinde çok sayıda hücrel onkogen ve onların protein ürünleri potansiyel risk faktörü olarak çalışılmıştır.

ras: ras gen ailesinden H-ras, K-ras ve N-ras GTPaz aktivitesi gösteren 21\endash kD'luk bir protein kodlar ve bu protein hücre yüzey reseptörleriyle hücre nükleusu arasında sinyal iletimini sağlar (44). Mutasyon aktif onkogenler oluşturabilir ancak bu tek başına malign değişim için yeterli değildir. Mutasyona uğramış ras onkogenleri tiroid neoplazilerinde erken vuruş olarak düşünülmektedir ve hem benign hem de malign tiroid tümörlerinde bulunmaktadır (45).

Tiroid kansinomlarında p21 proteininin overekspresyonu veya aktive olmuş ras onkogenleri birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (42). ras mutasyonları TFK'de TPK'den daha sık izlenmektedir. N-ras mutasyonu varlığı ileri yaş, yüksek evre, tümöre bağlı rekürrens ve uzak metastaz gibi diğer bilinen kötü risk faktörleriyle birlikte içindedir (46).

gsp: p21 gibi G proteinleri de GTP-bağlayan proteinlerden olup sinyal iletiminde rol alırlar. Gs adıyla anılan G proteini adenil siklazı stimüle eder; bu enzim ise önemli sitoplazmik düzenleyici proteindir. Gs alt birimini kodlayan gendeki mutasyonlar gsp olarak adlandırılır. Bu mutant protein ürünü bağlanmadığı GTP'den ayrılmaz ve adenil siklazın ardışık aktivasyonuna neden olur (44). Bu tip mutasyonlar TFK ve TPK'de (47) saptanmış olup ileri yaş ve uzak metastaz gibi kötü risk faktörleriyle ilişkilidir (46).

c-myc: Hücre çekirdeğinde transkripsiyon faktörü olarak görev yapan proteinleri kodlar; diferansiye hücrelerde gen transkripsiyonu genellikle gösterilemez (44). Yüksek c-myc mRNA düzeyleri yüksek evreli hastalık (48), anaplastik histoloji (49) ve diğer kötü prognostik özelliklerle birlikte (50). myc aktivasyonu ile oluşan bağımsız prognostik risk belli değildir.

n-myc: Son yıllarda yapılan bir çalışmada TMK'de prognozla ilişkili olduğu bulunmuş hücrelerin % 10'undan daha çoğunda n-myc immünoreaktifliğinin azalmış hastalıklı sağ kalımda belirgin bağımsız belirleyici olduğu vurgulanmıştır (51).

PTK/RET: Bu onkogen büyük oranda TPK için spesifiktir. Benign tiroid nodüllerinde ve bazı TFK'lerde de PTK/RET'e rastlanılabilir (44). TPK'li hastalarda PTK/RET onkogeni yüksek oranda uzak metastaz ve ekstratiroidal invazyon (52) ile birlikte; ancak bağımsız prognostik riski belirlenmemiştir. Çernobil nükleer saçılımıyla ilgili olarak TPK'lerde yüksek PTK/RET onkogen ekspresyonu gözlenmektedir (53).

p53: p53 geni normalde DNA transkripsiyonunu inhibe edecek şekilde hareket eden bir nükleer fosfoproteindir (44). Bu önleyici fonksiyonu bozan p53 mutasyonları insanlarda birçok malignitenin gelişimine eşlik eder ve böylece p53 supresor gen adıyla anılır. Mutant p53 DNA analiziyle saptanabilir veya overekspresyonu immünohistokimya ile gösterilebilir. p53 ekspresyonuna ait birçok çalışmada, kötü prognozlu anaplastik veya kötü diferansiye tiplerde primer olarak overekspresyon bulunmuştur (54). Ancak iyi diferansiye TPK ve TFK'lerin % 25'inde bazı çalışmalarda p53 overekspresyonuna rastlanmıştır (55). Tiroid kanserinde p53'ün bağımsız prognostik anlamına ilişkin görüşler konusunda henüz zamana gereksinim vardır.

bcl-2: Viale ve ark. (56) TMK'de bcl-2 immünoreaktivitesinin yokluğunun diğer gen ve prognostik faktörlerden bağımsız olarak tüm sağ kalım ve hastalıklı sağ kalımda azalma ile belirgin derecede anlamlı ilişkili olduğunu gösterdiler. Ancak bu çalışmada sayılan değişkenlerin hiçbirisinin bağımsız prognostik değeri gösterilemedi.

TMK'de immün dokü kimyasal ve biokimyasal belirleyiciler: Tiroid C-hücrelerinin belirleyici biyokimyasal aktiviteleri nedeniyle tiroide ait kimyasal belirleyicilere ilişkin çalışmaların yaygın olarak TMK üzerinde odaklanması şaşırtıcı olmamalıdır. Bergholm ve ark. (57) düşük kalsitonin immünoreaktivasyonu (hücrelerin % 10'undan

daha az kısmında bulunması) veya negatif amiloid boyanma gösteren TMK' lerde mortalitede belirgin bir artış kaydetmişlerdir. Bu TMK' lerde multivaryans analizle belirlenmiş diğer anlamlı bağımsız risk faktörleriyle de uyumludur. TMK tümör hücrelerinden somatostatin yokluğunun (58) ve CD 15 (Leu-M1) ekspresyonunun tümör hücrelerinin % 15' inden fazlasında görülmesinin artmış mortalite nedeni olarak belirten çalışmacılar vardır (59).

Tüm TMK' li hastalarda serum kalsitonin düzeyleri preoperatif olarak yüksek bulunmuştur ve serum düzeyleri hastalığın yaygınlığı ile kabaca uyumludur (60). Tiroidektomiden sonraki 72 saat içinde serum kalsitoninin hızla normal düzeylere inışı iyi bir prognoza işaretir. Aynı şekilde, birçok rekürrens ısrarla yüksek seyreden serum kalsitonin seviyelerinde gelişecektir (61). Serum CEA, daha yaygın hastalığı olan kişilerde preoperatif olarak yüksektir ve bu belirleyici, kalsitonin negatif rekürrenslerde nüksün saptanmasında yararlı olabilir.

Diğer belirleyiciler

nm 2 metastaz supresör gen: 17. kromozomdaki nm 23 geni fonksiyonu kesin olmayan bir nükleosid difosfat kinaz kodlar. nm 23' ün meme kanseri ve melanom gibi tiroid dışı malignitelerde metastatik potansiyel ile ters ilişkili bulunması metastatik supresör gen adıyla anılmasına neden olmuştur (44). Tiroid kanserinde başlangıç çalışmalarında nm 23 ekspresyonuyla ile metastatik potansiyel arasında bir ilişki bulunmamış (62) olmasına rağmen bir başka çalışmada metastatik tiroid tümörlerinde düşük nm 23-H1 seviyeleri saptamışlardır (63). Böylelikle bu faktörün prognostik önemine ait olasılığın kapısı da açık bırakılmıştır.

Katepsin D: Lizozomal asidik endopeptidazdır. TMK üzerinde yoğunlaşan çalışmalar katepsin D ekspresyonu ve prognoz arasında bir ilişki saptayamamıştır (64).

E-Kadherin: Hücre adhezyon molekülüdür. E-kadherin kaybı TAK' de görülür ve normal tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında azalmış ekspresyon diferansiye TPK ve TFK'lerde bile görülebilir; azalmış ekspresyonun lokal

rekürrens ve uzak metastazlarla ilişkisi de bildirilmiştir (65). Ancak anlamlı ve bağımsız olup olmadığının belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epitelyal membran antijeni: Metastaz yapan tiroid kanserlerinin % 47'sinde epitelyal membran antijeni için immünreaksiyonun pozitif olduğu ve bu oranın metastaz yapmayan tümörlerde % 0 olmasının olası bir prognostik faktör gibi düşünülme neden olacağı bildirilmiştir (66).

Epidermal Growth Faktör reseptörü (EGF): Yüksek seviyelerdeki ekspresyonunun tiroid kanserinin kötü prognostik histolojik alt tipleriyle uyumlu olduğu saptanmıştır (67).

Risk gruplarının değerlendirilmesi: Çok sayıda verilen faktöre rağmen tiroid kanserinde prognozu etkileyen ve sonucu belirleyecek tek bir değişkenin belirsizliği birçok araştırmacıyı tiroid karsinomlarının yüksek ve düşük riskli olmak üzere iki gruba ayrılarak daha uygun bir tedavi modelinin kararlaştırılabilmesi amacıyla prognostik faktörleri birleştirmeye itmiştir. Böylece birçok enstitü kendine özgü metotlar ortaya koymuş ve her birinin yararına atıfta bulunulmuştur. Bunlar içinde EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer)' in tüm tiroid kanserlerine uyguladığı yaş, cins, histolojik tip, lokal tümör yayılımı ve uzak metastaz gibi risk faktörlerine dayanarak oluşturduğu bir sayısal skorlama indeksi, AGES olarak bilinen yaş, derece, yaygınlık ve tümör boyutuna dayandırılan indeksle, postoperatif patolojik evrelendirmeye dayanan AGES'in uygulanacak cerrahinin boyutunun belirlenmesinde cerraha ameliyathanede yön veremeyeceği gerekçesiyle derecenin uzak metastazla yer değiştirdiği AMES skorlama sistemleri sayılabilir. Bunlara ek olarak TNM, AMES'e DNA ploidisinin eklenmesiyle oluşturulan DAMES ve AGES'in yeni bir modifikasyonu olan ve uzak metastazların değerlendirilmesine yarayan MACIS skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

TFK ve TMK için de risk gruplarını belirlemek amacıyla ayrı ikişer prognostik skorlama şeması belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. Correa P, Chen VW. Endocrine gland cancer. Cancer 1995; 75: 338-352.
2. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH, et al. Natural history, treatment, and course of papillary carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 414-424.
3. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, et al. Predicting outcome in papillary carcinoma: Development of a

reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993; 114: 1050-1058.

4. Carcangiu ML, Giancarlo Z, Pupi A, Zampi G, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 21 cases treated at the university of Florence, Italy. Cancer 1985; 55: 805-828.

5. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, et al: Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585-1590.
6. Egea Moreno A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria Cogollos T, et al: Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1092-1094.
7. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE, et al: Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 44-51.
8. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, et al: Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987; 83: 479-488.
9. Hutter RVP, Frazel EL, Foote FW: Elective radical neck dissection: An assessment of its use in the management of papillary thyroid cancer. *CA Cancer J Clin* 1970; 20: 87-93.
10. Ishiwata T, Iino Y, Takei H, Oyama T, et al: Tumor angiogenesis as an independent prognostic indicator in human papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep* 1998; 5: 1343-1348.
11. Hoie J, Stenwig AE, Kullman G, Lindegaard M, et al: Distant metastases in papillary thyroid cancer: A review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61: 1-6.
12. Zou M, Shi Y, Farid NR: p 53 mutations in all stages of thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1054-1058.
13. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, et al: Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 458-463.
14. Evans HL: Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid: A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 592-597.
15. Egea Moreno A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria Cogollos T, et al: Prognostic value of the tall cell variety of papillary cancer of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 517-521.
16. Evans HL: Columnar-cell carcinoma of the thyroid: A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 77-80.
17. Carcangiu ML, Bianchi S: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 101-1049.
18. Herrera MF, Hay ID, Wu PS-C, Goellner JR, et al: Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: A variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992; 16: 669-675.
19. Akslen LA: Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2680-2685.
20. Sweeney DC, Johnston GS: Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 803-840.
21. Segal K, Arad A, Lubin E, Shpitzer T, et al: Follicular carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1994; 16: 533-538.
22. Woolner LB, Beahrs OH, Black BM: Classification and prognosis of thyroid carcinoma: A study of 885 cases observed in a thirty year period. *Am J Surg* 1961; 102: 354-387.
23. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, et al: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992; 112: 1130-1138.
24. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, et al: Follicular Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68: 1944-1953.
25. Schröder S, Pfannschmidt N, Dralle H, Arps H, et al: The encapsulated follicular carcinoma of the thyroid. *Virchows Arch Pathol Anat* 1984; 402: 259-273.
26. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG: Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5: 407-424.
27. Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R, Backdahl M, et al: Long-term survival in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma with special reference to clinical characteristics as prognostic factors. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 37-46.
28. Kakudo K, Carney A, Sizemore GW: Medullary carcinoma of the thyroid: Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm. *Cancer* 1985; 55: 2818-2821.
29. Gharib H, McConahey WM, Tiegs RD, Bergstrahl EJ, et al: Medullary thyroid carcinoma: Clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 934-940.
30. Schröder S, Bocker W, Baisch H, Burk CG, et al: Prognostic factors in medullary carcinomas: Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunohistochemistry, and DNA content. *Cancer* 1988; 61: 806-816.
31. Russell CF, van Heerden JA, Sizemore GW: The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1983; 197: 42-48.
32. Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, et al: Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1990; 66: 321-330.
33. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J, et al: Anaplastic thyroid carcinoma: A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 135-158.
34. Nel CJ, Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, et al: Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 51-58.
35. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez ML, Hill CS, et al: Anaplastic carcinoma of the thyroid: A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 1: 2267-2275.
36. Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL: Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1977; 39: 210-214.
37. Chan JK, Albores Saavedra J, Battifora H, Carcangiu ML, et al: Sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid with eosinophilia: A distinctive low grade malignancy arising from the metaplastic follicles of Hashimoto's thyroiditis. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 438-448.
38. Harada T, Shimaoka K, Hiratsuka M, Hirokawa M, et al: Mucin-producing carcinoma of the thyroid gland. A case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14: 417-424.
39. Joensuu H, Klemi P, Eerola E, Tuominen J, et al: Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1986; 58: 2462-2467.

40. Camargo RS, Scafuri AG, De-Tolosa EM, Ferreira EA, et al: DNA image cytometric analysis of differentiated thyroid adenocarcinoma specimens. *Am J Surg* 1992; 164: 640-645.
41. Yoshida A, Kamma H, Asaga T, Masuzawa C, et al: Proliferative activity in thyroid tumors. *Cancer* 1992; 69: 2548-2552.
42. Basolo F, Pinchera A, Fugazzola L, Fontanini G, et al: Expression of p21 ras protein as a prognostic factor in papillary thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 171-174.
43. Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Noguchi M, et al: Tumor proliferation-related markers in papillary thyroid carcinomas: Correlation with histologic subtypes. *Anticancer Res* 1993; 13: 267-272.
44. Farid NR, Shi Y, Zou N: Molecular basis of thyroid cancer. *Endocrine Reviews* 1994; 202-232.
45. Fagin JA: Molecular genetics of human thyroid neoplasms. *Ann Rev Med* 1994; 45: 45-52.
46. Goretzki PE, Lyons J, Stacy-Phipps S, Rosenau W, et al: Mutational activation of RAS and GSP oncogenes in differentiated thyroid cancer and their biological implications. *World J Surg* 1992; 16: 576-582.
47. Suarez HG, du Villard JA, Callou B, Schlumberger M, et al: Gsp mutations in human thyroid tumours. *Oncogene* 1991; 20: 677-679.
48. Shi Y, Zou M, Farid NR: Expression of thyrotrophin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 269-274.
49. Brabant G, Maenhaut C, Kohrle J, Scheumann G, et al: Human thyrotrophin receptor gene: Expression in thyroid tumors and correlation to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 82: R7-12.
50. Terrier P, Sheng ZM, Tubiana M, Schlumberger M, et al: Structure and expression of c-myc and c-fos proto-oncogenes in thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 1988; 57: 43-47.
51. Roncalli M, Viale G, Grimelius L, Johansson H, et al: Prognostic value of N-myc immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 134-141.
52. Jhiang SM: The ret/ PTC oncogene in papillary thyroid carcinoma. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 331-337.
53. Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, Mizuno T, et al: Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident. *Lancet* 1994; 344: 259-260.
54. Ho YS, Tseng SC, Chin TY, Hsieh LL, et al: p53 gene mutation in thyroid carcinoma. *Cancer Lett* 1996; 103: 57-63.
55. Zou M, Shi Y, Farid NR: p53 mutations in all stages of thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1054-1058.
56. Viale G, Roncalli M, Grimelius L, Graziani D, et al: Prognostic value of Bcl-2 immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1994; 26: 945-950.
57. Bergholm U, Adami HO, Auer G, Bergstrom R, et al: Histopathologic characteristics and nuclear DNA content as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 135-142.
58. Pacini F, Basolo F, Elisei R, Fugazzola L, et al: Medullary thyroid cancer: An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 300-308.
59. Langle F, Soliman T, Neuhold N, Widhalm G, et al: CD15 (Leu M1) immunoreactivity: Prognostic factor for sporadic and hereditary medullary thyroid cancer? *World J Surg* 1994; 18: 583-587.
60. Wells SA Jr, Baylin SB, Leight GS, Dale JK, et al: The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1982; 195: 595-599.
61. Girelli ME, Dotto S, Nacamulli D, Piccolo M, et al: Prognostic value of early postoperative calcitonin level in medullary thyroid carcinoma 1994; 30: 113-117.
62. Farley DR, Eberhardt NL, Grant CS, Schaid DJ, et al: Expression of a potential metastasis suppressor gene (nm23) in thyroid neoplasms. *World J Surg* 1993; 17: 615-621.
63. Arai T, Watanabe M, Onodera M, Yamashita T, et al: Reduced nm23-H1 messenger RNA expression in metastatic lymph nodes from patients with papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Pathol* 1993; 142: 1938-1944.
64. Kraimps JL, Metaye T, Millet C, Margerit D, et al: Cathepsin D in normal and neoplastic thyroid tissues. *Surgery* 1995; 118: 1036-1040.
65. Brabant G, Hoang-Vu C, Cetin Y, Dralle H, et al: E-cadherin: A differentiation marker in thyroid malignancies. *Cancer Res* 1993; 53: 4987-4993.
66. Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H: An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 2326-2333.
67. Duh QY, Gum ET, Gerend PL, Raper SE, et al: Epidermal growth factor receptors in normal and neoplastic thyroid tissue. *Surgery* 1985; 98: 1000-1007.

Yazışma Adresi:

Dr Yamaç Erhan

Mithatpaşa cad. Hocaazade Ragıp Üzümcü Apt. 959/3

Güzelyalı, İzmir 35290

Tel . 0 232 2466866

Fax. 0 236 2395839

E-mail : abaris @ superonline.com