

**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA SİTOKERATİN 19, HBME-1,  
GALAKTİN-3, CD56,CLAUDİN-1 VE FİBRONEKTİN-1'İN TANISAL ÖNEMİ**

**Dr. MUSTAFA KARAAĞAÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Harun ÇIRALIK**

**KAHRAMANMARAŞ-2015**

**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA SİTOKERATİN 19, HBME-1,  
GALEKTİN-3, CD56,CLAUDİN-1 VE FİBRONEKTİN-1'İN TANISAL ÖNEMİ**

**Dr. MUSTAFA KARAAĞAÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Harun ÇIRALIK**

**Bu araştırma, 2014/4-24 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.**

**KAHRAMANMARAŞ-2015**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama süresince desteğini esirgemeyen, her daim yapıcı yaklaşımları ile araştırmanın planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Harun ıralık**'a, öneri ve destekleri ile her zaman yanımızda bulunan değerli anabilim dalı başkanımız **Sayın Prof. Dr. Muharrem Bitiren**'e ve değerli hocalarım **Prof. Dr. Sevgi Bakarış**ve **Yrd. Doç. Dr. Hamide Sayar**'a, her türlü ricamı bıkmadan yerine getiren laboratuvar teknisyenlerimize ve sekreterlerimize, bugünlere gelmemde beni maddi ve manevi olarak destekleyen anne ve babama, her daim yanı başımda bulunan eşim ve biricik yavrularıma ve desteklerinden dolayı **Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyon Başkanlığı**'na teşekkür ederim. Bu araştırma, 2014/4–24 D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Dr. Mustafa KARAAĞAÇ

Kasım–2015

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMUNDA SİTOKERATİN 19, HBME-1,  
GALEKTİN-3, CD56,CLAUDİN-1 VE FİBRONEKTİN-1'İN TANISAL ÖNEMİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr.MUSTAFA KARAAĞAÇ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kasım-2015**

**ÖZET**

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur ancak endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir.

Çalışmamıza 2006 ile 2015 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesi patoloji laboratuvarı arşivleri taranarak klasik tip papillertiroidkarsinomu tanısı alan 46 adet olgu dahiledidi. Bu vakalara ait preparatlar tekrar incelenerek, hasta dosyaları ve ölüm kayıtlarına ait bilgiler saptandı. Olgulardaki patolojik parametreler belirlenerek, immünohistokimyasal olarak Galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, Claudin-1 ve Fibronektin-1 markırları ile ilişkileri ve sağkalım üzerine etkileri ve patolojik parametreler ile ilişkisi araştırıldı. Patolojik parametreler: cinsiyet, yaş, tümör çapı, lenf nodu metastaz varlığı, kapsül invazyonu varlığı, lenfovaskülerinvazyon, multifokalite, cerrahi sınır tutulumu, uzak metastaz varlığı ve survey olarak belirlendi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmelere göre belirlenen parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanamadı. İmmunohistokimyasal olarak yapılan çalışmada immun boyaların diğer parametrelerle ilişkisinin olmadığı saptandı. Çalışmamızda en fazla duyarlılık ve doğruluk HBME-1 de tespit edilmiş olup panel olarak duyarlılık ve doğruluk dikkate alındığında HBME-1, CK19 ve claudin-1 kombinasyonunun PTK tanısında ön plana çıktığı saptandı. CD56 immun boyasının yapılan çalışmamızda en düşük duyarlılık ve doğruluğa sahip olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, daha fazla sayıda vakanın çalışıldığı araştırmalarla papillertiroid kanserinin diğer tiroid kanserlerinden ayırımında daha kolay ve daha etkin

immunohistokimyasal boyaların tedaviyi yönlendirmede ve sağkalımı iyileştirmede faydalı olacağı saptanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Papillertiroidkarsinomu, immünohistokimya, Sitokeratin 19, HBME-1, Galektin-3, Fibronektin-1, CD56, Claudin-1.

**Sayfa Adedi:** 94

**Danışman:** Prof. Dr. Harun Çıralık



**THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE of CYTOKERATIN 19, HBME-1,  
GALECTIN-3, CD56,CLAUDIN-1 and FIBRONECTIN-1  
in PAPILLARY THYROID CARCINOMAS**

**Specialization Thesis**

**MD. MUSTAFA KARAAĞAÇ**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**November-2015**

**ABSTRACT**

Thyroid cancer constitutes about 1% of all malignancies in the developed countries but they are the most common malignancy of the endocrine system.

In our study, it is included 46 cases which are diagnosed as conventional papillary thyroid carcinoma scanning pathology lab archives of the Department of Pathology, Faculty of Medicine at Kahramanmaraş Sütçü İmam University and Kahramanmaraş Necip Fazil State Hospital in between 2006 and 2015 years. By re-examining the preparations of these cases, it is detected the data related to patient files and death records. Determining Pathological parameters in cases, it is investigated the relations with as a immunohistochemical Galectin-3, CK19, HBME-1, CD56, Claudin-1 and Fibronectin-1 markers and the relationship on survival effects and pathological parameters. Pathological parameters: identified as gender, age, tumor size, lymph node metastasis, presence of capsular invasion, lymphovascular invasion, multifocality, surgical margin involvement, presence of distant metastases and surveys.

According to the statistical evaluation, it is not detected any relationships between the specified parameters. It is detected that there is no relationship between immune paints and other parameters in immunohistochemical studies. In our study, it has been identified the maximum sensitivity and accuracy in HBME-1 and when considered the sensitivity and accuracy as a panel, it is detected that HBME-1, CK19 and Claudin-1 combination come to the forefront in the diagnosis of PTK. In our study, it is identified that CD56 immune paint has the lowest sensitivity and accuracy.

As a result, by researches studied papillary thyroid carcinoma with a greater number of cases it will be determined to be useful in distinction from other thyroid cancer treatment easier more efficient immunohistochemical paints in routing treatment and improving survival.

**Key Words:** Thyoidpapillarycarcinoma, İmmunohistochemistry, Cytoceratin 19, HBME-1, Galectin-3, Fibronectin-1, CD56, Claudin-1.

**Page Number:** 94

**Advisor:** Prof. MD. Harun Çıralık



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET.....	İİ
İNGİLİZCE ÖZET.....	İV
İÇİNDEKİLER.....	Vİ
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD	
2.1.1.TİROİDİN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.1.2.TİROİDİN ANATOMİSİ.....	4
2.1.3.TİROİDİN FİZYOLOJİSİ.....	6
2.1.4. TİROİDİN HİSTOLOJİSİ.....	7
2.2. TİROİDİN NEOPLAZMLARINDA EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS, KARSİNOGENEZİS, KLİNİK PREZENTASYON, TANI VE TEDAVİ.....	8
2.3.TİROİDİN NEOPLAZMLARI.....	17
2.3.1.TİROİD ADENOMU.....	19
2.3.1.1.Foliküler Adenom.....	19
2.3.1.2.Foliküler Adenomun Histopatolojik Alt Tipleri.....	20
2.3.2.HYALİNİZE TRABEKÜLER TÜMÖR.....	23
2.3.3.TİROİD KARSİNOMLARI.....	25
2.3.3.1.TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU.....	25
2.3.3.1.1.Papiller Karsinom.....	25
2.3.3.1.2.Papiller TiroidKarsinom Varyantları.....	28
2.3.3.1.3.Papiller TiroidKarsinomundaPrognostik Parametreler.....	31
2.3.3.2.FOLLİKÜLER KARSİNOM.....	32
2.3.3.2.1.Foliküler Karsinom.....	32
2.3.3.2.2.Foliküler KarsinomVaryantları.....	34
2.3.3.3.MEDÜLLER KARSİNOM.....	34
2.3.3.3.1.Medüller Karsinom.....	34
2.3.3.3.2.Medüller TiroidKarsinomVaryantları.....	36
2.3.3.4.MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN FOLİKÜLER TÜMÖR...	37
2.3.3.5.İNDİFFERANSİYE (ANAPLASTİK) TİROİD KARSİNOMU.....	38



2.3.3.5.1indifferansiye (Anaplastik) TiroidKarsinomu.....	38
2.3.3.5.2.İndifferansiye TiroidKarsinomununVaryantları.....	39
2.4.TİROİD KARSİNOMLARINDA EVRELEME.....	39
2.5.TİROİD KARSİNOMLARININ TANISINDA İMMÜNHİSTOKİMYANIN YERİ..	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI.....	46
3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	46
3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME.....	46
3.4. İMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLME.....	47
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	85
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	86
10. EKLER .....	87
11. ÖZGEÇMİŞ.....	94

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Folliküler Adenoma
FK	: FollikülerKarsinoma
FV-PTK	: Folliküler Varyant PapillerTiroidKarsinomu
HT	: HashimotoTiroiditisi
İHK	: İmmunohistokimya
KLT	: KronikLenfositikTiroiditis
NG	: Nodüler Guatr
PTK	: PapillerTiroidKarsinomu
PMK	: MikropapillerKkarsinom
TRH	: TirotropinSerbetleştirici Hormon
TSH	: TiroidStimülan Hormonun
PNİ	: Perinöralİnvazyon
LVİ	: Lenfovaskülerİnvazyon
H&E	: Hematoksilen-Eosin
PAS	: Periodic-Acid-Schiff
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tiroid kanserleri nadir olmalarına rağmen endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. Tahmini yıllık insidansı tüm dünyada 122.000 yeni vaka şeklindedir. Amerika Birleşik Devletlerinde 1980 yılında 10.000 vaka mevcutken, 2004 yılında vaka sayısı 22.000'e yükselmiş olup tüm dünya üzerinde papiller tiroid kanseri (PTK) insidansı devamlı artmaktadır. Ancak bu artışa rağmen mortalite azalmaktadır (1). Epitelyal tümörler içinde C hücresi kökenli olanlar folikül epitel hücresi kökenli olanlara göre çok daha az görülürler(1). PTK tiroid follikül hücrelerinden köken alır. Boyun bölgeleri radyasyona maruz kalmış hastalarda en sık görülen malignitedir. 20-50 yaş arasında görülür. 40 yaş altında ve kadınlarda erkeklere oranla iki ile dört kat daha sıktır. 50 yaş üzerinde bu oran azalır. PTK, kadınlarda en sık görülen kanserler içinde sekizinci sırada yer alması ve kadınlarda daha sık olmasına rağmen, mortalite erkeklerde daha fazladır. 10 yıllık yaşam % 90-95'tir (1).

Tiroid karsinomları patogeneğinde hem genetik, hem hormonal, hem de çevresel olmak üzere birçok faktör rol oynar (1). Malign olguların da %90' ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (PTK %80, folliküler karsinoma %10-15) oluşturmaktadır (1,2). PTK % 5 hematogen, % 95 lenfatik yolla metastaz yapar. Uzak metastaz, en sık akciğer, kemik, karaciğer ve beyinde görülür ancak tanı anında uzak metastaz nadirdir (1).

Tiroid ile ilgili patolojilerin çoğu, rutin fizik muayene veya tiroid ile ilişkisiz baş-boyun hastalıklarının radyolojik incelemesi sırasında tesbit edilir (3). Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (iiAB) en etkin tanı yöntemidir ve İİAB ile güvenilir şekilde tanı konulur ( 4,5). Sitomorfolojik olarak genellikle mikrofolliküler patern gösteren bu lezyonlarda, morfolojik bulguların örtüşmesi nedeni ile bazı olgularda benign (adenomatöz guatr, folliküler adenoma, onkositik folliküler adenoma, hürthle hücreli nodül) ve malign (folliküler karsinoma, onkositik folliküler karsinoma, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu) ayırımı yapmak bazen olanaksızdır. Tiroid lezyonlarında kesin tanı ancak tiroidektomi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Tiroid nodüllerinin davranışını belirlemede en etkin yöntem Hematoksilin&Eozin (HE) incelemesidir. Tiroid karsinomunda majör fenotipik özellikler dikkate alındığında,

papiller tiroid kanserine özgün nükleer yapılar (nükleer grove, inklüzyon, şeffaflaşma), folliküler kanserlerde de damar ve kapsül invazyonu baskın özellik olarak görülür (1).

Işık mikroskopik incelemede, benign ve malign lezyonlardaki benzerlikler ve kriterlerin subjektif olması patologlar arasında değerlendirme açısından farklılıklara yol açmaktadır. Bu nedenle lezyonlarda ayırıcı tanıya gidebilmek amacıyla araştırmacılar tiroid tümörleri tanısında çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirleyicileri kullanmışlardır. Bunlar; Galektin-3, HBME-1, sitokeratin 19, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMW CK), düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMW CK), E-kaderin,  $\beta$ -katenin, p53, S-100, EMA, CEA, CA-125, CD15, CD57, CD44v, siklin D1, p27 Ki-67, NSE, tiroglobulin, TTF-1, sinaptofizin, kromogranin, kalsitonin'dir ( 1,6,7). Son zamanlarda bunlara ek olarak Fibronektin-1, CD56 ve Claudin-1 proteinleri de tiroid tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılmaya başlanmıştır (1,8). Ancak bu antikorların hiçbirisi tek başına %100 güvenilir bulunmamış ve tanısal güçlüğü giderilebilmesi için bu antikorların bir panel halinde kullanılması önerilmektedir ( 9,10,11,12).

Bizim çalışmamızda ise tiroid nodüllerinin postoperatif tanısında değerli olabileceği düşünülen 6 antikor seçilmiş ve bu antikorlar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesi patoloji laboratuvarı arşivleri taranarak klasik tip papiller tiroid karsinomu tanısı alan 46 adet olguda boyanıp yeni bir antikor paneli belirlenmeye çalışılmıştır.

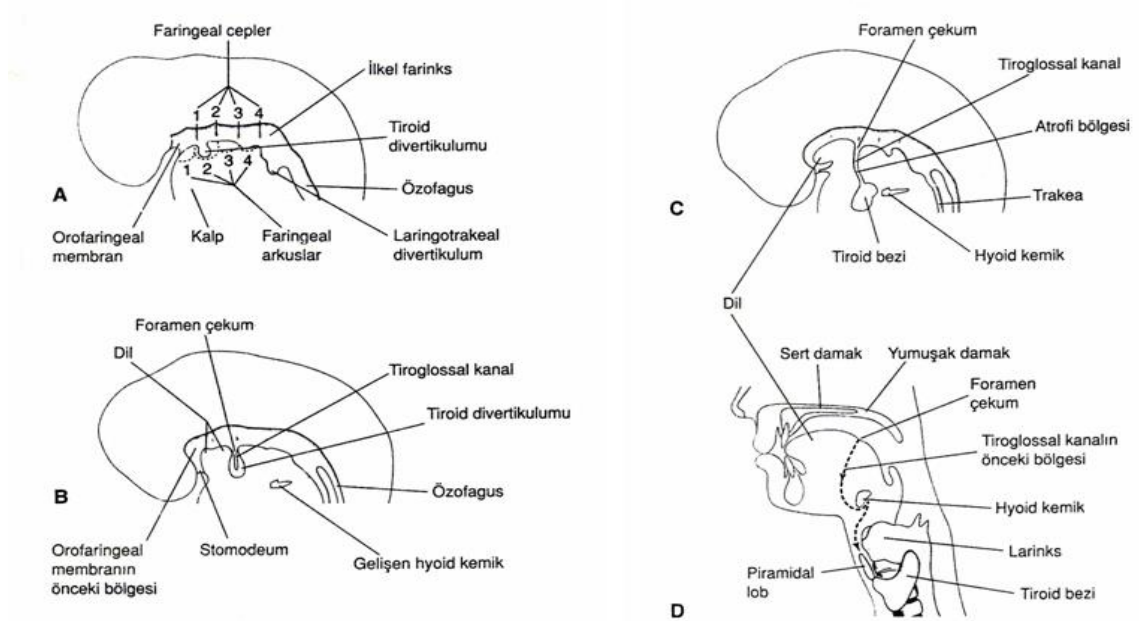
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD

#### 2.1.1. TİROİDİN EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin bezdir. Fertilizasyondan sonra 24. günde, ilkel farinks tabanında, endoderm kalınlaşması oluşmaya başlar kısa sürede endoderm yaprağı kaudal yönde uzayarak -tiroid divertikülümü- oluşur (13). Divertikülün ağzı dil köküne açıktır ve 'foremen caecum' adını alır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması ile kapanırken öne ve her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner (14). Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun ön bölgeleri ise primitif timusa, arka bölgeleri alt paratiroidlere; dördüncü faringeal poş üst paratiroidlere dönüşür. Tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini dördüncü ve beşinci faringeal poşlar oluşturur (14).

Tiroid aşağı doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanal adını alır. Bir süre tiroid ve dil, tiroglossal kanal ile bağlantı kurar. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır ve erişkindeki yerine yerleşir. Piramidal lob, tiroglossal kanalın distal son parçasının bir kalıntısıdır. (13).Tiroid glandında gelişim anomalilerinin çoğu yedinci hafta sonuna kadar olan evrede ortaya çıkar (14).



Şekil 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (13)

8. Haftada Fetal Tirotropin Releasing Hormon (TRH) , Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar. Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroide foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar.

TSH, triiodotironin (T3) ve tetraiodotironin (T4) doğumdan sonra, birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır (14).

### **2.1.2. TIROİDİN ANATOMİSİ**

Tiroid boynun ön-alt tarafında, C5-T1 omurları arasında yerleşmiş vasküler ağdan zengin, kırmızı-kahverengi renkte bir endokrin organdır (15, 16). Kadınlarda biraz daha büyük ve ağır olan tiroid bezi erişkinlerde ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Menstrüasyon ve gebelik esnasında biraz daha büyüyebilir (17,18). Bezin ağırlığı ayrıca beslenme şekline, kişiye, cinse, coğrafi duruma, mevsime göre de değişkenlik gösterir (16,18). Tiroid bezi sağ ve sol iki lob ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Ayrıca %50 sıklıkla isthmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (19). Her tiroid lobu yaklaşık 4×4×2 cm boyutlarında olup, sağ lob biraz daha büyüktür. İstmus ise yaklaşık 2×2×0.6 cm boyutlarındadır (16,17,18). Trakeayı sağ ve sol loblar önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Arka medialde trakea ve özofagus tarafından sınırlanmıştır (19).

#### **2.1.2.1. Kapsülleri**

İçte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. Fibröz kapsül adı verilen içteki kapsül ince bağ dokusu yapısında olup tiroide sıkıca yapışıktır, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Lamina pretrakealis adı verilen dıştaki kapsül boynun derin fasiasının bir devamıdır ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu iki kapsül arasında paratiroid bezleri, A.thyroidea inferior ve N.laryngeus recurrens bulunur (17).

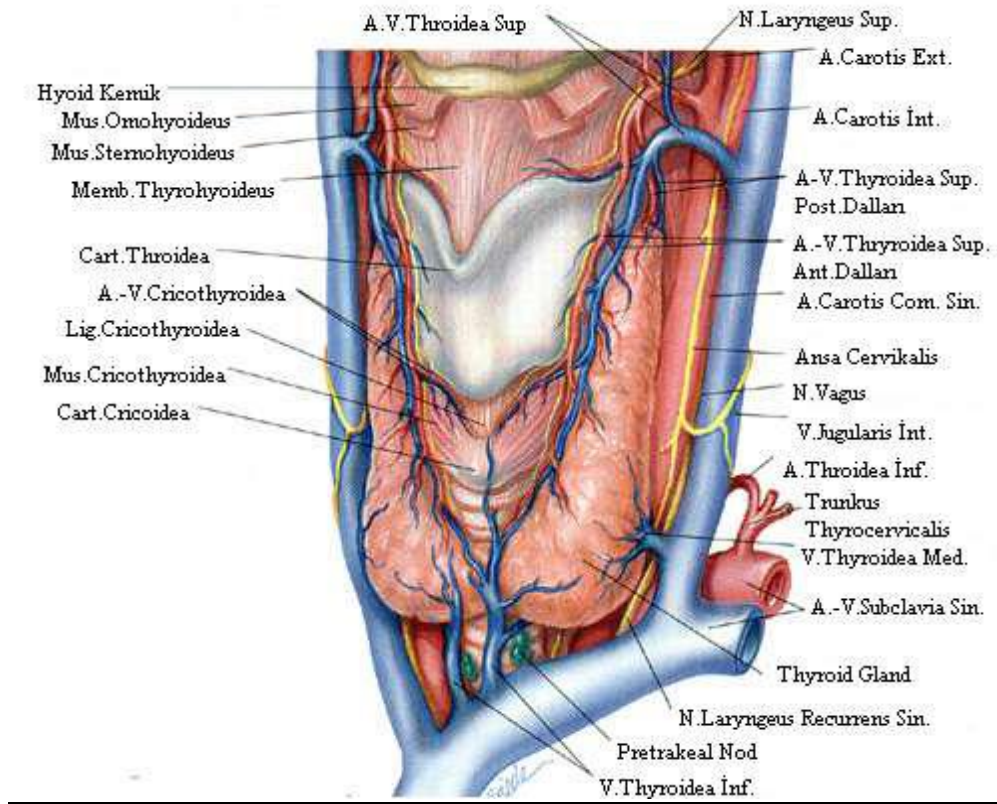
#### **2.1.2.2. Arterleri**

Tiroidin arterial kanlanması, A.thyroidea superior ve inferior ile sağlanır (17). Ancak A.thyroidea ima insanların %10'unda bulunan trakea'nın ön yüzünden yukarı

çıkarak tiroidin istmus kısmını besler (16,17).Bu arterler kendi aralarında çok sayıda anastomoz yaparlar.

### 2.1.2.3.Venleri

Tiroidin venleri, trakea'nin ön yüzünde ve tiroidin yüzeyinde olmak üzere iki pleksus yaparlar. Bu pleksuslardan kan, V.thyroidea superior, V.thyroidea media, V.thyroidea inferior'a drene olur. V.thyroidea superior ve media, V.jugularis interna'ya dökülür. V.thyroidea inferior'lar ise V.brachiocephalicus'lara dökülür (15,17) (Şekil 2).



Şekil 2: Tiroid bezinin arterial ve venöz damarlanması

### 2.1.2.4.Sinirleri

Tiroidin innervasyonu; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dalları tarafından sağlanır. Parasempatik lifler, vagus kaynaklı olup kardiyak ve laringeal dalları ile tiroide ulaşırlar. Sempatik lifler süperior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir ve tiroidi besleyen damarlarla birlikte tiroide ulaşırlar (15,17).

### 2.1.2.5.Lenfatikleri

Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf noduna “Delphian Nodu” denir. Genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (19). Üst kutupta yerleşmiş PTK’ların 2/3’ü lateral boyun lenf düğümlerine metastaz yapabilir.

### 2.1.3.TİROİDİN FİZYOLOJİSİ

Tiroid, genellikle tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) olarak isimlendirilen hormonları salgılayan ve vücudun metabolik hızının ayarlanmasında önemli etkileri olan bir bezdir. Hipotalamustan salgılanan tiotropin serbestleştirici hormon (TRH) kontrolü altındanda bulunan ve anterior hipofizden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) salınımını ve bu hormonda tiroid bezinden serbestleşen tiroid hormonlarının (T4 ve T3) salınımını kontrol eder. Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizmasının önemli hormonlarından biri olan kalsitonini de salgılar (20).

Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen yolla iyot alımına bağlıdır. Follikül hücrelerinde tirozine bağlanan iyot miktarına göre monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. MIT ve DIT’in kendi aralarında eşlenmesi ile T4 ve T3 oluşur. Bu hormonlar tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir (21).Kana verilen bu hormonlara en yüksek bağlanma eğilimi olan taşıyıcı bir glikoprotein olan ve tiroid hormonlarının 2/3’ünü bağlayan tiroksin bağlayan globulin (TBG) dir. Tiroid hormonlarının 1/4’ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0.02’si serbest halde bulunur ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur (21).

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının yaklaşık %90’ı T4, %10’u ise T3’tür. Kanda ihtiyaca göre T4’ün T3’e deiyodinasyonu gerçekleşir. Tiroid hormonları



hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatabilmeleri için hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. (21).

Tiroid hormonlarının vücutta çok çeşitli etkileri vardır. Bunlar;

- Metabolik olarak etkin dokuların hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır.
- Beyin gelişimi üzerine önemli etkiye sahiptir. En çok etkilenen MSS kısımları; serebral korteks ve bazal gangliyonlardır.
- Adrenalin ve noradrenalinin ile sıkı ilişkidir.
- Kalpte  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin sayı ve afinitesini artırarak kalbin, katekolaminlerin kronotropik ve inotropik etkilerine duyarlılığını artırır.
- Sindirim kanalından karbonhidrat emilim hızını artırır.
- Kan kolesterol düzeyini düşürür.
- Normal büyüme ve iskelet gelişimi için gereklidir. Hipotiroidili çocuklarda kemik büyümesi yavaşlar ve epifiz kapanması gecikir. Tiroid hormonlarının yokluğunda büyüme hormonunun salgılanması da baskılanır.
- İskelet kası üzerine de etkileri vardır. Hipertiroidili olguların çoğunda kas zayıflığı meydana gelir. Kas zayıflığı kısmen protein katabolizmasındaki artışa bağlı olabilir (22).

#### 2.1.4. TİROİDİN HİSTOLOJİSİ

Tiroid yuvarlak-oval şekilli follikül adı verilen yapısal birimlerden oluşan bir yapıdır. Her bir follikül apikal yüzeyleri santral ekstrasellüler kolloid ile temas eden tek sıralı follikül hücreleri ile döşelidir. Eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak-oval nükleusa sahip follikül hücrelerinin nükleusları bazal yerleşimli olup ince granüler kromatinli ve belirgin olmayan nükleollüdür. Alçak küboidal veya kolumnar şekilli ve değişken boyuta sahip bu hücrelerin şekil ve boyutu, tiroid hormon sentezi ile ilişkilidir. Lobüller ince bir fibröz bağ doku ile sarılı olup 20-40 follikülden meydana gelir ve her biri küçük arterial dal ile kanlanır. Lobülleri ayıran fibröz doku, tiroid kapsülü ile devamlılık gösterir. Folliküllerin ortasında yer alan kolloid amorf eozinofilik görünümde olup içinde tiroglobulin bulunur. Kolloid PAS ve tiroglobulin boyaları ile gösterilebilir. Kolloid içinde değişken boyutlarda yuvarlak-oval şeffaf boşluklar sık olarak gözlenir ve bazen içlerinde kalsiyum okzalit kristalleri de yer alabilir (23,24).

Foliküler hücreler arasında veya çevresinde tek tek veya küçük gruplar halinde bulunan parafoliküler hücreler olarak da bilinen C hücreleri kalsitonin üretirler. Bu hücrelerin rutin hematoksilen eozin (H-E) boyalı kesitlerde tanınmaları kolay değildir. C hücreleri çevrelerindeki follikül hücrelerinden şeffaf veya soluk granüler sitoplazma sitoplazmaları ve daha büyük ve ince granüler görünümlü nükleusa sahip olmaları ile ayrılır. C hücrelerinin şekilleri poligonal, yuvarlak veya iğsi görünümde olup değişkenlik gösterebilirler. C hücrelerinin en belirgin özelliği, sitoplazmadaki membrana bağlı kalsitonin depolanan elektron yoğun sekretuar granüllerin varlığıdır.(24).

Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri gözlenebilir (66). Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid glandı, timik artıklar, tükrük bezi ve kıkırdak dokusu da bulunabilir (23,24).

## **2.2.TİROİD NEOPLAZMLARINDA EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS, KARSİNOGENEZİS, KLİNİK PREZENTASYON, TANI VE TEDAVİ**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Endokrin tümörler arasında en sık görülen tiroid kanseridir. %0.4'lük ölüm oranı ile gelişmiş ülkelerdeki tüm kanserlerin yaklaşık %1-1,5'unu, çocukluk çağı kanserlerinin ise %0,3-2,7'sini oluşturur (27,28).

Epitelyal tümörler içerisinde follikül epiteli kökenli tümörler, C hücre kökenli tümörlerden çok daha fazla gözlenir (1). Tiroidin primer lenfomaları sık olarak saptanmazken, non-epitelyal tümörleri son derece nadirdir.

### **2.2.2. İnsidans**

Tiroid kanserlerinin insidansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde daha fazla gözlenir (1).Tiroid kanserlerinin insidansı yılda 100.000 kişide 0,5- 13,6 oranında saptanır (29).1975 yılında Amerika'da (US) yeni tanı alan 7900 olgu saptanmış iken, 2002 yılında US'de kanser istatistiklerine göre; yeni tanı alan 20.700 olgu, 2007 yılında ise 30.000 olgu saptanmıştır (6,52,53). Bu sayı tüm endokrin tümörlerin %90'ından

fazladır. Yine kanser istatistiklerine göre; tiroid kanserinden ölen 1975 yılında 1150 olgu, 2002 yılında ise 1000 olgu bildirilmiştir. Yeni tanı yöntemlerinin kullanılması ile mortalite oranında azalma izlenmesine rağmen tiroid tümörlerinin yol açtığı ölüm, diğer endokrin tümörlerin yol açtığı ölümlerin %50'sinden fazladır (30). Folliküler, medüller ve anaplastik karsinoma olgularında ise istatistiksel olarak bir artış söz konusu değildir (9). Klasik papiller karsinoma yanı sıra folliküler varyant papiller tiroid karsinoma (FV-PTK) olguları da artış göstermektedir. Tiroid kanseri insidansının artışının nedeni tam olarak bilinmese de çeşitli faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografi (USG) ve İİAB ile kanser saptama oranları artmıştır (31).

### **2.2.3. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı**

2. dekatta hızla artmaya başlayan tiroid kanserinin insidansı çocuklarda nadir olarak izlenmektedir. Erkeklerde 6. Dekatta, kadınlarda reproduktif dönemin sonlarında pik yapar. Kadınlarda, erkeklerden 2-3 kat daha fazla saptanır (9).

### **2.2.4. Genetik Yatkınlık ve Diğer Risk Faktörleri**

Tiroid tümörlerinin gelişiminde genetik yatkınlık, endojen hormonal faktörler ve çevresel risk faktörleri yer alır. Tiroid tümörleri içerisinde genetik yatkınlığın rolü en iyi medüller karsinomada gösterilmiştir. Medüller karsinomların yaklaşık olarak % 25'i multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip 2A, MEN tip 2B ve famiyal medüller karsinomadır (9).

Tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen risk faktörlerinden bir tanesi çocukluk çağında iyonize radyasyona maruz kalmaktır. Eksternal radyasyon ve I131' ya internal maruziyet tiroid kanseri gelişimi riskini arttırır. Radyasyon etkisi ile gelişen kanserlerin birçoğu PTK' dır (9). Diyetteki iyot eksikliğinin FK ve anaplastik karsinoma gelişiminde rolü olduğu bilinmekte olup yüksek oranlarda iyot alınan bölgelerde ise PTK' nın relatif riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir (9).

Son zamanlarda viral etkenlerden Parvovirüs B19'un PTK etyolojisinde rol aldığı bildirilmektedir. PTK ile nonneoplastik tiroid dokusu karşılaştırıldığında, Parvovirüs B19 proteini PTK' da daha yüksek oranda saptanmıştır (32).

Tiroid kanserinin erkeklerde kadınlardan daha az görülmesi, endojen hormonal faktörlerin kanser gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet farklılığı en çok kadınlarda reproduktif dönemde belirgindir. Kadınlarda menopoz sonrası kanser oranı azalma gösterir (9).

### 2.2.5. TİROİD KANSERİ GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Onkogen	Mekanizma
<b>Hücre membranında sinyal iletiminde defekt</b>	
TRK-T1	Yeniden düzenlenimi
MET	Aşırı ekspresyonu
RET	Papiller tiroid karsinomunda aşırı ekspresyonu Medüller tiroid karsinomunda nokta mutasyonu
H-RAS, K-RAS ve N-RAS	Nokta mutasyonu
GSP	Nokta mutasyonu
TSH reseptörü	Nokta mutasyonu
<b>Nükleustaki düzenleyici faktörlerde defekt</b>	
Myc	Aşırı ekspresyonu
Fas	Aşırı ekspresyonu
TP53	Nokta mutasyonu

**Tablo 1:** Tiroid kanserinin patogenezinde onkogenlerin rolü (33)

Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. Tiroid kanseri gelişiminde etkili olan moleküler yolların çoğu tanımlanmıştır.

### **2.2.5.1.RET/PTC**

Bunlardan en iyi tanımlanan papiller ve medüller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogeni tirozin kinaz reseptörünü kodlar (33,34,35,36). İki farklı mutasyon mekanizması ile folliküler ve C hücrelerde malign dönüşüme neden olur. RET'in somatik olarak yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan füzyon ürünü RET/PTC olarak bilinir (33,37,34,38,39,40). Günümüze kadar *RET/PTC* onkogeninin en sık izlenen rearanjmanları *RET/PTC1* ve *RET/PTC3* olup 12 formu tanımlanmıştır. *RET/PTC1* ve *RET/PTC3*, RET geninin HT (DI0SI70) veya NCOA4 (ELEI) genleri ile füzyonu sonucu oluşur. *RET/PTC* rearanjmanı RAS-RAF-MAPK kaskadını aktive ederek tümöröenezise neden olur (41). PTK'lı olguların %33'ünde RET gen aktivasyonu, %17'sinde TRK protoonkogeni bulunur (42). Radyasyona maruz kalanlarda (% 50–80) ve PTK' lı çocuk ve genç erişkinlerde (% 40–70) yüksek oranda *RET/PTC* rearanjmanı saptanır (42). *RET/PTC* saptanan PTK' lar tipik olarak klasik papiller yapıda izlenir, daha genç yaşta ortaya çıkar ve lenf nodu metastazları daha sık olarak gözlenir (43,44).

### **2.2.5.2.BRAF**

*BRAF* mutasyonları tümörlerin yaklaşık % 45'inde saptanır. Mutasyonların yaklaşık olarak % 95' i 1799 numaralı nükleotidde meydana gelir, 600. rezidüde valin-glutamat yer değiştirmesi (V600E) ile ortaya çıkar (44). Bu nokta mutasyonu tiroid hücreleri için tümöröjenik olan BRAF kinazın aktivasyonuna ve MAPK yolağının devamlı uyarılmasına yol açar. *BRAF* V600E mutasyonu tipik olarak klasik PTK ile "tall cell" varyant PTK' da saptanır. FV-PTK' da daha az olarak izlenir (43,44,45). *BRAF* mutasyonları primer tiroid tümörlerinden PTK için spesifiktir (44). Çeşitli çalışmalar anaplastik tiroid karsinomlarının BRAF mutasyonu olan papiller karsinom zemininden geliştiğini göstermiştir (46).

### 2.2.5.3.PAX8/PPAR $\gamma$

*PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı t(2;3)(q13;p25) translokasyonu sonucu oluşur (44). *PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı klasik tip FK' ların yaklaşık olarak % 30-40' ında saptanır FK' lar dışında FA' larda düşük oranlarda ve bazen FV-PTK' da da *PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı saptanabilir (44).

### 2.2.5.4.RAS

*RAS* genleri (*HRAS*, *KRAS* ve *NRAS*) hücre membranının iç yüzünde bulunan G-proteinlerini kodlarlar ve hücre içine sinyallerin iletiminde önemli rol oynarlar. *RAS* genindeki nokta mutasyonları sonucunda mutant genler devamlı aktif durumda bulunur ve MAPK ve PI3K/ AKT gibi sinyal yollarını aktive ederler. PTK' larda *RAS* mutasyonları % 10–20 oranında izlenir. *RAS* mutasyonu saptanan papiller karsinomalar hemen her zaman folliküler varyant görünümündedir. Klasik tip FK (% 40–50) ve FA' larda (% 20–40) daha yüksek oranlarda *RAS* mutasyonu saptanır (44). FK' larda en sık *NRAS* mutasyonu izlenir. (44).

### 2.2.5.5.Mikro RNA' lar

miRNA'lar protein kodlaması yapmayan ancak protein kodlayan genlerin ekspresyonunu negatif olarak düzenleyen RNA'lardır. Tiroid kanserlerinde çeşitli miRNA'ların regülasyonunun bozulduğu gözlenmiştir (44).

Yapılan çalışmalarda miR-187'nin RET/PTC rearanjmanı olan karsinomalarda, miR-221 ve miR-222'nin BRAF ve RAS mutasyonu olan ve bilinen bir mutasyon saptanmayan PTK'larda, miR-146b'nin ise RAS mutasyonu içeren tümörlerde en yüksek seviyede olduğu izlenmiştir (47)

### 2.2.6. Klinik Prezantasyon, Tanı ve Tedavi

Tiroid tümörleri genellikle insidental olarak hasta veya doktoru tarafından fark edilen boyun kitlesi olarak ortaya çıkar. Ses kısıklığı veya disfajiye yol açabilir ancak genellikle asemptomatiktir. Nadiren de ilk bulgu metastatik nodüller şeklinde olur (9).

Bazı klinik kriterler tiroid nodülünün yapısı hakkında ipucu sağlayabilir:

- Genç hastalardaki nodüllerin (40 yaş altı) neoplastik olma ihtimalleri daha fazladır.
- Tek nodüllerin multipl olanlara nazaran neoplastik olma ihtimalleri fazladır.
- Kadınlardaki nodüllerin neoplastik olma ihtimalleri erkeklerdekinden daha düşüktür.
- Baş-boyun bölgesi radyasyon tedavisi öyküsü varlığı, tiroide malignite gelişim insidansında artış gösterir.
- Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüllerin (sıcak veya fonksiyonel nodüller) benign olma ihtimalleri daha yüksektir.
- Ancak bu bilgilerle kesin ayırım yapılamaz. Nodülün değerlendirilmesinde en yararlı yöntemlerden biri ince iğne aspirasyon biopsileridir (48).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla USG, İİAB kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında İİAB en etkin tanı yöntemidir ve USG eşliğinde palpasyon ile yapılır. Değerlendirmede bir başka yöntem tiroid sintigrafisi olup nodülün sıcak veya soğuk olduğunu saptar, soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllerden daha fazladır. Boyundaki lenf bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (9).

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda seçilen cerrahi tedavi yöntemi total veya subtotal tiroidektomidir. Bazı durumlarda lenf bezi diseksiyonu da eklenebilir. Postoperatif radyoaktif iyot tedavisi; 40 yaşından daha genç olgularda uzak metastaz tedavisini en iyi şekilde sonuçlandırmak, rezidü tiroid kanserini ortadan kaldırmak, metastatik odakları tespit etmek için uygulanır. Bu tedavi foliküler ve papiller karsinomlarda nüksü ve sağkalımı belirgin şekilde olumlu yönde etkiler (49). Kemoterapi kötü diferansiye veya anaplastik karsinomlarda sıklıkla diğer tedavilere ek olarak uygulanır. Ancak sınırlı bir role sahiptir. Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavi sonrası takibinde serum tiroglobulin, medüller karsinoma takibinde ise kalsitonin seviyeleri kullanılabilir (9).

## 2.2.7. Diferensiyel Tiroid Karsinomlarında (DTK) Prognozu Etkileyen Faktörler

**1-Yaş ve cinsiyet:** Yaş, DTK'lerinde en önemli prognostik faktördür. DTK'leri 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyreder. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nüks oranı çok daha yüksek olup nüks ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. Diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde nüks izlenir (50,52). Adölesanlar ve çocuklarda tümör nüksü çok daha siktir ancak mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir. Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır. Bazı çalışmalarda prognozun erkeklerde kadınlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir.

**2-Otoimmün hastalık ile beraberliğin olması:** Bir çalışma dışında, Graves hastalığı ile birlikte olan yada olmayan DTK'lerinin tedaviye cevap yada mortalite açısından farkları saptanmamıştır (52). İtalyadan Pacini ve arkadaşlarının çalışmasında DTK'li hastaların %23'ünde tiroid otoantikörleri saptamışlar. Antikörleri pozitif ve negatif gruplar arasındasonuçlar açısından herhangi bir fark bulamamışlar (53).

**3-Tümör grade ve DNA ploidi:** PTK için tümör grade'i hem tek değişkenli (univariate) hem de çok değişkenli (multivariate) analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğin verisine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (54).

**4-Histopatolojik özellikler:** Folliküler Tiroid Karsinom (FTK)'ları (çevre dokulara ve damarlara invazyonları ile tanı konulur) ve hurtle hücreli (HH), insular ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte dir. PTK'lerinin %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. FTK'leri kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Çoğu FTK'i vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir ve uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir.

**5-Tümör çapı ve multifokalite:** Tiroid karsinomlarında tümör çapı ile mortalite ve nüks arasında lineer bir ilişki vardır . Tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (55).



30 yıllık kanser spesifik mortalite 1,5 cm altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur. Tümör çapı 1,5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır(51). Pellegriti ve ark. ları (56) ise 1,5 cm den küçük PTK'li 299 vakayı incelemişler %30'unun multifokal olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve %3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümör agresifliğinde arttığını saptamışlar. 1cm'nin altındaki kanserler mikropapiller karsinom (PMK) olarak adlandırılırlar. Genellikle benign bir sebepten ötürü opere edilen kişilerde insidental olarak saptanırlar. Sıklığı otopsi serileri ile %1 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer PTK'lerinden farklı olarak PMK'lar kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Mortalite ve rekürrens oranları çok düşüktür. Servikal lenf nodu metastaz oranı %4-20 arasındadır. Lokal rekürrens oranları %1-5, uzak metastaz %2,5 oranında görülür. 281 PMK'lu hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (57). Multifokal olanlar, lenf nod metastazı yapanlar, kapsülsüz olanlar, stromada skleroz içerenler, folliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur. Bazı çalışmalarda yüksek nodal metastaz oranları bildirilmiştir. Sugino ve ark. ları 1992-1995 yılları arasında 112 PMK'lu hastayı incelemişler, multifokal mikrokarsinomalarda başlangıçta lenf nodu metastazını % 63,8 olarak bulmuşlardır (58). Multifokalite durumu anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (59).

**6-Tiroid dışı invazyon:** Çevre doku infiltrasyonu olmadan tiroid kapsülüne sınırlı invazyonda olumsuz prognoza sahiptir. PTK'lerin az bir kısmı tiroid bezi kenarı boyunca invazyon gösterir ve çevreleyen dokuların içine doğru büyür. Nüks oranı böyle tümörlerde iki kat artar. Ayrıca uzak metastaz ve mortalite riskide artmıştır.

**7-Lenf nodu metastazı:** Lenf nodu metastazları mortaliteyi artırmakla birlikte tümör nüksünde sebep olan önemli bir prognostik risk faktörüdür. Servikal lenf nodu yayılımı açısından yapılan bir çalışmada hastaların %15'inde mortalite izlenirken lenf nodu tutulumu olmayanlarda mortalite izlenmemiştir (60). Başka bir çalışmada servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan FTK'li ve PTK'li hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek 30 yıllık kanser spesifik mortaliteye sahip bulunmuştur (50).

**8-Uzak metastazlar:** Mortalite artışının en önemli parametrelerinden birini oluşturur. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I131 tutulumu prognostik öneme sahiptir.1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır (1,65). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vücut taramasında (TVT) diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I131 tutan metastazlarda survival oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olanlar, direk grafide görünenler, I131 tutmayanlar da ise prognoz kötüdür (61,62).

**9-Onkogenler:** Tiroide spesifik olmayan p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, RAS geni nokta mutasyonları, p21 proteininin aşırı ekspresyonu ve C-myc ekspresyonu ve tiroide spesifik diferansiyasyon genlerinin (TSH reseptör, tiroglobulin ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri gibi) ekspresyonunun kaybı kötü prognoz ile birlikte dir.

**10-Primer cerrahinin derecesi:** Total tiroidektomi (TT) ve totale yakın tiroidektomi (TYT) yapılan olgularda tümör nüksü ve tümöre spesifik mortalite daha az oranda görülür. TT'de her iki lobda tümüyle çıkarılır. TYT'de ise bir lobun tümü çıkarılırken, laringeal siniri korumak amacıyla diğer lob arkasında 1 gram ya da daha az doku bırakılarak çıkarılır. 1986'da Mayo kliniğinin serisinde cerrahinin derecesinin lokal nüks riskini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir.

**11-Tiroid rezidüsünün I131 ile ablasyonu:** Postoperatif olgularda I131 rezidü ablasyonu uygulanırsa hastalığa spesifik mortalite ve nüksün azaldığı gösterilmiştir. Fakat veriler yüksek riskli hasta grubundan elde edilmiştir.

**12-Prognostik skorum sistemi:** Bu sistem prognostik faktörlerin multiple regresyon analizine dayalıdır ve daha yoğun tedavi edilecek yüksek riskli hastalarla daha az yoğun tedavi edilecek düşük riskli hastaları ayırtmaya çalışır. EORTC, TNM, AMES, AGES, MACIS ve klinik sınıf şeklinde birkaç tane skorum sistemi vardır (54).

### 2.3. TİROİDİN NEOPLAZMLARI

Tiroid tümörleri başlıca primer ve sekonder (metastatik) tümörler olarak ikiye ayrılır. Metastatik tümörler nadir olarak izlenir. Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerden özellikle de tiroid follikül epitelinden meydana gelir (25).

Günümüzde tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait olan sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo 1).

WHO 2004 tiroid tümörleri histolojik sınıflamasında, onkositik (Hürthle / okzifilik hücreli) tiroid kanseri yer almamaktadır. Bunun yerine papiller, folliküler, medüller, az differansiye karsinomların onkositik özellikleri taşıyan alt tiplerden söz edilmektedir (26).

Tiroid tümörlerinde en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği sınıflamadır. Buna göre tiroid tümörlerinin sınıflaması **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tiroid tümörlerinin çoğu tiroidin primer ve epitelyal tümörleridir. Tiroidin epitelyal tümörleri folikül epitel hücre, C hücre, foliküler ve C hücre diferansiyasyonu olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bu grup tümörler içinde en sık rastlanılanı folikül epitelinden gelişen karsinomlarıdır.(6 )

Tablo 2: WHO 2004 Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması (1)

<p>Tiroid Karsinomları</p>	<p>Papiller Karsinoma  Foliküler Karsinoma  Az Diferansiye Karsinoma  İndiferansiye (Anaplastik) Karsinoma  Skvamöz Hücreli Karsinoma  Mukoepidermoid Karsinoma  Eozinofiller İçeren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinoma  Müsinöz Karsinoma  Medüller Karsinoma  Mikst Medüller ve Folliküler Hücreli Karsinoma  Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör  Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinoma</p>
<p>Tiroid Adenomu Ve Benzer Tümörler</p>	<p>Foliküler Adenoma  -Onkositik adenom  -Papiller hiperplazili folliküler adenom  -Fetal adenom  -Taşlı yüzük hücreli adenom  -Müsinöz folliküler adenom  -Lipoadenom  -Berrak hücreli folliküler adenom  -Toksik (hiperfonksiyonel) adenom  -Atipik adenom  -Bizar nükleuslu folliküler adenom  Hyalinize Trabeküler Tümör</p>
<p>Diğer Tiroid Tümörleri</p>	<p>Teratoma  Primer Lenfoma ve Plazmositoma  Ektopik Timoma  Anjiosarkoma  Düz Kas Tümörleri  Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri  Paraganglioma  Soliter Fibröz Tümör  Foliküler Dentritik Hücreli Tümör  Langerhans Hücreli Histiyoitozis  Sekonder Tümörler</p>

## 2.3.1.TİROİD ADENOMU

### 2.3.1.1.Foliküler Adenom

Tiroidin en sık görülen neoplazisidir (6). Foliküler differansiyasyon gösteren kapsüllü benign tümördür (63). Popülasyonun %50'sinde görülmektedir (63).Maligniteye ilerleme oranı tek soğuk nodül ve multinodüler guatr ile benzerdir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Erkekler daha az etkilenmesine rağmen maligniteye ilerleme riski kadınlara göre nispeten daha fazladır. Adenom insidansı iyot yetmezliğinin bulunduğu coğrafik alanlarda iyot alımındaki değişiklik ve popülasyonların radyasyona maruziyeti ile ilişkilidir (63).Foliküler adenomlar normal tiroid bezinde ve struma ovarii gibi ektopik tiroid dokularında gelişebilir (63).

Foliküler adenomlar USG'de tek solid nodül şeklinde görülürken, radyoaktif iyot görüntüleme genellikle hipofonksiyoneldir. Bu lezyonlar görüntüleme çalışmaları ile genellikle iyi ayrılır.

### Makroskopik Özellikleri

Genellikle ince bir kapsülle çevrili, tek, yuvarlak ya da oval nodül şeklinde olup kesit yüzü gri-beyaz, kahverengi etsi görünümündedir. Hemoraji ve kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler olabilir. Tümör genellikle 1-3 cm boyutundadır. Ancak daha büyük de olabilirler. Gri-beyaz kesit yüzüne sahip tümörler solid ya da trabeküler büyüme paternine sahip iken, kahverengi kesit yüzüne sahip tümörler kolloidden zengin follikül formasyonu gösterirler.

### Histopatolojisi

Tipik olarak farklı kalınlıkta fibröz bir kapsülle çevrilidir. Yapısal paterni ve sitolojik özellikleri çevre tiroid dokusundan farklıdır. Tümör, en çok folliküler ya da trabeküler olmak üzere farklı yapısal özellikler gösterebilir. Sıklıkla uniform, koyu yuvarlak nükleusa sahiptir. Mitotik figürler nadirdir. Vasküler ya da kapsüler invazyon yoktur. Genellikle ince vasküler yapılardan zengin dar bir stroma vardır. Stromada ödem, hyalinizasyon, hemoraji, kalsifikasyon, kartilaginöz metaplazi, kist oluşumu ve iskemi gibi sekonder değişiklikler görülebilir (63).

## **İmmünohistokimyasal bulgular**

Foliküler adenomlar sitokeratinler, Tiroglobulin ve TTF-1 ile immünoreaktiftir ancak CK19, Kalsitonin ya da panendokrin belirteçlerle negatiftir (63). Laminin ve diğer bazal membran komponentleri ile foliküller etrafında reaktivite vardır (6).

## **Ayırıcı tanı**

Foliküler adenom ve adenomatoid nodül arasındaki ayırım oldukça zordur. Adenomatoid nodüller multipldir, iyi sınırlı fibröz kapsülü yoktur ve morfolojik olarak foliküller çevre tiroid dokusuyla benzer olması gibi özelliklere sahiptir.

Foliküler adenomu foliküler karsinomdan ayıran histolojik özellikler vasküler ya da kapsül invazyonu varlığıdır. Makroskopik olarak yeterli örnekleme invazyon varlığını saptamada çok önemlidir. Kapsül invazyonu önceki ince iğne aspirasyon biyopsisi alanından ayrılmalıdır. Vasküler endotelial proliferasyon vasküler invazyondan ayrılmalıdır. Bu durumda endotelial belirteçler yararlıdır. Bir foliküler adenom belirgin fibrovasküler stroma, solid büyüme ya da iğsi hücreler gibi farklı histolojik özellikler gösteriyorsa medüller karsinom dışlanmalıdır (63).

### **2.3.1.2.Foliküler adenomun histopatolojik alt tipleri**

Foliküler adenomun histopatolojik alt tipleri şunlardır (63).

1. Onkositik Adenom
2. Papiller Hiperplazili Foliküler Adenom:
3. Fetal Adenom
4. Taşlı Yüzük Hücreli Foliküler Adenom
5. Müsinöz Foliküler Adenom
6. Lipoadenom
7. Berrak Hücreli Foliküler Adenom
8. Toksik (Hiperfonksiyonel) Adenom
9. Atipik Adenom
10. Bizar Nükleuslu Foliküler Adenom

## **Onkositik Adenom**

Bu tümörler makroskopik olarak belirgin kızıl kahverengi görünümlü soliter ve kapsüllü olup, sıklıkla orta kısımları skarlıdır. Histopatolojik incelemede; tümör hücreleri büyük nükleuslu, belirgin nükleollü olup nadiren nükleus hiperkromatik ve granüler eozinofilik sitoplazmalıdır. İyi şekilli folliküllerden solid ve/veya trabeküler büyüme paternine değişen farklı paternlere sahiptir. Fokal ya da tamamen papiller yapı vardır. Ancak papiller karsinomun tipik nükleer tanı kriterleri yoktur Kolloid sıklıkla yoğun görülür ve şekli psammom cisimlerine benzeyebilir. Onkositik folliküler karsinomdan vasküler ya da kapsül invazyon yokluğu ile ayrılır. Multipl onkositik adenomlar özellikle genç kadınlarda görülür ve karsinom progresyonu ile ilişkilidir (63).

## **Papiller Hiperplazili Folliküler Adenom**

Genellikle kapsüllü ve kısmen kistikdir. Histopatolojik incelemede geniş ya da ince dallanan fibrovasküler koru bulunmayan papillalardan oluşan uniform, yuvarlak ve hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücreler ile döşelidir. Papiller karsinomun tipik nükleer tanı kriterleri yoktur. Bu tümör baskın olarak çocuklar ve gençlerde görülür ve multipl olabilir (63).

## **Fetal Adenom**

Bu tip, özellikle tümörün merkezinde olmak üzere, mikrofolliküler/trabeküler yapılar ödemli stroma içerisinde bulunması ile karakterizedir. Bu tümörlerin %50'sinden fazlası anöploiddir (63).

## **Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom**

Bu lezyon nükleusun periferde yer değiştirmesiyle oluşan sitoplazmik vakuollü taşlı yüzük hücreleri ile karakterizedir. Vakuoller tiroglobulin ile immünreaktiftir (63).

### **Müsinöz Folliküler Adenom**

Sıklıkla mikrokistik, retiküler ya da multikistik büyüme paternine sahip bol ekstrasellüler müsin birikimi ile karakterize lezyonlardır. Folliküler neoplazinin tipik özellikleri tümörün bazı alanlarında belirgindir (63).

### **Lipoadenom**

Tümörün her tarafında karışık matür yağ hücrelerinin bulunduğu bir folliküler adenomdur (63).

### **Berrak Bücreli Folliküler Adenom**

Tümör hücrelerindeki mitokondrilerin balonlaşması, lipid ya da glikojen birikimi ya da hücre içi tiroglobulin birikimi sonucu sitoplazmalarının berraklaşması ile ilgilidir. Metastatik renal hücreli karsinomdan ayırmda Tiroglobulin ve TTF-1 faydalıdır (63).

### **Toksik (Hiperfonksiyonel) Adenom**

Hipertiroidizmlı olgularda tiroksinin otonom üretimine bağlı gelişen bir folliküler adenomdur. Histolojik olarak, folliküller sıklıkla yüksek, uzun hücreler tarafından çevrelenmiştir. Lümen içine papiller projeksiyonlar gösterir. Tümör radioaktif iyot görüntüleme de “sıcak nodül” olarak görülür (63).

### **Atipik Adenom**

Atipik adenom terimi yüksek sellülarite, nükleer atipi ya da alışılmadık histolojik patern gösteren folliküler neoplaziler için kullanılır. Ancak bu olgularda materyalin tamamı örneklense dahi vasküler ve kapsül invazyonu yoktur. Histolojik olarak kaygı verici görünüme rağmen, bu tümör benign davranış gösterir (63).



## **Bizar Nükleuslu Folliküler Adenom**

Tek ya da küçük gruplar halinde iri hiperkromatik nükleuslu bizar tümör hücreleri ile karakterizedir (63).

### **Prognoz**

Folliküler adenomlar cerrahi olarak tamamen çıkarıldıklarında iyileşme tamdır (63).

## **2.3.2.HYALİNİZE TRABEKÜLER TÜMÖR**

Foliküler hücre kökenli, trabeküler büyüme paterni gösteren ve belirgin intratrabeküler hyalinizasyon ile karakterli nadir görülen bir tümördür. Dördüncü ve yedinci dekadlar arasında ortaya çıkar ve ortalama görülme yaşı 47'dir. Hyalinize trabeküler tümörün etiyolojisi bilinmemekle birlikte nükleer özellikleri ve RET/PTC gen rearanjmanlarının bulunması nedeniyle papiller tiroid karsinomu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ancak kronik lenfositik tiroidit zemininde olguların gelişmesi, multinodüler guatr zemininde gelişebilmesi ve bazı olgularda önceki radyasyon öyküsünün bulunması nedeniyle kesin bir yorum yapılamamaktadır (64). Ultrasonografi ve sintigrafide solid ve soğuk nodüller olarak görülen tek bir kitle olarak ortaya çıkar (64).

Makroskopik olarak genellikle tek, solid, kapsüllü ya da iyi sınırlı ve 2.5 cm'yi aşmayan nodüller şeklindedir. Kesit yüzü sarı renkli, homojen, ince lobulasyonlar bulunduran bir tümördür(64). Hyalinize trabeküler adenom iyi sınırlı, ince bir kapsülle çevrilmiş olabilen, solid, epitelyal bir neoplazidir. Bu tümörde hücreler, trabeküler veya alveoler bir dizilim paterni gösterirler. Hücre sitoplazmaları ince granüler, asidofilik, amfofilik ya da şeffaftır. Hücreler şekil olarak yuvarlak veya fuziformdur. Nükleuslar belirgin çentiklenmeler, psödoinklüzyonlar ve küçük nükleoller ile karakterlidir. Seyrek de olsa mitoz görülebilir. Psammom cisimleri izlenebilir. İnce fibrovasküler bir stroma mevcuttur. PAS pozitif intratrabeküler hyalin materyal amiloid ile karıştırılabilir ancak amiloid negatiftir. Kolloid ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz. Histopatolojik incelemede tiroid tümörlerinin sık görülen bir özelliği olan perivasküler stromal hyalinizasyon ile hyalinize trabeküler tümörde görülen trabeküler hyalinizasyonun ayırt edilmesi gerekir (65). Tümörün histolojik görünümü ilk bakışta paragangliomayı

andırmaktadır ancak köken olarak foliküler epitelden gelişmektedir (65). Hyalinize trabeküler tümörün kendine özgü bir özelliği de paranükleer yerleşimli, refraktil özellikte, yuvarlak, soluk sarı renkteki sitoplazmik inklüzyonlardır ve bunlara 'sitoplazmik sarı cisimler' denir (6).

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler TTF-1 ve tiroglobulin ile pozitif pek çok tümörde galektin-3 pozitif, kalsitonin ile negatiftir. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ve sitokeratin 19 ile çelişkili sonuçlar alınmıştır. Tümörlerin önemli bir kısmında görülen bir özellik MIB-1 ile hücre membranının boyanmasıdır (64). Tip IV kollajen ile tümör hücrelerinin etrafındaki yoğun bazal membran materyalinin depolanması gösterilebilir. Bazı çalışmalarda immünohistokimyasal olarak papiller karsinoma benzer sitokeratinlerin ekspresyonunun gösterilmiş olması, bazı hyalinize trabeküler tümörlerde tipik papiller karsinom odaklarının görülmesi, hyalinize trabeküler tümöre benzer paterni olan papiller karsinomların bazılarında lenf nodu metastazının bulunması ve RET/PTC mutasyonlarının papiller karsinoma eş ya da daha yüksek oranlarda görülmesi gibi nedenlerle bu tümörün papiller karsinomların bir alt tipi olabileceği belirtilmektedir.

Hyalinize trabeküler tümörlerin büyük bir çoğunluğu benign tümörler gibi davranır ve bu şekilde tedavi edilmelidir. Literatürde lenf nodu metastazı yapmış birkaç tümör bildirilmiştir ancak bu olguların tanıları tartışmalıdır. Bütün bu gözlemlerin ve hyalinize trabeküler tümörün papiller tiroid karsinomu ile olan genetik yakınlığının sonucunda bu tümörün isimlendirilmesinde hyalinize trabeküler adenom değil, hyalinize trabeküler tümör tercih edilmektedir(64).

## 2.3.3.TİROİD KARSİNOMLARI

### Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (63)

#### 1-) Follikül Epiteli Yönünde Differansiasyon Gösterenler

##### A-) İyi Differansiye Karsinom

a-) Papiller Karsinom

b-) Folliküler Karsinom

c-) Diğerleri ( Hyalinize trabeküler tümör, Mukoepidermoid karsinom  
Sklerozan mukoepidermoid karsinom, Histogenezi  
belirsiz yassı epitel hücreli karsinom ve Müsinözkarsinom)

##### B-) Az Differansiye Karsinom

Mikroskopik Tipleri

-İnsular

-Trabeküler

-Solid

##### C-) İndifferansiye Karsinom

( İğsi pleomorfik hücreli tip, skuamoid hücreli tip, sarkomatoid tip)

#### 2-) Follikül Epiteli Yönünde Differansiasyon Göstermeyenler ( C Hücre Kaynaklı)

-Medüller Karsinom

#### 3-) Folliküler ve C Hücre Kaynaklı Tümörler

### 2.3.3.1.TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU

#### 2.3.3.1.1.Papiller Karsinom

##### Epidemiyoloji ve Etyoloji

PTK tiroid kanserleri içerisinde en sık görülenidir (66). Sıklıkla 20-50 yaşlarında gözlenmekte olup insidansı dünya genelinde artış göstermekte ve kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat fazla görülmektedir. Çocukluk çağında sık gözlenmemekle birlikte bu yaş grubunda en sık saptanan tiroid kanseridir (67). Tüm dünyada papiller karsinom insidansı artmasına rağmen mortalite hızı azalmıştır (63). Papiler tiroid karsinomunun etyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak PTK'ya neden olabilen bazı etyolojik faktörler şunlardır:

**1-İyot:** Tiroid karsinomlarının iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğünü bir çok çalışma desteklemektedir. Endemik guatrın görüldüğü avrupa ülkelerinde diyeteye iyot eklemekle, folliküler karsinom insidansının azaldığı, ancak papiller karsinom insidansının arttığı izlenmiştir (68,69).

**2-Radyasyona maruziyet:** Papiller tiroid karsinomunun gelişmesinde en önemli faktör başboyun bölgesine ve toraksa uygulanan radyasyondur. Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıldır.

**3-Otoimmün hastalıklar:** Birçok çalışma papiller tiroid karsinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininde geliştiğini göstermektedir. Graves'li hastalarda papiller tiroid karsinomlarının daha sık görüldüğüne ait görüşler vardır.

**4- Reprodüktif ve Hormonal faktörler:** çeşitli hormonal faktörlerin Papiler tiroid karsinomunun gelişiminde rol oynadığına dair çalışmalar vardır. Artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilitte sorunları, oral kontraseptifler vs.

**5-Genetik sendromlar:** Familial adenomatöz polipozis coli, Cowden sendromu, nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, ataksi-telenjaktazi sendromlu hastalarda papiller tiroid karsinomu sıklığının arttığı görülmüştür. Familial polipozis coli sendromlu hastaların % 1- 2 sinde papiller karsinom (% 95 den fazla ) görülmektedir.

**6-Tiroid ve paratiroid Adenomu:** Bazı çalışmalar; paratiroid hiperplazisi veya adenomunun, papiller tiroid karsinomu ile birlikteliğini göstermiştir (68).

### **Klinik Özellikler:**

PTK'ların birçoğu semptom vermeyen tiroid nodülleri şeklinde ortaya çıkar. Bazı klinik bulgular ses kısıklığı, disfaji, öksürük ve solunum sıkıntısı ilerlemiş hastalığı düşündürür. TSH değerleri ya da diğer tiroid fonksiyon testleri ve rutin kan tahlilleri tiroid kanseri ayırıcı tanısında gösterge değildir (63).

Tiroid nodüllerinin tanısına ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile başlanılmalıdır. Küçük palpe edilemeyen veya palpe edilebilen nodüle sahip primer papiller karsinomu olan hastaların servikal lenfadenopatilerinin %25'inde İİAB ile lenf nodu metastazı saptanabilir (63). Diğer tanısal çalışmalar USG, radyoaktif iyot taraması, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerdir (63).

### **Makroskopik Özellikler:**

Papiller karsinomun makroskopik özellikleri farklılık gösterir. Lezyonlar genellikle düzensiz sınırlı sert gri-beyaz kitle şeklindedir. Çevre tiroid parankimini infiltre eder. Bazıları lezyonlar distrofik kalsifikasyon alanları gösterebilirler. Tümör farklı boyutlarda olabilir ve multisentrite sıktır. Birçok tümör kistik değişiklik gösterebilir ve nadiren tamamen kistik özellikte olabilir. Bazı örneklerde tümör solid iken nodal metastaz kistikdir. Çok nadir tümörler tiroglossal duktus kistlerinde gelişebilir.

Papiller karsinomlar tiroid çevresi yağ dokusu, iskelet kası, özofagus, larinks ve trakea içine uzanım gösterebilir (63). Papiller karsinomda venöz invazyon görülebilir ancak lenfatik kanallar içine yayılma eğilimindedirler (63).

### **Histopatoloji:**

Mikroskopik olarak, papiller tiroid karsinomunun belirgin özellikleri vardır. Tümör papiller ve / veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir (65). Mikroskopide öncelikli olan papiller karsinoma ait çekirdek özelliklerinin aranmasıdır (71).

### **Papiller karsinomda önemli morfolojik özellikler şunlardır:**

- Nükleer overlapping (üst üste gelme özelliği)
- Nükleer eozinofilik inklüzyonlar (sitoplazmik invajinasyonlar)
- Nükleus uzun eksenine paralel nükleer yarıklar (nuclear groove) izlenir (papiller karsinom için diagnostik). Nükleus zarı biraz düzensiz ve kalındır.

-Nekrotik tümör hücrelerinin üzerine kalsiyum çökmesi sonucu meydana gelen Psammoma cisimcikleri (konsantrik kalsifikasyonlar);olguların % 40-50'sinde bulunur. Papiller tiroid karsinomu haricinde tükrük bezi tümörleri, overin yüzey epitelinden kaynaklanan tümörlerde, akciğer karsinomları, meningiomlarda da görülür.

-Papiller yapılar ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nukleuslu hücrelerden oluşur. Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda fibrovasküler kor içermeyen uniform nukleuslu prizmatik epitel ile döşeli papiller değişiklikler görülebilir.

-Papiller tiroid karsinomunda, tümörün invazyon sınırlarında lenfositik infiltrasyon bulunabilir.

-Olguların % 80'inde şeffaf nukleuslar, % 80- 85'inde intranükleer psödoinklüzyonlar görülür. Nükleer groove'lar ise hemen hemen tamamında görülür (71, 48, 68).

#### **2.3.3.1.2.Papiller Tiroid Karsinom Varyantları**

Papiller karsinomlar belirgin büyüme paterni, hücre tipi ve stromal reaksiyon kombinasyonu gibi özelliklerine göre çeşitli histolojik alt tiplere ayrılır.

1-Papiller mikrokarsinom

2- Folliküler varyant

3- Makrofolliküler varyant

4- Onkositik varyant

5- Berrak hücreli varyant

6- Diffüz sklerozan varyant

7- Warthin benzeri varyant

8- Tall cell (uzun hücreli) varyant

9- Kolumnar hücreli varyant

10- Solid varyant

11- Kribriform varyant

12- Fasiitis benzeri stroma gösteren varyant

13- Fokal insular komponent içeren varyant

14- Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoepidermoid karsinom

15- İğsi ve dev hücreli varyant

16- Kombine papiller-medüller karsinom (63).

**Papiller Mikrokarsinoma:** Tümör çapı 1 cm'den küçük olan papiller karsinomlardır (72). Sıklıkla benign tiroid nodülü veya NKG nedeni ile opere edilen olgularda insidental olarak saptanır (73).

**Foliküler varyant:** Papiller yapılar içermeyen küçük-orta büyüklükte irregüler şekilli folliküllerden oluşur. İçinde değişken oranlarda kolloid bulunan follikülleri döşeyen hücrelerin çoğunda nükleuslarında irileşme, buzlu cam görünümü, nükleer yarıklar ve intranükleer psödoinklüzyonlar izlenir. Olguların üçte biri enkapsüledir. Tüm PTK' ların %15-20' sini oluşturur (72, 74).

**Makrofolliküler varyant:** Tümörü oluşturan folliküllerin 200 µm'den büyük olması ile karakterizedir. Makrofolliküller tümör alanının yarısından fazlasını oluşturur. Arada daha küçük çaplı folliküller gözlenebilir. Follikülleri döşeyen hücreler karakteristik PTK nükleus özelliklerine sahiptir, ancak bu özellik fokal olarak da izlenebilir. Bu tümörler sıklıkla enkapsüledir (72, 74).

**Onkositik (Hürthle hücreli) varyant:** Folliküler veya solid olabileceği ancak genellikle papiller büyüme paterni de gösteren bu tümörlerde, geniş eozinofilik/ granüler sitoplazma ve PTK için karakteristik olan nükleus özellikleri izlenir. 'Warthin benzeri' varyant, onkositik papiller karsinomanın alt tipi olarak kabul edilir. Papiller yapıların stromasında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Olguların çoğu NKG ile ilişkilidir (72, 74).

**Berrak hücreli "Clear cell" varyant:** Tümörün yarısından daha fazlasını papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahip berrak hücreler meydana getirir. Papiller karsinomanın nadir bir varyantıdır. Papiller, folliküler veya solid büyüme paternleri izlenebilir. Bazı tümörlerde berrak hücrelere onkositik hücreler eşlik edebilir. İntra ve ekstrasellüler mükün birikimi bazen gözlenebilir (72, 74).

**Diffüz sklerozan varyant:** Bir veya her iki tiroid lobunun tümör ile diffüz tutulumu ile karakterize olup tipik olarak çocuklar ve genç kadınlarda izlenir. PTK' ların yaklaşık olarak % 2' sini oluşturur. Mikroskopik olarak tiroidin tümör ile diffüz tutulumu, dens sklerotik fibrozis, yoğun lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammoma cisimciği izlenir. Yaygın skuamöz metaplazi alanları içerir (72, 74).

**"Tall cell" varyant:** Eninin en az 3 katı boya ship olan uzun kolumnar hücrelerin tümörün en az %50'sini oluşturması ile karakterizedir. PTK'nın klasik özellikleri olan nükleer yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar sıktır. Hücre sınırları belirgin olup geniş dens eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Uzamış folliküller ile ince fibrovasküler kor ve dallanmalar gösteren sıkıca bir arada duran papillaların varlığı, trabeküler patern izlenimi verir (72, 74).

**Kolumnar hücreli varyant:** Nükleer stratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerin yaygın olarak izlendiği bu varyant oldukça nadir olarak izlenir. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır, subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. PTK'ya ait nükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. Tümörde papiller, folliküler, solid veya kribriiform büyüme paterni veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. Nadiren psammoma cisimcikleri ile iğsi hücreli büyüme alanları ve skuamöz metaplazi odakları saptanabilir (74).

**Solid varyant:** Gençlerde, özellikle de iyonize radyasyona maruz kalan çocuklarda sık olarak izlenir. Tüm PTK'ların %1-3' ünü oluşturur. Yarısından fazlası ya da tama yakını solid, trabeküler veya yuvalanmalar şeklinde büyüme paterni gösteren tümörlerdir. solid patern en sık izlenen büyüme paterni olup, fibröz stroma ile ayrılan tabakalar ve yuvalanmalar oluşturan hücrelerden meydana gelir. Trabeküler paternde anastomozlaşan tümör bantları izlenir. Yuvalanmalar ile karakterize paternde ise fibrovasküler stroma ile çevrelenmiş belirgin sınırlı tümör adaları mevcuttur (72, 74).

**Kribriiform karsinoma:** İğsi hücrelerden oluşan girdapsı yapılar veya morulalar meydana getiren kribriiform, trabeküler, solid, papiller ve folliküler büyüme paternleri gösteren bu tümörde multipl iyi sınırlı veya enkapsüle tümör nodülleri izlenir. Belirgin kribriiform büyüme paterni ve morulalar bu tümörün en dikkat çeken özellikleridir. Mikrofolliküler yapılar izlenebilir ancak lümenlerinde kolloid nadiren mevcuttur (72, 74).

**Fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinoma:** Bol miktarda sellüler stroma içeren bu varyant nodüler fasiitisi andıran özellikler gösterir. PTK alanları çevresindeki stromada iğsi hücrelerden oluşan fasiiküller izlenir. Miksoid matriks ve dens keloid benzeri kollajen de stromada dikkati çekebilir. Mitotik figürlerin nadir olduğu monoton görünümdeki stromal hücreler ince kromatinlidir ve küçük nükleoller içerir (72).



### 2.3.3.1.3.Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler

**1-Yaş:** En önemli prognostik parametrelerden biridir. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin çoğu 40–50 yaş sonrasında görülmekte olup ileri yaştaki olgularda prognoz daha kötüdür. (63,6,70,75,76,77).

**2-Cinsiyet:** Kadınlarda prognoz çoğu çalışmada erkeklere nazaran daha iyi bulunmasına karşın, bazı çalışmalar belirgin fark olmadığını göstermiştir (63,6,78,75,77).

**3-Tiroid çevresi dokulara invazyon:** Genellikle her tümörde prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerin başında gelmektedir. Tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (6,75,76).

**4-Mikroskopik Alt Tipler:** Diffüz sklerozan alt tip, tall alt tip, kolumnar hücreli alt tip, solid alt tip kötü prognoza iken, papiller mikrokarsinom ve kapsüllü tümörler iyi prognoza sahip sahiptir. Diğer alt tiplerin prognozu klasik papiller karsinoma benzerlik gösterir (27,75).

**5-Tümör Çapı:** Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (6,79). İki cm çapındaki papiller karsinomlar ve papiller mikrokarsinomlar iyi bir prognoza sahip iken, 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz çok kötüdür (27,75,80).

**6-Kapsül ve Cerrahi Sınırlar:** Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren ve cerrahi sınırları intakt olan tümör olgularında prognoz diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir. Kapsüllü tümörlerde ameliyat sonra tümör nüksü yoktur (6,75).

**7-Multisentrisite:** Tiroid glandı içerisinde birden fazla tümör odağı içeren olgularda yaşam süresi daha kısa olup metastaz oranının yüksek ve olduğu belirtilmektedir (6,75, 76).

**8- Metastaz:** Uzak metastazın varlığı prognozu kötüleştirir. Folliküler karsinomda en sık akciğer ve iskelet sistemine metastaz görülürken papiller karsinomlarda en sık bölgesel lenf bezlerine metastaz görülmektedir. (27,6,76).

**9-Az differansiye, skuamöz veya anaplastik alanlar:** Olguların % 5'inden daha azında görülen bu alanlar prognozu kötü yönde etkilemektedir (6, 76).

**10-Radyasyon:** Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (6, 76). Yapılan epidemiyolojik bir çalışma iyonize radyasyonun çocuklarda tiroid kanser riskini arttırdığı, erişkinlerde ise etkilemediğini ortaya koymuştur (81).

**11-Mitoz, nekroz, damar invazyonu:** Mitoz, nekroz, damar invazyonu her tümör olgusunda olduğu gibi prognostik açıdan önemli kriterlerdir (6).

**12-DNA ploidi:** Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anöploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (6).

### **Prognoz**

Papiller karsinomun on yıllık sağ kalım %90'nın üzerinde olup prognozu çok iyidir. Bu durum genç hastalar için %98'in üzerindedir. Vasküler invazyon, mitoz, nekroz ve nükleer atipi kötü prognostik belirtidir. İleri yaş, daha büyük tümör boyutu ve tümörün ekstraplandüler uzanımı prognozun kötü olacağını gösteren parametrelerdendir (27).

## **2.3.3.2.FOLLİKÜLER KARSİNOM**

### **2.3.3.2.1.Foliküler Karsinom**

#### **Epidemiyoloji ve Etyoloji**

Foliküler karsinoma (FK), PTK'dan sonra en sık görülen tiroid kanseridir (82). Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. FK en sık 60-70 yaşları arasında kadınlarda daha sık izlenir. Etiyolojide iyot eksikliği bulunan endemik guatr olan bölgelerde daha sık saptanır (82, 83). Radyasyona maruziyette FK oluşumunda sorumlu tutulmaktadır (84).

#### **Makroskopi**

Makroskopik olarak çevreden belirgin kapsülle ayrılan çevre tiroid dokusunu yer sıkıştıran veya tüm tiroid lobunu diffüz olarak infiltre eden bir veya birkaç cm çapında nodüler kitlelerdir (83). Kesit yüzü gri- kremden kahverengine kadar değişik renklerde izlenebilir (84).

## **Histopatolojik bulgular**

Foliküler neoplazilerin en karakteristik özelliği zeminde kolloid içermemeleri ve mikrofoliküler patern oluşturmalarıdır (88). Foliküler karsinom papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinden yoksundur. Foliküler karsinom ve foliküler adenom ayrımı sitolojik olarak yapılamaz. Tanı kapsül ve/ veya damar invazyonu varlığına göre konulur (85, 86).

Foliküler karsinom invazivliğinin derecesine göre iki büyük kategoriye ayrılır. Yaygın invaziv foliküler karsinom komşu tiroid dokusuna ve/veya kan damarlarına yaygın infiltrasyona sahip iken minimal invaziv foliküler karsinom kapsül ve/veya vasküler invazyonla sınırlıdır (6).

Vasküler invazyon tanımı önemlidir. Damar lümeni içinde endotel ile kaplı veya trombus ile ilişkili olarak tümör hücrelerinin varlığıdır (84). Tümör ile invaze olan damarın tümör kapsülü içinde veya kapsül dışında bulunması gereklidir (83, 84, 89).

### **Foliküler Karsinom Alt Tipleri**

**1- Minimal İnvaziv Tip:** Sınırlı kapsül ve/veya damar invazyonu mevcuttur (27). Mikroskopik olarak damar invazyonu diyebilmek için; kapsülün içinde veya kapsülün hemen dışında venöz özellikte olmalı, bir veya birkaç tümöral hücre kümesi damar duvarını atake ederek lümenin içine doğru uzanım göstermelidir. Sıklıkla tümör trombusu endotelle döşelidir (6). Kabul edilen kapsül invazyonu, komşu tiroid parankimine doğru mantar şeklinde uzanım göstermeli daha önce İİAB yapılan alan ile ilişkili olmamalı, kapsülün tüm katını tutmalıdır. Kapsül bütünlüğünün değerlendirilip kapsül invazyonunun saptanması açısından elastik lif boyaları yararlıdır (27, 6). Daha evvel yapılan İİAB'ne bağlı olarak benign foliküler nodüllerde yanlışlıkla gerçek kapsül invazyonu sanılabilen psödokapsüler invazyon görülebilir. Minimal invaziv foliküler karsinomun prognozuiyi olup tam tedavi oranı %95'in üzerindedir (90).

**2- Yaygın İnvaziv Tip:** Tümör çevresi kapsül zayıflığı sonucu makroskopik olarak çevre dokuya invazyon vardır. Tümörde yüksek mitotik oran, nükleer anaplazi ve nekroz gibi malignite kriterlerini içerir. Tümör foliküller yapılar yanı sıra solid alanlar ve trabeküler dizilim gösterir.

Prognostik açıdan önemli bir parametre olan damar invazyonunda tutulan damar sayısı raporlarda belirtilmelidir (27). Vasküler invazyon ya endotel tarafından örtülü ya da trombüsle ilişkili intravasküler tümör hücrelerinin varlığı olarak tanımlanır. Vasküler invazyon diyebilmek için damarlar tümör kapsülünün içinde ya da hemen dışında olmalıdır (63).

### 2.3.3.2.Foliküler Karsinom Varyantları

#### Histopatolojik varyantlar

FK' ların DSÖ tarafından belirlenmiş iki varyantı bulunmaktadır; onkositik ve berrak hücreli varyantlar (84).

**A- Onkositik varyant (Hürthle hücreli karsinoma):** Foliküler karinomun onkositik alt tipi tiroid maligniteleri arasında %3–4 oranında görülür Foliküler karsinom odağının en az % 75'i onkositik follikül epitelinden oluşur. Bu tümörler folliküler yapılardan oluşabileceği gibi kolloidden fakir solid, trabeküler patern de gösterebilir. Onkositik folliküler karsinom makroskopik olarak kıvılcık kahve renk ile karakterizedir. Belirgin eozinofilik nükleol içeren nükleusu hiperkromatik ve pleomorfik olma eğiliminde, sitoplazması eozinofilik granüler görünümde (84, 91). Onkositik folliküler karsinom İHK'sal olarak Tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitifdir. CK7 ile pozitif boyanma ve CK20 ile negatif boyanma gösterir (92).

**B- Berrak hücreli varyant:** Tümörü oluşturan hücreler baskın olarak berrak özellikte follikül epitel hücreleridir. Tümör hücreleri içinde glikojen, lipid, müsin veya dilate mitokondri bulunur. Onkositik neoplazilerde de berrak hücreli değişiklikler belirgin olarak izlenebilir (93, 84).

### 2.3.3.3.MEDÜLLER KARSİNOM

#### 2.3.3.3.1.Medüller Karsinom

Medüller karsinom, tiroidin C hücreleri veya parafoliküler hücrelerinden kaynaklanan malign nöroendokrin tümördür (63).

## **Epidemiyoloji ve Etyoloji:**

Tiroid tümörlerinin % 5-10' unu medüller karsinom oluşturur. Bu tümörlerin %25'inden fazlası kalıtsal olup RET protoonkogeninde germline mutasyon fonksiyonunda artış vardır ve otozomal dominant geçiş gösterir (63). Medüller karsinom hücreleri teşhis ve postoperatif takipte önemli olan kalsitonin sekrete eder.

Medüller karsinomun 2 formu vardır.

**A-Sporadik form:** Medüller karsinom olgularının %80'nini oluşturur. Genellikle soliter olup ortalama 45 yaş grubunda erişkinleri etkiler (6).

**B-Ailesel form:** Sıklıkla multifokal ve bilateral olan bu tümörler ortalama 35 yaş gibi genç yaş grubunda görülür (4). Hatta çocuklarda bile görülebilir (6). Rezidüel glandda daima C hücre hiperplazisi vardır (6). MEN 2A ilişkili tümörler geç adolesan ya da genç yetişkinlerde görülürken, MEN 2B'li hastalarda bulunan tümörler bebeklik ya da erken çocuklukta saptanır (63).

## **Morfoloji**

Medüller tiroid karsinomu, C hücrelerinden en zengin olan tiroid loblarının 1/3 orta kısımlarında lokalize olup kapsüllü değildir. Tümörün en büyük çapı 1 cm ve altında ise tümör "medüller mikrokarsinom" olarak adlandırılır. Ailesel tümörler multipl ve bilateral iken, sporadik tümörler tipik olarak tek taraflıdır. Tanı anında %20 hastada uzak metastaz vardır. Medüller karsinom özellikle servikal lenf nodlarına erken metastaz yapma eğilimindedir. Hematojen olarak en sık karaciğer, akciğer ve kemiklere nadiren beyine metastaz yapar (63).

## **Histopatolojik bulgular**

Değişen miktarlarda fibrovasküler stroma ile ayrılan poligonal, yuvarlak ya da iğsi hücrelerden oluşan tabakalar, yuvalar veya trabeküller karakteristik histopatolojik özelliğidir (63). Çoğu olguda çevre stromada Kongo Red ya da Kristal Viyole pozitif amiloid birikimleri bulunur. C hücre hiperplazisi odakları familial olgularda sıktır (94). Tümör hücreleri plazmositoid, iğsi hücreli, onkositik, skuamoid ya da bizar özellikler

gösterebilir (6). Tümör hücreleri yuvarlak-oval, kaba kromatinli nükleustan oluşur. Onkositik alt tip dışında nükleol belirgin değildir. Nekroz ve hemoraji sık değildir. Mitotik figürler genellikle azdır (63). İmmünohistokimyasal olarak medüller karsinom Kalsitonin, CEA, Kromogranin A, Sinaptofizin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı keratinler ile pozitif boyanma gösterir (63). Tiroglobulin negatiftir (6). Ki-67 indeksi genellikle düşüktür. Galektin-3 ve progesteron reseptörü pozitif olup, östrojen reseptörü negatiftir. Medüller karsinom hücreleri bcl-2 ve c-myc de eksprese ederken, Bax ya da TP53 eksprese etmezler (6).

### **2.3.3.3.2. Medüller Tiroid Karsinom Varyantları**

#### **Medüller Tiroid Karsinomunda Mikroskopik Varyantlar**

- Papiller/psödopapiller
- Glandüler (tubuler-foliküler)
- Dev hücreli
- İğsi hücreli
- Paragangliomaya benzer
- Onkositik hücreli/Berrak hücreli
- Anjiosarkomaya benzer
- Skvamöz hücreli
- Melanin yapan

#### **Prognoz**

Medüller karsinomun primer tedavisi cerrahi olup total tiroidektomi ve servikal lenfadenektomi yapılır. (6). İleri yaş, erkek cinsiyet ve lokal tümör invazyon yaygınlığı sağ kalımın azalması ile ilişkili olup sporadik mikromedüller karsinomlu hastalar için 10 yıllık sağ kalım oranının, 1 cm'den büyük tümörlü hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (63). İyi prognostik faktörler genç yaş, kadın cinsiyet, ailesel olması, tümör boyutu ve tümörün tiroid bezinde sınırlı olmasıdır (6).

#### 2.3.3.4.MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN FOLİKÜLER TÜMÖR

Minimal invaziv foliküler karsinomların foliküler adenomlardan veya nodüler guatrden ayırımı invazyona ait özellikler net değise çok güç olabilir. Özellikle de kapsülün invazyonu tam değilse ya da kapsül sadece iç yüzünden infiltre edilmiş ise gözlemciler arası değişkenlik çok yüksek düzeylerde olabilmektedir (6). Bu durum için bir grup patolog şu terminolojiyi önermiştir:

- Eğer tümör aşıkâr kapsüler invazyon gösteriyorsa: Foliküler karsinom
- Eğer tümör şüpheli kapsüler invazyon gösteriyorsa ve papiller karsinoma benzer nükleer özellikler yoksa: Malign potansiyeli belli olmayan foliküler tümör (follicular tumor of unknown malignant potential-FT-UMP)
- Eğer tümör şüpheli nükleer değişiklikler gösteriyorsa ve kapsüler invazyon şüpheli ise ya da invazyon yoksa: Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör (Well differentiated tumor of unknown malignant potential-WDT-UMP)
- Eğer tümör şüpheli nükleer değişiklikler gösteriyorsa ve aşıkâr kapsül invazyonu varsa: Sınıflanamayan iyi diferansiye karsinom (Well differentiated carcinoma-not otherwise specified) (95).

Ancak bu terimler asla üzerinde yeterince çalışılmamış bir tümörün raporlanması için kullanılmamalıdır (96).

Belirgin kapsüler ya da vasküler invazyon gösteren foliküler tümörlerin küçük bir kısmında, az sayıda hücre nükleusunda papiller karsinoma ait özellikler görülebilir. Foliküler karsinomların foliküler varyant papiller karsinomlardan ayırımı çok güç olabilir. Bu durumda, klinik olarak ayırım yapılması çok önemli değildir çünkü tedaviler benzerdir ve invazyonun yaygınlığına bağlıdır (96, 97).

Foliküler varyant papiller karsinom tanısı için önerilen kriterler ise şöyledir:

1. Yuvarlaktan ziyade oval nükleuslar
2. Nükleuslarda kalabalıklaşma ve foliküllerde polarite kaybı
3. Tüm lezyonda şeffaf ya da soluk nükleuslar veya belirgin çentikler
4. Psammom cisimlerinin varlığı.

Eğer bu kriterlerden biri eksik ise lezyon abortif papillalar, uzun ve düzensiz şekilli nükleuslar, koyu boyanan kolloid, nadir psödoinklüzion varlığı ve folikül lümeninde multinükleer dev hücre açısından detaylı şekilde araştırılmalıdır (98).

### **2.3.3.5.İNDİFFERANSİYE (ANAPLASTİK) TİROİD KARSİNOMU**

#### **2.3.3.5.1.İndifferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu**

Histolojik olarak kısmen ya da tamamen indifferansiye hücrelerden meydana gelen agresif malign tümörlerdir (63).

#### **Epidemiyoloji ve Etyoloji**

Bütün tiroid karsinomlarının %5' den daha azını oluşturur. Yaşlılarda ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. %90'nın üzerinde mortalite oranına sahiptir. Sağkalım tanıdan sonra ortalama 6 ay kadardır (63).

#### **Makroskopi**

Makroskopik olarak tümörler büyük, etsi görünümde ve beyaz renklidir. Sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içerir. Birçok örnekte tümör çevre yumuşak dokuya invazyon yapmıştır ve çoğu alanda gland parankiminin yerini almıştır ve tipik olarak infiltratiftir(63). Bütün indifferansiye karsinomlar evre 4 tümörler olarak kabul edilir (63).

#### **Histopatolojik bulgular**

Büyük çoğunluğu iğsi hücreler, tek ya da çok sayıda bizar nükleuslu pleomorfik dev hücreler ve epitelooid hücrelerden oluşur. Mitotik figürler siktir. Olguların %20-30'unda epitelooid alanlar vardır. Skuamoid özellikler içerir ve vasküler lümeni oblitere eden vasküler duvar infiltrasyonu mevcuttur (63).



Tipik olarak indifferansiye karsinomlar TP53 ile güçlü pozitiftir. Epitelyal belirteçler arasında sitokeratinler (%40–100) en sık eksprese edilen belirteçtir. TTF–1 nadiren eksprese edilir iken Tiroglobulin hemen hemen her zaman negatiftir (63).

### **2.3.3.5.2.İndifferansiye tiroid karsinomunun Varyantları**

#### **İndifferansiye tiroid karsinomunun Mikroskopik Varyantları (63).**

Osteoklastik

Karsinosarkom

Pausisellüler

Lenfoepitelyoma benzeri

#### **Prognoz**

Beş yıllık sağ kalım oranı % 0–14 ve ortalama sağ kalım 2,5–6 ay olup son derece agresif malign bir neoplazidir. Prognostik faktörler hastalığın yayılımı ile ilişkilidir. Cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi ile yaşam süresi uzayabilir (63).

## **2.4.TİROİD KARSİNOMLARINDA EVRELEME**

### **TİROİD KARSİNOMLARINDA EVRELEME (TNM)**

#### **Primer Tümör (T)**

T<sub>x</sub> Primer tümör değerlendirilememiş.

T<sub>0</sub> Primer tümöre ait bulgu yok.

T<sub>1</sub> Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı.

T<sub>2</sub> Tümörün en büyük boyutu 2 cm den büyük; 4 cm'den küçük ve tiroide sınırlı.

T<sub>3</sub> Tümörün en büyük boyutu 4 cm den büyük ve tiroide sınırlı veya

Tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroid dışı yayılım var (örneğin sternotiroid kas veya tiroid çevresi yumuşak doku).

T<sub>4a</sub> Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş.

T4b Tümör prevertebral fasya veya karotik arter veya mediastinal damarları invaze etmiş.

\*Multifokal tümörlerde çapı en büyük olan değerlendirmeye alınır.

\*Tüm Anaplastik karsinomlar Evre T4 dür.

T4a: İntratiroidal-Cerrahi yapılabilir.

T4b: Ekstratiroidal-cerrahi yapılamaz

### **Bölgesel Lenf Bezi (N)**

Nx Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilememiş.

N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

N1 Bölgesel lenf bezi metastazı var.

N1a Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/ Delphian lenf bezi metastazı var.

N1b Unilateral veya bilateral servikal veya superior mediastinal lenf bezi metastazı var.

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

MX Uzak metastaz değerlendirilememiş.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var (1).

## **EVRELEME**

### **Papiller ve Folliküler Karsinomlar için evreleme**

#### **45 Yaş altındakiler için**

**Evre 1** Herhangi bir T, N, M0

**Evre 2** Herhangi bir T, N, M1

#### **45 Yaş ve üzeri için**

**Evre I** T1, N0, M0

**Evre II** T2, N0, M0

**Evre III** T3, N0, M0

T1, N1a, M0

T2, N1a, M0

T3, N1a, M0

**Evre IVA** T4a, N0, M0

T4a, N1a, M0

T1, N1b, M0

T2, N1b, M0

T3, N1b, M0

T4a, N1b, M0

**Evre IVB** T4b, Herhangi bir N, M0

**Evre IVC** Herhangi T, Herhangi N, M1 (1)

### **Medüller Karsinom için evreleme**

**Evre I** T1, N0, M0

**Evre II** T2, N0, M0

**Evre III** T3, N0, M0

T1, N1a, M0

T2, N1a, M0

T3, N1a, M0

**Evre IVA** T4a, N0, M0

T4a, N1a,b M0

T1, N1b, M0

T3, N1b, M0

**Evre IVB** T4b, Herhangi N, M0

**EvreIVC** Herhangi T ve N, M1 (1)

## **2.5.TİROİD KARSİNOMLARININ TANISINDA İMÜNİSTOKİMYANIN YERİ**

Tiroid karsinomlarının tanısında, hematoksilen eozin kesitlerin incelenmesi altın standarttır. Foliküler epitel kaynaklı iyi diferansiyeli tümörlerin tanısı zaman zaman patologlar için önemli bir problem olabilmektedir. Malign potansiyeli bilinmeyen tümörler gibi tanıların prognozları ile ilgili açık bir bilgi olmadığından kliniğe kesin bir tanı verilememektedir. Bu problemlerin ortadan kaldırılabilmesi için çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Tiroidin lezyonları en sık epitelyal olduğu için keratin grubu primer antikorlar; CK7 (sitokeratin), CK20, CK19, HMWK (yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin), TTF-1 (thyroid transcription factor; tiroid epiteli ve alveol epitelinin belirleyicileri) sıkça kullanılır. Ayrıca S-100, EMA (epitelyal membran antijeni), CEA (karsinoembriyonik antijen), CA-125, HER2/neu, HBME-1, Galectin-3, CD15 (Leu-M1), CD57 (Leu-7), alfa-1 kimotripsin, ICAM-1, insülin-like growth faktör, promyelositik lösemi proteini, seruplazmin, östrojen reseptörleri, proliferasyon markerlarından Ki-67 ile araştırmaları devam eden p53, E-cadherin, onkogen ürünlerinden p21, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27, bcl-2, kalsitonin ve kromogranin tiroid lezyonları için araştırılan ve uygulanan immunohistokimyasal belirleyicilerdir (71).

**Sitokeratin 19 (CK19);** 40 kDa ağırlığında myofibril organizasyonunda rol oynayan en küçük sitokeratindir. Tümöral olmayan tiroid follikül epitelinin boyarken folliküller ve papiller tiroid karsinomlarını da boyar. Ancak papiller karsinom epitel hücrelerinde sitoplazma ve zar çok daha kuvvetli boyanmaktadır, folliküler karsinomlarda daha zayıf boyandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (99, 71, 100, 101). Kolanjiyel karsinomların hepatoselüler karsinomlardan ayırt edilmesinde ve diğer pek çok epitelyal ve mezenchimal tümörün ayırıcı tanısında önem kazanır. CK19 safra duktuslarında, kıl foliküllerinde ve skuamöz epitelin bazal tabakasında pozitif olduğundan bu yapıları içeren normal dokular kontrol olarak kullanılabilirler.

**HBME-1 (Hector Battifora mezotel antikor);** Hücre yüzeyine yapışmış olan, hücre adezyonunda ve sinyalizasyonunda rolü olduğu düşünülen 40 kDa olan glikoprotein olup mezotel hücrelerinin yüzey antijenlerine yönelik monoklonal bir antikorudur. Fosfatidil inozitole hücre yüzeyine bağlıdır. Follikül epitelinden kaynaklanan malign tümörler için en spesifik markerdir (% 96) (102, 103). Papiller karsinomlarda her zaman güvenli pozitif sonuç verir. Buna karşın HBME-1'in duyarlılığının o kadar da yüksek olmadığı ve benign lezyonlarda da pozitiflik gösterebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (104). Papiller karsinomlarda yaygın sitoplazma zarında çizgisel ve saçaklı boyanma izlenir (71). Mezotelyal neoplazilerde, normal trakeal epitelde, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomlarında da pozitif boyanma göstermektedir (105).

**Galektin-3;**  $\beta$ -galaktozidaz bağlayan lektinler ailesinin bir üyesidir ve hücre büyümesi, hücre adhezyonu, hücrenin tanınması, diferansiyasyonu, tümör progresyonu ve apoptozda rol oynar (106, 107). Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler alandaki galectin-3 hücreler arası hücre matris ilişkisinde görev alır. İntrasellüler olan ise nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda görev aldığı bildirilmektedir (108). Birçok çalışmada Galectin-3 ekspresyonu malignite özelliği ile alakalı olduğu belirtilmiş olup, tiroid karsinomlarında Galectin-3 ekspresyonu saptanmıştır (44). Tiroide malign lezyonlarda sensitivite % 99, spesivitesi % 98' dir (109). Tiroid karsinomlarında, baş-boyun, kolon, karaciğer kanserlerinde ve paratiroid karsinomunda pozitif boyanma bildirilmekte olup, doku içinde endotel hücrelerini ve periferik siniri pozitif boyar (110).

**CD56;** Ig-süper ailesine üye olup nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) olarak da bilinir (111, 112). Normalde NK hücreleri, aktive T hücreleri, büyük granüler lenfositler, spesifik endokrin dokular ve beyin dokusunda eksprese edilir. CD56' nın hücre motilitesinin regülasyonunda da etkili olduğu bildirilmektedir. Kanser hastalarındaki tümör progresyonunda, azalmış CD56 ekspresyonunun etkisi olabileceği iddia edilmektedir (112). Kolon kanseri, pankreas kanseri ve astrositomalarda CD56 kaybı kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur (112). CD56' nın ekspresyonunu tiroid dokusunda araştıran bir çalışmada folliküler epitelde hücre membranlarında CD56 ekspresyonu gözlenmiştir (113). Hiperaktif tiroid dokusunda ekspresyonun daha kuvvetli olduğu ancak kolloidal guatrda daha zayıf olduğu saptanmıştır. PTK tanısı almış bir vakada ise CD56 ekspresyonunun ya hiç olmadığı ya da zayıf ve irregüler özellikte olduğu vurgulanmıştır. Literatürde CD56' nın tiroid tümörlerinde ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (111, 112, 113, 114). CD56' nın PTK' da eksprese olmadığı, ancak normal tiroisitler, benign veya malign folliküler lezyonlarda eksprese olduğu bildirilmektedir (111). PTK' nın tiroidin diğer folliküler patolojilerinden ayırımında CD56' nın duyarlılık ve seçiciliğinin % 100 olduğu iddia edilmektedir.

**Fibronektin-1;** Fibronektin-1 insan organlarında yaygın olarak bulunan çok fonksiyonlu bir glikoprotein olup hücre dışı matrikste ve plazmada bulunur. Endotelial hücreler, epitel hücreleri, makrofajlar ve bazı kanser hücreleri tarafından üretilir (115, 116, 117). Fibronektin-1 tümör hücrelerinin adezyonu, migrasyonu, onkojenik

transformasyonu, invazyonu ve metastazında rol almaktadır(117). Fibronektin-1'in hepatosellular karsinomda, tranzisyonel hücreli karsinomda ve gastrik adenokarsinomda rol aldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (117).

**Claudin-1;** Transmembran ve sitoplazmik lokalizasyonda yer alan sıkı bağlantı integral membran proteinleridir. Tümöral hücrelerin invazyon ve metastatik potansiyellerinde rol almaktadır. Tiroid'de tiroglobulin ve tiroid hormon taşınmasında rol almaktadır (118).Endometrial, papillar renal hücreli, kolon, pankreas, meme ve servikal kanserde rol aldığı gösterilmiştir (118, 119, 120). Yapılan çalışmalarda Claudin-1'in PTK'da rol aldığı gösterilmiştir (121).

**Ki-67;** Hücre döngüsünün G0 ve erken G1 evreleri dışında tüm evrelerde eksprese edilebildiğinden dolayı bu nükleer antijene karşı monoklonal antikolar kullanarak çoğalma halinde olan hücreler tespit edilebilmektedir (123). Prognozla ilişkili yapılan araştırmalarda normal tiroiditlerde Ki-67 yüzdesi % 0,83 iken, adenomatöz hiperplazilerde %1, folliküler adenomlarda %1-2, papiller karsinomlarda en düşük %2 ve en yüksek %16, minimal invazyonlu folliküler karsinomda %3 gibi değerler saptanmıştır (71).

**Kalsitonin;** Meduller karsinomlarda % 95 oranında kalsitonin ekspresyonu izlenmektedir (124).

**TTF-1:** Tiroid ve akciğer dokusunu gelişimi için gerekli nükleer transkripsiyon faktörüdür. Bu DNA-bağlayan protein ilk önce timositler ve daha sonra pnömositlerde identifiye edilmiştir. Anaplastik karsinom haricindeki tüm tiroid karsinomlarında, özellikle de meduller karsinomu, akciğer adenokarsinomu ve küçük hücreli nöroendokrin tip akciğer karsinomunu belirlemek için kullanılmıştır (6). Bazı çalışmalarda larinksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarında TTF-1 ekspresyonunun ise tartışmalı olduğu belirtilmektedir. (125). Ayrıca beyinde diensefalon yapısında özellikle nörohipofiz gelişiminde saptanmıştır (126).

**Laminin;** Lenfositik tiroiditlerde bazal membranı belirlemek üzere kullanılır (71).

**Pankeratin;** Lenfositik tiroiditlerde bazı çalışmalarda kullanılan bir marker olup, rejenere tiroid follikül epitelini, lümene dökülmüş olan tiroositleri lümendeki histiyositlerden ayırmak ve rejenerasyonu kanıtlamak için yararlanılabilir (71).

**Bcl-2;** Apoptozisi engelleyen gendir. Aşırı ekspresyonu, hücre büyümesini hızlandırır. Temel olarak folliküler lenfoma tanısında kullanılan bir belirleyicidir. İntestinal sistem, prostat, tiroid hücrelerinde ekspresyonu normal olarak izlenir. Tiroid tümörlerinde differansiasyon azaldıkça ekspresyonun azaldığı görülmüştür (127).

**CD44v6:** CD44, 11. kromozom kısa kolu üzerinde kodlanan bir hücre membran glikoproteinidir. Sellüler etkileşimde, lenfosit aktivasyonunda, tümör büyümesinde rol alır. Standart (s) ve variant (v) formları vardır. CD44v6 'nın muhtemel kanser hücrelerinin vasküler endotele ve bazal membrana yapışarak kanser hücrelerinin hareket etme yeteneklerini arttırarak, tümör progresyonu ve metastazdan sorumlu tutulmuştur. Gastrik, kolorektal, larenks, akciğer kanserinde eksprese edilir. Tiroidde benign ve malign tümörleri ayırmakta kullanılabileceği belirtilmiştir (128).

**CD15:** Glikoprotein yapısındadırlar. Papiller karsinomda yaygın, folliküler adenomda fokal boyanma görüldüğü saptanmıştır (129, 130).

**P63:** Kromozom 3q27 üzerinde olup P53 tümör supressor gen ailesindedir (131). Normal gelişme için esansiyeldir (132). Tümör supressör gen olarak rolü kesin olarak bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalar p63'ün, cilt ve mukozal yüzeylerdeki skuamöz epitelin bazal tabakasında, meme ve prostat myoepitelyal hücrelerinde, mesane transizyonel epitelinde bulunduğu gösterilmiştir (132,133, 134, 135). Bununla birlikte plasenta sitotrofoblastlarda, solunum sisteminin psödostrafiye epitelinde, bronş myoepitelyal hücrelerinde de ekspresyonuna rastlanılmıştır (136). p63 bazal tabaka differansiasyonu için gerekli olduğu belirtilmektedir (131). Tiroide yapılan çalışmalarda p63'ün papiller tiroid karsinomlarında fokal pozitiflik olduğu, papiller karsinom olmayan folliküler lezyonlarda ise negatif olduğu belirtilmiştir (137).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI**

2006 ile 2015 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesi patoloji laboratuvarı arşivleri taranarak klasik tip papiller tiroid karsinomu tanısı alan 46 adet olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

#### **3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME**

Her vakanın tiroidektomi materyallerine ait H-E boyalı kesitleri 2004 yılına ait DSÖ tiroid tümörleri histolojik sınıflamasına uygun olarak tekrar değerlendirilmiş ve tanı verilmiştir. Tümör alanı ve normal tiroid alanı içeren parafin blok immünohistokimyasal çalışma yapılmak üzere seçilmiştir.

#### **3.3. İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME**

##### **Kullanılan Antikorların Özellikleri**

Çalışmada kullanılan her bir antikor için antikorların kullanım kılavuzlarında yer alan ve literatürde bildirilen dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri göz önüne alınarak uygun pozitif kontroller eşliğinde optimizasyon amacı ile denemeler yapılmış ve optimal dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri belirlenmiştir. Kullanılan antikorların klon isimleri, dilüsyonları ve firma isimleri tablo 3'de belirtilmiştir.



Tablo 3: Çalışmada Kullanılan Antikorların isimleri, Klonları, Dilüsyon ve Ticari Kaynakları

ANTİKOR	KLON	DİLÜSYON	TİCARİ KAYNAK
CK19	A53-B/A2.26	0.28 µg/ml	Ventana
Galektin-3	9C4	0.10 µg/ml	Ventana
HBME-1	HBME-1	2.69 µg/ml	Ventana
CD56	MRQ-42	0.19 µg/ml	Ventana
Claudin-1	RB-9209-R7	1/10-1/100	Thermo
Fibronectin-1	AP10205	1/25-1/100	Genova

### İmmünohistokimyasal Boyama

Endojen biotin aktivitesinin bloke edilmesi için Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak, uygun pozitif kontroller eşliğinde Galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, Claudin-1 ve Fibronectin-1 antikorlarının boyamaları Ventana Benchmark XT immünohistokimya otomatik boyama makinesi ile yapılmıştır.

### 3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirilme

#### İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Özellikleri

CK19 için sitoplazmik, Galektin-3 için nükleer ve sitoplazmik, HBME-1 için membranöz, CD56 için membranöz, Claudin-1 için membranöz, fibronectin-1 için sitoplazmik ve stromal boyanmalar pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir.

#### İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Skorları

Her antikor ile elde edilen boyanma yaygınlığı öncelikle % cinsinden belirlenmiştir. Buna göre %10' un altında boyanma izlenen olgular negatif, %10 ve üstü boyanma izlenen olgular ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

Tiroid patoloji materyallerinde antikorların test performansları duyarlılık, seçicilik, doğruluk, pozitif tahmini ve negatif tahmini değerler kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca her bir antikorun test performansı PTK' nın saptanması bakımından ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS for Windows Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programı kullanılmıştır. Benign ve malign lezyonlarda yaş, cinsiyet, lenf nodu metastazı varlığı, kapsül invazyonu, tümör çapı, multifokalite, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon gibi parametreler Pearson' s chi-squared testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

Çalışmaya papiller tiroid karsinomu tanısı almış 46 adet tiroidektomi materyali dahil edildi. Olguların bu çalışmada kullanılacak olan parametrelere göre dağılımları aşağıda belirtilmiştir.

## CİNSİYET

Bu çalışmada vakaların cinsiyetlere göre dağılımında 37'si (% 81) kadın, 9'u (% 19) erkek hastadan alınan toplam 46 adet tiroidektomi materyali kullanılmıştır.

Tablo 4: Olgular arası cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	Yüzde
Erkek	9	% 19
Kadın	37	% 81
Total	46	% 100

## YAŞ

Hastaların en genç olanı 12, en yaşlı olanı 68 yaşında idi. Ortalama yaş 41,65 olarak tespit edildi.

Tablo 5: Olgular arası yaş dağılımı ve ortalaması

Cinsiyet	En düşük yaş	En yüksek yaş	Yaş ortalaması
Erkek	12	68	43
Kadın	19	63	39,64
Total	12	68	41,65

## TÜMÖR ÇAPI

Hastaların tümör çapları 2 cm'den küçük olan ve 2 cm'den eşit büyük olan şeklinde araştırıldı. Ortalama nodül büyüklüğü 2,29 cm olarak tespit edildi.

Tablo 6: Olgular arası tümör çapları ilişkisi

	2 cm'den küçük Vaka sayısı	2 cm'den eşit büyük Vaka sayısı
Erkek	4	5
Bayan	15	22
Toplam yüzde oranı	% 41	% 59

## LENF NODU METASTAZI VARLIğI

Lenf nodu metastaz varlığı ve yokluğuna göre olgular sınıflandırıldı.

Tablo 7: Olgular arası lenf nodu metastaz varlığı

	Lenf nodu metastaz varlığı	Lenf nodu metastaz yokluğu
Erkek	2	7
Bayan	7	30
Toplam yüzde oranı	% 19	%81

## KAPSÜL İNVAZYONU

Kapsül invazyonu varlığı ve yokluğuna göre olgular sınıflandırıldı

Tablo 8: Olgular arası kapsül invazyon varlığı

	Kapsül invazyonu varlığı	Kapsül invazyonu yokluğu
Erkek	1	8
Bayan	2	35
Toplam Yüzde oranı	% 6	% 94

## LENFOVASKÜLER İNVAZYON

Lenfovasküler invazyon varlığı ve yokluğuna göre olgular sınıflandırıldı.

Tablo 9: Olgular arası lenfovasküler invazyon varlığı

	lenfovasküler invazyon varlığı	lenfovasküler invazyon yokluğu
Erkek	4	5
Bayan	13	24
Yüzde oranı	% 36	% 64

## MULTİFOKALİTE

Vakalar multifokal ve unifokal durumlarına göre sınıflandırıldı

Tablo 10: Olgular arası multifokalite durumu

	unifokal	multifokal
Erkek	6	3
Bayan	29	8
Yüzde oranı	% 76	% 24

## LOKALİZASYON

Vakalarda tümör odağının bulunduğu loblara göre sınıflandırıldı.

Tablo 11: Olgular arası tümör odağı lokalizasyon durumu

	Sağ lob	Sol lob	Sağ ve sol lob	Sağ lob ve istmus	Sol lob ve istmus	istmus
Erkek	6	3	0	0	0	0
Bayan	15	13	5	1	1	2
Yüzde oranı	% 46	% 35	% 11	% 2	% 2	% 4

## CERRAHİ SINIR TUTULUMU

Seçilen vakarın hepsinde cerrahi sınırlar temiz olarak belirlendi

## UZAK METASTAZ

Vakalarda uzak metastaz varlığı saptanmadı.

## SURVEY

01.10.2015 tarihi itibarı ile yaşayan ve hayatını kaybeden vakalar belirlendi.

Tablo 12: Olgular arası survey durumu

	01.10.2015 tarihi itibarı ile hayatını kaybedenler	01.10.2015 tarihi itibarı ile yaşayanlar
Erkek	1	8
Bayan	1	36
Yüzde oranı	% 4	% 96

Tablo 13: Çalışmamızda seçtiğimiz PTK tanılı tiroidektomi vakalarının klinik özellikleri:

SIRA	BİYOPSİ NO	CİNSİYET		YAŞ		TÜMÖR ÇAPI		LENF NODU METASAZI		KAPSÜL İNVAZYONU	
		ERKEK	KADIN	<45	>45	<2 cm	>2 cm	VAR	YOK	VAR	YOK
1	3119-14	ERKEK		43			7		*		*
2	2697-14	ERKEK			49		1,7		*		*
3	4076-15		KADIN		62	1,3			*		*
4	2248-14		KADIN	40			2,5		*		*
5	1733-14		KADIN		41	1,2			*		*
6	1355-14		KADIN	45			2		*		*
7	3690-14	ERKEK		36		1,2			*	*	*
8	3074-15		KADIN		63	1,2			*		*
9	3822-12		KADIN	19		1,5		4		*	*
10	3738-12		KADIN	29		1,5		4		*	*
11	1120-15		KADIN		49		3		*		*
12	1642-12		KADIN	33		1,1		2			*
13	2130-11		KADIN		53		2		*		*
14	1699-11		KADIN	23			2,2		*		*
15	1178-11		KADIN	30		1,2			*		*
16	3070-10		KADIN	40		1			*		*
17	333-10		KADIN	36			3		*		*
18	3304-9		KADIN	23			5,5	4			*
19	2814-8		KADIN		47		3		*		*
20	2420-8		KADIN	42			3		*		*
21	844-8		KADIN	36		1			*		*
22	150-7	ERKEK			56		3,5		*		*
23	2646-6		KADIN	28			2	5			*
24	2497-6	ERKEK		31			4		*		*
25	1882-6	ERKEK		25		1		10			*
26	4190-14	ERKEK		12			5		*		*
27	4292-14		KADIN	44		1,5			*		*
28	3615-13		KADIN	32			2		*		*
29	5641-14		KADIN	44			2,7		*		*
30	4141-15		KADIN		57		2,5		*		*
31	2110-13D		KADIN	40			2		*		*
32	11257-14D	ERKEK			67		2		*		*
33	5023-4D		KADIN	43		1,2			*		*
34	21675-13D		KADIN	32			2		*		*
35	23397-13D		KADIN		48	1			*		*
36	24089-13D		KADIN	33		1,5		1			*
37	13177-13D		KADIN	31			3	2			*
38	17451-13D		KADIN		58		2		*		*
39	11679-14D		KADIN	39			3,5		*		*
40	2230-08D		KADIN		49		2		*		*
41	2820-10D		KADIN	40			3		*		*
42	2406-11D		KADIN		55		5,5		*		*
43	1649-11D		KADIN		61		2		*		*
44	4294-11D	ERKEK			68	1,5		1			*
45	712-13		KADIN	43		1			*		*
46	16648		KADIN	41		1,2			*		*

SIRA	BİYOPSİ NO	VASKÜLER İNVAZYON		MULTİFOKALİTE		UZAK METASTAZ		EX TARİHİ	LOKALİZASYON		
		VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK		SAĞ	SOL	İSTMUS
1	3119-14		*		*		*		*		
2	2697-14	*			*		*		*		
3	4076-15	*		*			*		*	*	
4	2248-14	*		*			*		*		
5	1733-14		*		*		*				*
6	1355-14		*		*		*			*	
7	3690-14	*		*			*			*	
8	3074-15		*		*		*			*	
9	3822-12	*			*		*		*		
10	3738-12	*			*		*		*		
11	1120-15		*		*		*		*		
12	1642-12	*			*		*		*		
13	2130-11	*			*		*			*	
14	1699-11		*	*			*		*	*	
15	1178-11	*			*		*		*		
16	3070-10		*		*		*			*	
17	333-10	*			*		*		*		
18	3304-9	*		*			*			*	*
19	2814-8		*		*		*	25.05.2013	*		
20	2420-8		*		*		*			*	
21	844-8		*		*		*			*	
22	150-7		*		*		*		*		
23	2646-6	*			*		*		*		
24	2497-6		*		*		*		*		
25	1882-6	*		*			*			*	
26	4190-14		*		*		*		*		
27	4292-14	*		*			*			*	
28	3615-13		*		*		*			*	
29	5641-14	*			*		*				*
30	4141-15		*	*			*		*	*	
31	2110-13D		*		*		*			*	
32	11257-14D	*		*			*		*		
33	5023-4D		*		*		*		*		
34	21675-13D		*		*		*		*		
35	23397-13D		*		*		*		*		
36	24089-13D		*		*		*		*		
37	13177-13D		*		*		*		*		
38	17451-13D		*	*			*		*		*
39	11679-14D		*		*		*			*	
40	2230-08D		*		*		*			*	
41	2820-10D		*	*			*		*	*	
42	2406-11D	*			*		*		*		
43	1649-11D		*		*		*			*	
44	4294-11D		*		*		*	27.02.2012		*	
45	712-13		*		*		*			*	
46	16648		*		*		*		*	*	



Olguların bu çalışmada kullanılacak olan parametrelere göre Pearson' s chi-squared test analizleri belirlendi.

Tablo 14: Olguların cinsiyet-yaş parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

		YAŞ		TOTAL
		<45	>=45	
CİNSİYET	ERKEK	5	4	9
	BAYAN	25	12	37
TOTAL		30	16	46

p=0,475 (p>0,05)

Tablo 15: Olguların cinsiyet-tümör çapı parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

		TÜMÖR ÇAPI		TOTAL
		<2 CM	>=2CM	
CİNSİYET	ERKEK	4	5	9
	BAYAN	14	22	37
TOTAL		19	27	46

p=0,559 (p>0,05)

Tablo 16: Olguların yaş-tümör çapı parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

	YAŞ	TÜMÖR ÇAPI		TOTAL
		<2 CM	>=2CM	
	<45	13	17	30
	>=45	6	10	16
TOTAL		19	27	46

p=0,475 (p>0,05)

Tablo 17: Olguların cinsiyet-multifokalite parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

		MULTİFOKAİTE		TOTAL
		VAR	YOK	
CİNSİYET	ERKEK	3	6	9
	BAYAN	8	29	37
TOTAL		11	35	46

p=0,365 (p>0,05)

Tablo 18: Olguların tümör çapı-lenf nodu metastazı parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

		LENF NODU METASTAZI		TOTAL
		VAR	YOK	
TÜMÖR ÇAPI	<2 CM	6	13	19
	>=2CM	3	24	37
TOTAL		9	37	46

p=0,900 (p>0,05)

Tablo 19: Olguların tümör çapı-kapsül invazyonu parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi

		KAPSÜL İNVAZYONU		TOTAL
		VAR	YOK	
TÜMÖR ÇAPI	<2 CM	3	16	19
	>=2CM	0	27	27
TOTAL		3	43	46

p=0,640 (p>0,05)

## 4.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

46 adet olgunun doku kesitleri CK19, galaktin-3, HBME-1, CD56, claudin-1 ve fibronektin-1 belirleyicileri ile immunohistokimyasal olarak çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 20: PTK tanılı tiroidektomi vakalarının immunohistokimyasal boyanma değerlendirmeleri

SIRA	CK19		galaktin-3		HBME-1		CD56		CLAUDİN-1		FİBRONEKTİN-1			
	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N	SİTOPLAZMİK		STROMA	
1	*		*		*			*	*		*		*	
2	*		*		*			*	*		*		*	
3	*		*		*			*	*		*		*	
4	*		*		*			*	*		*		*	
5	*		*		*			*	*		*		*	
6	*		*		*			*	*		*		*	
7	*		*		*		*		*		*		*	
8	*		*		*			*	*		*		*	
9	*		*		*			*	*		*		*	
10	*		*		*		*		*		*		*	
11		*		*	*		*		*			*	*	
12	*		*		*			*	*		*		*	
13	*		*		*		*		*		*		*	
14	*		*		*			*	*		*		*	
15	*		*		*			*	*		*		*	
16	*		*		*			*	*		*		*	
17	*		*		*		*		*		*		*	
18	*		*		*		*		*		*		*	
19	*		*		*			*	*		*		*	
20	*		*		*			*	*		*		*	
21	*		*		*			*	*		*		*	
22	*		*		*			*	*		*		*	
23	*		*		*			*	*		*		*	
24	*			*	*		*		*		*		*	
25	*		*		*		*		*		*		*	
26	*			*	*			*	*			*	*	
27	*		*		*			*	*		*		*	
28	*		*		*			*	*		*		*	
29	*		*		*			*	*		*		*	
30	*		*		*			*	*		*		*	
31	*		*		*			*	*			*	*	
32	*		*		*			*	*		*		*	
33	*		*		*		*		*		*		*	
34	*		*		*			*	*		*		*	
35	*		*		*			*	*		*		*	
36	*		*		*			*	*		*		*	
37	*		*		*			*	*		*		*	
38	*		*		*			*	*		*		*	
39	*			*	*		*		*		*		*	

40	*		*		*			*	*		*		*	
41	*		*		*			*	*		*		*	
42	*		*		*		*	*		*		*		*
43	*		*		*			*	*		*		*	
44	*		*		*			*	*		*		*	
45	*			*	*			*		*	*		*	
46	*		*		*			*	*		*		*	
	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N	P	N
	45	1	41	5	46	0	11	35	45	1	43	3	46	0

Tablo 21: Papiller Tiroid Karsinomlu Olgularda İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=46)

	Pozitif n	Pozitif (Yüzde)	Negatif n	Negatif (Yüzde)
CK 19	45	% 97.8	1	% 2.2
Galektin 3	41	% 89.1	5	% 10.9
HBME-1	46	% 100	0	% 0
CD56	11	% 23.9	35	% 76.1
Claudin-1	45	% 97.8	1	% 2.2
Fibronektin-1 (sitoplazmik)	43	% 93	3	% 7
Fibronektin-1 (stroma)	46	% 100	0	% 0

46 adet papiller tiroid karsinoma olgusunun ve kendilerine ait nonneoplastik tiroid alanlarının ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları ise tablo 15’ te gösterilmiştir. En yüksek tanısal doğruluğun HBME-1 ile elde edildiği dikkati çekmektedir.

Tablo 22: Papiller Tiroid Karsinomlu Olgularda İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	CK19	GALEKTİN-3	HBME-1	CD56	CLAUDİN-1	FİBRONEKTİN-1
DUYARLILIK (%)	97,8	89,1	100	76	97,8	93,4
SEÇİCİLİK (%)	100	100	100	100	100	100
YPO (%)	0	0	0	0	0	0
YNO(%)	2,17	10,8	0	23,9	2,17	6,5
TPTD (%)	100	100	100	100	100	100
TNTD (%)	97,8	90,1	100	80,7	97,8	93,8
DOĞRULUK (%)	98,9	94,5	100	88	98,9	96,7

YPO: Yanlış Pozitif Oran, YNO: Yanlış Negatif Oran, TPTD: Test Pozitif Tahmin Değeri, TNTD: Test Negaif Tahmin Değeri

## 5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına rağmen endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. PTK tiroid follikül hücrelerinden köken alır. Tiroidde malign olguların %90'ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (PTK %80, folliküler karsinoma %10-15) oluşturmaktadır (1,2). Boyun bölgeleri radyasyona maruz kalmış hastalarda en sık görülen malignitedir. 20-50 yaş arasında daha sık görülür. 40 yaş altında ve kadınlarda erkeklere oranla iki ile dört kat daha sıktır. 50 yaş üzerinde bu oran azalır. Kadınlarda daha sık olmasına rağmen, mortalite erkeklerde daha fazladır. 10 yıllık yaşam % 90-95'tir (1).

Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (iiAB) en etkin tanı yöntemidir ve İİAB ile güvenilir şekilde tanı konulur (4,5). Tiroid lezyonlarında kesin tanı ancak tiroidektomi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Tiroid nodüllerinin davranışını belirlemede en etkin yöntem Hematoksilen&Eozin (HE) incelemesidir. Papiller tiroid kanserine özgün nükleer yapılar (nükleer grove, inklüzyon, şeffaflaşma), folliküler kanserlerde de damar ve kapsül invazyonu baskın özellik olarak görülür (1). Ancak bu gibi özelliklerin tanı koymada bazen yetersiz kalması araştırmacıları yeni tanı yöntemlerine yönlendirmektedir. Yeni immunohistokimyasal boyama panelleri daha doğru bir tanıya ulaşılabilmek için araştırılmaktadır. Çalışmamızda CK19, HBME-1, galektin-3, claudin-1, CD56 ve fibronektin-1 immun boyalarının PTK ve normal tiroid alanlarındaki boyanmaları literatür eşliğinde değerlendirildi.

Çalışma grubundaki olgularımızın tanı ve yaş grubu olarak değerlendirdiğimizde en genç hasta 12, en yaşlı hasta 68 yaşındaydı. Yaş ortalaması bayanlarda 39,64 erkeklerde 43 bütün olgularda 41,65 olarak saptandı. Papiller karsinomların en sık görüldüğü yaş grubu 20-50 yaşları arasındadır (48). Papiller karsinom olguları yaş ortalaması literatür bilgileriyle uyumluydu.

Papiller karsinomların kadınlarda 50 yaş, erkeklerde 40 yaş üzerinde görülmesi kötü prognoz kriterleri arasında değerlendirilmektedir (6,138). George Crile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 yaşın altındaki papiller tiroid karsinomlu

hastalarda operasyondan sonraki 15 yıllık takipte rekürrens ve metastaz izlenmediği belirtilmiştir ( 139). Ancak bizim çalışmamızda hastaların postoperatif takipleri yetersiz olduğundan bu anlamda değerlendirme yapılamamıştır.

Tiroidin tüm benign ve malign lezyonları kadınlarda, erkeklere oranla daha sık izlenmektedir. Ancak karsinomlar kadınlarda sık görülse de; kadın olmak iyi prognoz kriteridir (6,140,141). Yapılan bir çok çalışmalarda tiroidin neoplastik lezyonlarında özellikle de papiller karsinomlarda östrojen reseptör pozitifliğinin olduğu gösterilmiştir. Artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptif kullanımının papiller karsinom gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir (77,142,143,144).

Çalışmamızda vakalarının % 81'i kadın, % 19'u erkekti. Papiller Karsinomun sayısal olarak kadınlarda daha fazla görüldüğü saptandı. Bu sonuçlar literatür bilgileri ile paralellik göstermekteydi.

Lezyonların boyutu açısından değerlendirildiğinde literatürde papiller karsinomların birkaç milimetreden başlayıp 5 cm'den daha büyük boyutlara ulaşabileceği bildirilmiştir (145, 146). Tiroid papiller karsinomlarında 1,5 cm den küçük olanlarda prognoz iyi, 5 cm' den büyük olanlarda ise rekürrens sıktır (6,118). Bizim sonuçlarımızda tümörlerin ortalama çapı 2,29 cm'dir. Bu grupta en büyük boyut 7 cm'dir. Sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

CK19'un foliküler ve papiller tiroid kanserlerinde %96.8 oranında, benign tiroid hastalıklarında ise %4.5 pozitiflik gösterdiği bu nedenle malign ve benign tiroid hastalıklarını ayırmada anlamlı bir belirteç olduğu 62 olguluk bir seride gösterilmiştir (147).

Miettinen ve ark tarafından 200 neoplastik ve nonneoplastik tiroid lezyonu üzerinde yapılan araştırmada CK19 ile tüm papiller karsinom olgularında histolojik görünümünden bağımsız olarak diffüz ve kuvvetli pozitiflik, guatr olgularında yalnızca fokal pozitiflik, papiller hiperplazilerde ise sporadik pozitiflik izlenmiştir. Foliküler karsinom olgularının ise yarısında CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik saptandığından CK19'un foliküler ve papiller karsinomları ayırmada güvenilir olmadığı sonucuna

varılmıştır. Bu araştırmada kronik tiroidit olgularında nodüler guatlardan daha yaygın CK19 pozitifliği izlenmiştir. Sonuçta CK19'un papiller karsinomlar ile papiller hiperplazileri ayırmada yararlı olduğu kanısına varmışlardır (148).

Cameron ve ark'ın yaptığı bir çalışmada foliküler paterndeki bir lezyonun CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik göstermesinin foliküler varyant papiller karsinom tanısında yardımcı olacağı, aynı şekilde CK19 negatifse papiller karsinom tanısının zor konulacağı kanısına varılmakla birlikte, foliküler paterndeki diğer lezyonlarda nadiren de olsa CK19 pozitifliği görülebildiğinden esas tanı kriteri olarak tipik nükleer özelliklerin ön planda tutulması önerilmiştir (149).

Bir başka çalışmada CK19'un klasik papiller karsinom olgularında tama yakın diffüz kuvvetli boyanma gösterdiği belirtilmiş ve bu durum, CK19'un özellikle papiller yapının morfolojik bir belirteci olarak öne çıkabileceği şeklinde yorumlanmıştır (7).

Bizim çalışmamızda da 46 adet PTK ve 46 adet nonneoplastik tiroid dokusunda CK19 ile 45 olguda diffüz kuvvetli pozitif boyanma saptanmış bir olguda negatif boyanma saptanmıştır. Miettinen ve ark tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi nontümoral alanda zayıf pozitiflik saptanmıştır.

PTK' da CK19 ekspresyonu %72-%100 olarak bildirilmektedir (10, 11, 12, 100,103, 111,150). NG' de %0-%50 oranında (5,10, 11,100), HT' de %0-%84 oranında (151, 152) CK19 ekspresyonu izlenmektedir. Bizim çalışmamızda % 97,8 oarında pozitiflik saptanmıştır. nonneoplastik benign tiroid lezyonları ve PTK' nın ayırımında duyarlılılığı % 97.8, seçiciliği %100, doğruluğu %98.9 olarak saptanmıştır.

HBME-1 tiroid folikül epitel hücresi kökenli tümörlerde, maligniteye işaret eden bir belirteç olarak ön plana çıkar ancak papiller yönde diferansiyasyona özgü değildir.

Mase ve arkadaşları folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom, meduller ve anaplastik karsinomlarda HBME-1 ekspresyonunu incelemişlerdir. Folliküler karsinom ve papiller karsinomlarda pozitif boyandığı, meduller ve anaplastik karsinomlarda negatif boyandığı saptamışlardır (105).

Casey ve arkadaşlarının, tanı koymada güçlük çekilen papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırmak için yaptıkları çalışmada; galectin-3, CK19 ve HBME-1 immun markerlerini kullanmışlardır. Papiller karsinomlarda, bu üçlü panelin pozitif boyandığını, papiller hiperplazilerde ise; galectin-3 ve CK19' un her ikisinin pozitif boyandığını tespit etmişlerdir. Bu çalışma HBME-1'in, papiller karsinom ve papiller hiperplazilerin ayırmada güçlük çekilen vakalarda faydalı bir marker olduğunu ortaya koymuştur (142).

Kapran ve arkadaşları 40 vaka üzerinde HBME-1 immunreaktivitesini araştırmak için yaptıkları çalışmada 10 tane papiller karsinom vakasının onunda da kuvvetli ve diffüz pozitiflik saptamışlardır (153).

Cheung ve ark. HBME-1'in bir adenom ya da dominant hiperplastik nodülde pozitif olmasının şüphe uyandırıcı olduğunu ve vasküler ya da kapsüler invazyon gibi malignite kriterlerinin aranması gerektiğini belirtmişlerdir (102). Aynı yazarlar bir başka bulgu olarak benign lezyonlarda, özellikle dejenerasyon alanlarında fokal CK19 pozitifliğinin görülebileceğini, bu nedenle diffüz boyanmanın daha anlamlı olduğunu söylemektedirler (102).

Bizim çalışmamızda ise papiller karsinom olguların %100'ü HBME-1 ile pozitif boyanma göstermiştir. Bu nedenle HBME-1 ile pozitif boyanmanın tıpkı CK19 gibi maligniteyi destekleyici bir bulgu olduğu, ancak papiller karsinom için daha güçlü bir kanıt oluşturduğu söylenebilir. Ayrıca bizim çalışmamızda CK19'un diffüz pozitif boyandığı alanlarda HBME-1'inde diffüz pozitif boyanması iki boya arasında PTK açısından anlamlı olduğunu göstermektedir.

Mai ve ark'ın çalışmasında papiller tiroid karsinomunun belirlenmesinde HBME-1 en duyarlı ve özgül belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada %10'undan fazlasında boyanma pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Çalışmalarında %10'un üzerinde ancak %50'nin altında (fokal) boyanma gösteren bazı foliküler adenomların ve kısmen kapsüllü ya da kapsülsüz bazı nodüllerin, papiller karsinomlar ile reaktif tiroid dokusu arasında bir geçiş lezyonunu temsil ettikleri yorumunu yapmışlardır. Yine bu çalışmada foliküler adenom ve karsinomlarda da HBME-1 ile yüksek oranlarda pozitiflik saptanması nedeniyle HBME-1'in papiller tiroid karsinomuna özgü bir belirteç olmadığı



sonucuna varılmıştır. Foliküler patern gösteren ve fokal olarak papiller tiroid karsinomuna benzeyen nükleer değişiklik gösteren lezyonlarda HBME-1'in bu nükleer değişiklik alanlarında pozitif olması, araştırmacılara bu nodüllerin dual diferansiyasyon gösteren nodüller olduklarını düşündürmüştür (154).

Ito ve ark'ın geniş bir serisinde foliküler adenom, foliküler karsinom, adenomatöz guatr ve papiller karsinom olgularında HBME-1 boyanmış, HBME-1'in foliküler karsinomlarda foliküler adenomlara göre, adenomatöz nodüllerin de hem foliküler adenomlar hem de karsinoma göre anlamlı olarak daha düşük oranda pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (155).

Benign nonneoplastik tiroid lezyonlarından NG' de %0-%33.3 (10,100, 151, 12, 103, 155, 105), HT' de %21-%93.3 (151, 11,103) oranında HBME-1 pozitifitesi gözlenmiştir. Normal tiroid dokusunda ise bu antikorun ekspresyonunun gözlenmediği vurgulanmaktadır (100, 151, 11). Bizim çalışmamızda normal tiroid alanlarında negatif boyanma saptanmıştır.

Literatürde doku örneklerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında HBME-1' in duyarlılığı %70.8- %96, seçiciliği %64.3- %98.2 olarak bildirilmektedir (100, 151, 150, 12). Bizim çalışmamızda benign-malign lezyonların ayırımında duyarlılık %100, seçicilik %100, doğruluk %100 olarak bulunmuştur.

Galektin-3 ekspresyonu tiroide cerrahi materyallerde de oldukça sık olarak araştırılmıştır. Galektin-3'ün değerlendirilmesinde görüş birliği sağlanamamış konulardan birisi de hücrenin hangi kompartmanındaki boyanmanın pozitif kabul edileceğidir. Sadece sitoplazmik (156, 152, 103, 110) veya sitoplazmik ve nükleer boyanma (10, 100, 150,157) galektin-3 ekspresyonunun varlığını göstermektedir. Ancak sitoplazmik ve/ veya nükleer boyanma (49, 158,159) yanı sıra membranöz ve/ veya sitoplazmik boyanmalarda galektin-3 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Galektin-3'ün malign tiroisitlerin hemen tamamında sitoplazmada eksprese olduğu bilinmektedir (109). PTK' da sitoplazmik galektin-3' ün diagnostik bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (160).

Galektin-3'ün tümör gelişiminde ve yayılımındaki, dolayısı ile tümörün prognozundaki etkisi ile ilgili olan çalışmalar da mevcuttur. 202 olgu içeren bir çalışmada galektin-3 pozitifliğinin klasik papiller tiroid karsinomu açısından mükemmel bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Ancak galektin-3'ün sık karşılaşılmayan papiller karsinom varyantları söz konusu olduğunda yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada galektin-3 pozitifliğinin lokal ya da metastatik yayılımı ön göremeyeceğini sonucuna varılmıştır (161).

Bizim çalışmamızda da galektin-3 pozitifliğinin lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu gibi parametrelerle ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

PTK' da doku örneklerinde galektin-3 ekspresyonu % 72.6- %100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (100, 150,11, 5). PTK, klasik formda %82- %100 oranında galektin-3 pozitifitesi saptanırken (10, 109, 100, 150, 11, 12), FV-PTK' da galektin-3 pozitifitesi %52- %94.1 aralığında gözlenmektedir (162, 150, 11, 12).

Bizim çalışmamızda olguların 41'inde pozitif boyanma saptanırken beş tanesinde negatif boyanma saptandı. benign-malign lezyonların ayrımında duyarlılık %89.1, seçicilik %100, doğruluk %94.5 olarak bulunmuştur.

Malign ve benign tiroid tümörleri ile yapılan bir diğer çalışmada galektin-3'ün sadece malign tümörlerde pozitif bulunması üzerine tiroid folikül epitel hücrelerinin malign transformasyonunda rol alıyor olabileceği iddia edilmiştir (163). Viacava ve ark. yaptıkları bir çalışmada tiroid adenomlarında hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiogenezi immünohistokimyasal ve genetik bulgularla karşılaştırmışlar, malignite belirteci olarak galektin-3'ü kullanmışlardır. Bu çalışmada galektin-3 adenomlarda negatif bulunmuştur. Bizim serimizde de nonneoplastik alanda negatif boyanma saptanmıştır. Aynı çalışmada MIB-1 proliferasyon indeksi yüksek olan adenom olgularında da galektin-3'ün negatif olması, adenomdan karsinom gelişimi hipotezinin reddedilmesine neden olmuştur (164). 77 olgu içeren bir çalışmada galektin-3'ün tiroide maligniteyi belirlemede duyarlı bir belirteç olduğu ancak Hürthle hücre proliferasyonlarında ve minimal invaziv foliküler karsinom olgularında tanısal problem yaratabileceği belirtilmiştir (165). Galektin-3 ile ilgili çalışmaların çoğunda çıkan sonuçlar birbiriyle çelişmekte, genel kanı olarak galektin-3'ün tanı koymada tek başına

kullanılmaması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu kanıyı destekler niteliktedir.

CD56 son zamanlarda PTK tanısında değerli olduğu bildirilen bir belirleyicidir. Tiroidde follikül epitelinde hücre membranlarında ekspresyonu gözlenmiştir (113). PTK'larda CD56'nın ekspresyonunu İHK ile araştıran çalışmalarda tüm PTK olgularında CD56 ekspresyon kaybı görülmüştür (111). PTK'nın tiroidin diğer folliküler patolojilerinden ayırımında CD56'nın duyarlılık ve seçiciliğinin % 100 olduğu iddia edilmektedir. Benzer şekilde PTK olgularında İHK ve PCR yöntemi ile CD56 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada tüm olgularda CD56 ekspresyon yokluğu veya ekspresyonda azalma olduğu gözlenmiştir (112).

FA ve normal tiroid dokusunda CD56 ekspresyonu izlenmiştir (111, 112). FK'da bir çalışmada CD56 ekspresyonunun korunduğu (111), başka bir çalışmada ise CD56 ekspresyonunun izlenmediği bildirilmiştir (166).

CD56 ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise ABC (Avidin-biotin-peroxidase complex) reaksiyonu ile yapılan CD56 boyamada tiroisit hücre membranının bariz bir şekilde gösterildiği ileri sürülmüştür. Papiller ve folliküler karsinomlarda ise zayıf pozitiflik izlendiği, medullar karsinomlarda ise hiç boyanma izlenmediği belirtilmiştir (66).

Başka bir çalışmada papiller tiroid karsinomu ve diğer folliküler tiroid lezyonları ve neoplazmlarında CD56 çalışılmış ve tüm papiller tiroid karsinomlarında negatif izlenmiştir. CD56 folliküler lezyon ve tümörlerde pozitif izlenmiştir (137). Scarpino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid papiller karsinom vakalarında; CD56 ekspresyonunun lenfanjiogenezi etkilediği ve tümör invazyonunu azalttığını göstermiştir. Bunu da tümör hücreleri tarafından yapılan VEGF-D'yi baskılayarak gerçekleştirmekte olduğu ileri sürülmüştür (112).

Bizim çalışmamızda ise PTK tanılı 46 olgumuzun 35'inde negatiflik saptanırken 11'inde pozitiflik görüldü. Ancak nontümöral alanın hepsinde CD56 ile pozitif boyanma izlendi. Çalışmamızda CD56'nın PTK-nonneoplastik ayırımında duyarlılık

%76, seçicilik %100, doğruluk %88 olarak bulunmuştur. Bu veriler bize PTK ayıcı tanısında CD 56'nın tek başına tam bir İHK bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Tzelepi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iyi diferansiye papiller tiroid karsinomlarında yüksek claudin-1 ekspresyon (26 olgunun 24'ünde) varlığı gösterilirken; dediferansiye tiroid kanserlerinde ve normal tiroid alanlarında düşük ve/veya negatif claudin-1 regülasyonu saptanmıştır (167).

Hucz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada invaziv ve metastatik PTC'lerde güçlü claudin-1 ekspresyonu saptanmıştır (168). Nemeth ve arkadaşlarının yaptığı 27 adet PTC olgulu çalışmada %70 oranında pozitiflik saptanırken; foliküler adenom, foliküler tiroid karsinom ve normal tiroid alanlarında %100 oranında negatiflik saptanmıştır. Aynı çalışmada PTC'nin lenf nodu metastazlarında claudin-1 pozitifliğinin daha güçlü olduğunu gösterdiler (169).

Rasha M ve arkadaşları 13 adet PTC'li ve 16 adet foliküler varyant PTC'li olguda yaptığı bir çalışmada claudin-1 ile %100 boyanma saptanırken 47 adet normal tiroid ve foliküler adenom olgularının 38'inde negatiflik saptanmıştır. Benzer bulgular Hucz, Nemeth ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (170).

Bizim çalışmamızda 46 adet PTK'lı olgunun 45 inde pozitiflik saptanırken nonneoplastik alanda 46 olguda negatiflik saptandı. Çalışmamızda claudin-1 için duyarlılık %97.8, seçicilik %100, doğruluk %98.9 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Manju L Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTC vakalarında fibronektin-1 ile 14 olgunun 12'sinde boyanma saptanırken birlikte çalışılan galektin-3 ve HBME-1 ile %100 spesifite saptanmıştır. Fibronektin-1 ve galektin-3 , Fibronektin-1 ve HBME-1 negatiflikleri benign lezyonlarda %96 spesifite ve %86 sensitiviteye sahiptir (171).

Ying Y Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 53 adet PTC'li olguda Fibronektin-1 ile %96 oranında intraselüler boyanma saptandı. Elde edilen veriler Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki verilerden daha anlamlı idi. Bu

çalışmadaki başka bir bulguda galektin-3 ve Fibronektin-1 birlikteliğinin PTC de %97 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olmasıdır (172).

Bizim çalışmamızda olgularımızın stroması %100 oranında diffuz olarak boyandı. Bir başka değerlendirme parametresi olarak kullandığımız sitoplazmik boyanma da olgularımızın 43 tanesi pozitif boyanırken 3 tanesi negatif boyandı. Fibronektin-1 boyaması için duyarlılık %93.4, seçicilik %100, doğruluk %96.7 olarak bulunmuştur. Bu değerler çalışmamızın literatür bulguları ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tiroid kanserlerinin tanısında antikorlardan hiçbiri %100 duyarlılık ve seçiciliğe sahip olmadığı için sıklıkla bir panel halinde kullanımı önerilmektedir. De Matos ve arkadaşları 170 tiroid tümöründe (139 malign, 31 benign lezyon) galektin-3, CK19 ve HBME-1 ekspresyonunu araştırmışlardır (11). Tiroid kanseri tanısında HBME-1' i en duyarlı ve seçici antikor olarak saptamışlardır. Prasad ve arkadaşları 106 tiroid tümörü (85 karsinoma, 21 adenoma) galektin-3, CK19, CITED-1 ve fibronektin-1 (FN1) pozitivitesini araştırmışlardır (100). Galektin-3, HBME-1 ve FN1' den oluşan bir panelin malignite tanısında %100 duyarlı olabileceğini bildirmektedirler. Park ve arkadaşları 295 tiroid tümörü nde (206 malign, 35 adenoma) galektin-3, HBME-1, CK19, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, siklin D1 ve p27ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (173). Galektin-3' ü en duyarlı ve seçici belirleyici olarak belirtmişlerdir. Galektin-3' ün CK19 veya HBME-1 ile kombine kullanımının tanısal doğruluğu arttırdığını gözlemişlerdir. Cheung ve arkadaşları 232 tiroid nodülünde (157 malign, 35 adenoma, 40 NG) HBME-1, CK19 ve Ret belirleyicilerini çalışmışlardır (102). HBME-1' in malignite tanısında güvenilir bir antikor olduğunu, bu antikorların birlikte kullanımının PTK tanısında etkili olabileceğini belirtmektedirler. Scognamiglio ve arkadaşları 127 tiroid tümörü (49 PTK, 49 adenoma, 29 PTK açısından şüpheli nodül) HBME-1, galektin-3, CK19 ve CITED-1 ekspresyonu açısından değerlendirmişlerdir (150). HBME-1' in en seçici, CK19' un en duyarlı antikor olduğunu saptamışlardır. HBME-1 ile birlikte CK19 kullanımının seçiciliği %100'e çıkarabileceğini yayınlarında vurgulamışlardır. Rossi ve arkadaşları 100 tiroid nodülünde (42 PTK, 17 adenoma, 41 NG) HBME-1, galektin-3, CK19 ve Ret protoonkogenini immünhistokimyasal yöntem ile araştırmışlardır (12). HBME-1' in en duyarlı belirleyici olduğunu, HBME-1 ile birlikte galektin-3 kullanımının doğruluk ve

duyarlılığı arttırdığını gözlemişlerdir. Nasr ve arkadaşları 108 tiroid lezyonunda (51 PTK, 57 benign lezyon) HBME-1, CK19, FN1 ve CITED-1 ekspresyonunu araştırmışlardır (151). HBME-1' in en duyarlı ve seçici belirleyici olduğunu, HBME-1 ve CK19'un birlikte kullanımının duyarlılık ve seçiciliği arttıracakını iddia etmektedirler. Liu ve arkadaşları 177 tiroid lezyonunda (77 malign, 100 benign lezyon) mikroarray yöntemi ile galektin-3, FN1, HBME-1, CK19, CITED-1, PPAR- $\gamma$  ve sodium/iodine symporter (NIS) ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (10). Folliküler lezyonların tansında galektin-3, FN1 ve NIS' in en yüksek doğruluğa sahip olduğunu izlemişlerdir. Bu üç antikorun panel halinde kullanımının benign-malign lezyonların ayrımında %98 doğruluğa sahip olduğunu vurgulamışlardır. Torregrossa ve arkadaşları 200 malign tiroid lezyonunda HBME-1 ve galektin-3 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (159). Galektin-3' ün özellikle enkapsüle FV-PTK' larda HBME-1 ile birlikte kullanımının etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdan elde edilen verilerde tiroid malignitelerinde immun panel kullanımının daha verimli ve uygun olduğu yönündedir. Çalışmamızda en fazla duyarlılık ve doğruluk HBME-1 de tespit edilmiş olup literatür ile uyumludur. Ayrıca panel olarak duyarlılık ve doğruluk dikkate alındığında HBME-1,CK19 ve claudin-1 kombinasyonunun PTK tanısında ön plana çıktığı saptanmıştır. CD56 immun boyasının yapılan çalışmamızda en düşük duyarlılık ve doğruluğa sahip olduğu tespit edilmiştir.

## 6. SONUÇLAR

- 2006 ile 2015 yılları arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile Kahramanmaraş Necip Fazıl Devlet Hastanesi patoloji laboratuvarı arşivleri taranarak klasik tip papiller tiroid karsinomu tanısı alan 46 adet olgu çalışma kapsamına alınmıştır.
- Kontrol grubu olarak her olgunu normal tiroid alanları çalışmaya dahil edilmiştir.
- Endojen biotin aktivitesinin bloke edilmesi için Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak, uygun pozitif kontroller eşliğinde CK19, Galektin-3, HBME-1, CD56, Claudin-1 ve Fibronektin-1 antikörlerinin boyamaları Ventana Benchmark XT İHK otomatik boyama makinesi ile yapılmıştır.
- Olguların 37'si (% 81) kadın, 9'u (% 19) erkektir.
- Hastaların yaş aralığı 12-68 olup ortalama yaş 41,65'tir.
- Olgularda tümör çapı ortalama 2,9 cm olarak tespit edilmiştir.
- Lenf nodu metastazı 9 vakada (%19) mevcuttur.
- Olgularda tümör % 46 sağ loba, % 35 sol loba, % 4 istmusa, % 11 sağ ve sol loba, % 2 sağlob ve istmusa, % 2 sol lob ve istmusa yerleşim göstermektedir.
- Olguların 11 adetinde (%24) multifokalite mevcuttur.
- Olgular yaş ortalaması, cinsiyet ve tek veya birden fazla nodül varlığı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).
- İmmunohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde duyarlılık ve doğruluk en fazla HMBE-1 de saptanmıştır (duyarlılık %100, doğruluk %100).
- CK19 ile Claudin-1'in boyamalarından elde edilen veriler aynı olup ikinci en yüksek değerlere sahiptir (duyarlılık %97.8, doğruluk % 98.9).
- En zayıf değerler CD56 immün boyamasında tespit edilmiş olup duyarlılık %76, doğruluk %88'dir.
- Normal tiroid alanı ile papiller tiroid karsinomu ayırımında HBME-1 ile birlikte CK19 ve Claudin-1 kullanımının doğru tanıda daha yardımcı olabileceği tespit edilmiştir.

## 7. KAYNAKLAR

1. DeEllis RA, Williams ED: Thyroid and parathyroid tumors: introduction: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Llyod RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 51-56
2. Al Ghuzlan A, Caillou B, Schlumberger M. Galectin-3 for indeterminate thyroid cytology. *Lancet Oncol.* 2008;9:508-510.
3. Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. Atlas of Endocrin Pathology, W.B.Saunders Company, 1997; 8: 83-160.
4. Poller DN, Stelow EB, Yiangou C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better ?. *Cytopathol.* 2008;19:4-10
5. Saleh HA, Hammoud J, Zakaria R, Khan AZ. Comparison of thin-prep and cell block preparation for the evaluation thyroid epithelial lesions on fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal.* 2008; 5: 3
6. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: The CV Mosby Company 2004, volume two: 515-594.
7. Yoon-La Choi, Mi Kyung Kim, Jin-Won Suh, Joungho Han, Jung Han Kim, Jung Hyun Yang, Seok Jin Nam. Immunoeexpression of HBME-1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1, and E-cadherin in Thyroid Carcinomas. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 853-9.
8. Paivi Siironen, Stig Nordling, Johanna Louhimo, Reijo Haapiainen, Caj Haglund. Immunohistochemical Expression of Bcl-2, Ki-67 and p21 in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Tumor Biol* 2005; 26: 50-56.
9. Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 94-102.
10. Liu YY, Morreau H, Kievit J, Romijn JA, Carrasco N, Smit JW. Combined immunostaining with galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, Hector Battifora mesothelial-1, cytokeratin-19, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , and sodium/iodide symporter antibodies for the differential diagnosis of non-medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:375-384



11. de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol.* 2005; 47: 391-401.
12. Rossi ED, Raffaelli M, Mule' A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G. Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *8 3 Histopathology.* 2006; 48: 795-800.
13. Prof. Dr.Mehmet Yıldırım, Prof Dr İmer Okar, Prof Dr Hakkı Dalçık. Moore, Persand. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, 2002: 230-231.
14. EDE T, Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi).Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006, İstanbul.
15. Prof Dr Fahri Dere, Anatomi,1996: 498-501.
16. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi,1999, 1. Baskı: 346-34817.
17. Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1. Cilt: 349-351
18. Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer Control* May/June 2000, Vol. 7, No.3.
19. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique.* Springer-Verlag .New York.1995;31-44 .
20. Guyton A, Hall J, *Medical Physiology* 9. edisyon: 945-955
21. ERBİL O. Tiroid Kanserinin Tiroid Fonksiyonu İle İlişkisi (uzmanlık tezi), Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul.
22. Ganong Tıbbi Fizyoloji 19. baskı: 336-351.).
23. Carcangiu ML. Thyroid. In: Sternberg SS, ed. *Histology for pathologists.* Second Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1075-1088.
24. Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 1-10.).
25. Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 94-102.

26. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books. Lyon IARC Pres 2004 p. 57
27. Ronald A.DeLellis, Ricardo V.Lloyd, Philipp U.Heitz, Charis Eng. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Tumors of the Thyroid and Parathyroid, IARC PressLyon, 2004; 2: 49-134
28. Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. Atlas of Endocrin Pathology, W.B.Saunders Company,1997; 8: 83-160.
29. Ruggeri RM, Campennì A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. *Biomark Insights*. 2008; 29: 237-252.)
30. Steven G. Silverberg, Ronald A. DeLellis, William J. Frable, Virginia A. Livolsi, Mark R. Wick. Surgical Pathology and Cytopathology, 2006; volume two: 2119-2149.
31. Serra S, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: the diagnosis of follicular neoplasms. *Endocr Pathol*. 2008;
32. Wang JH, Zhang WP, Liu HX, Wang D, Li YF, Wang WQ, Wang L, He FR, Wang Z, Yan QG, Chen LW, Huang GS. Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98: 611-8.
33. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Ca Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283
34. Gököz A. Tiroid bezi patoloji. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zengeroğlu S. Temel Patoloji. 2007; s:757-766.
35. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogen*, 2003; 22(29): 4578-80.
36. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006;15; 94(8): 662-669.
37. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 1178-1180.
38. Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogenes and thyroid tumors. *Bull Cancer* 2005; 92(1): 37-43.
39. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 359-372

40. Vecchio G, Santoro M. Oncogenes and thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2000; 38(2): 113-6.
41. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22:955-69
42. Pearce EN, Braverman LE. Editorial: Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3710–3712.
43. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 160-213.
44. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19:1351-61
45. Baloch Z, LiVolsi V. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 929-39.
46. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:787–803.
47. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1600-8.
48. Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN,Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
49. Robert F. Gagel, Helmuth Goepfert, David L. Callender. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Ca Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283
50. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
52. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology, and results program,1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
52. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 70: 830-36.

53. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 373- 80.
54. Özdoğan Cin M, Güllü S. *Endokrinolojide Diyalog*. 2006; 3 :2
55. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990; 19: 545-76.
56. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter:study of 299 case. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713-20.
57. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-rousseau institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-59.
58. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O et al. Papillary mikrocarcinoma of the thyroid J *Endocrinol Invest* 1998; 21: 445-48.
59. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585.
60. Seller M, Benken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of servical lymph node metastases in differantiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 578-81.
61. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ et al. Distant metastases in differantiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-08.
62. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Treatment distant metastases of differantiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 170-72.
63. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Tumors of the Thyroid and Parathyroid*, IARC PressLyon, 2004; 2: 49-134
64. Carney JA, Volante M, Papotti M, Asa S: *Hyalinizing trabecular tumor:Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: ARC Press, 2004, pp 104-105).
65. Baloch ZW, LiVolsi VA: *Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Mills SE (ed): ed 4: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Vol 1, pp 557-619

66. Zeromoski J, Biczysko M, Stajgis P, Biczysko W. CD56 (NCAM) antigen in glandular epithelium of thyroid light microscopic and ultrastructural study. *Folia Histochem Cytobiol*, 1999; 37 (1): 11-7
67. Robertson M J. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *Journal of leukocyte biology*. 2002: Vol 71:173-183.
68. Mills S. E. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Volum 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 50-66.
69. Livolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*, 1994 ; 4(2) : 233-6.
70. Orlo H. Clark. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138.
71. Öz F, Tiroid Lezyonları Atlası, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2005.
72. Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 160-213.
73. Baloch ZW, Livolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13:69-75.
74. Livolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B, DeLellis RA, Cady B, Mazzaferri EL, Hay I, Fagin JA, Weber AL, Caruso P, Voutilainen PE, Franssila KE, Williams ED, Schneider AB, Nikiforov Y, Babes HM, Akslen L, Ezzat S, Santoro M, Eng C, Harach HR. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 57-66.
75. Liska J, Altanerova V, Galbavy Š, Stvrtina S, Brtko J. Thyroid tumors: Histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer. *Endocrine Regulation* 2005; 39: 73-83.
76. Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul
77. Mills S.E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572
78. Elif Güler. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.

79. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 245– 262
80. Pearce EN, Braverman LE. Editorial: Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3710–3712.
81. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol.* 2002 May; 3(5): 269-27
82. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer.* 2004; 100: 1123-9.
83. Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch.* 2006; 448: 385–393.
84. Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeLellis R, Farid P, Kitamura Y, Noguchi SU, Eng C, Harach HR, Williams ED, Schneider AB, Fagin JA, Ghossein RA, Mazzaferri EL, Lloyd RV, LiVolsi V, Chan JKC, Baloch Z, Clark OH. Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs.* Lyon: IARC Press, 2004: 67-72.
85. Kim MJ, Kim HJ, Hong SJ, Shong YK, Gong G. Diagnostic utility of galectin-3 in aspirates of thyroid follicular lesions. *Acta Cytol.* 2006; 50: 28-34.
86. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36:425–437.
87. Henry MR, DeMay RM, Berezowski K. Follicular neoplasm/ Suspicious for a follicular neoplasm. In: Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* New York, NY: Springer; 2009: 51-58.
88. Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117: 143-50.
89. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 244-50.

90. Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer Control* 2000;7(3):276-287.
91. Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 132-159.
92. Sadler T. W. Thyroid. Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins, 7th ed. Baltimore, Maryland, 1999; 131.
93. Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 132-159.
94. Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
95. Stephenson TJ: Papillary carcinoma of the thyroid: a tumour still with no benign neoplastic counterpart. *Histopathology* 39:536-538, 2001
96. Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeEllis R, Farid P: Follicular carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 67-72
97. Williams ED: Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol* 8:181-183, 2000
98. Chan JK: Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 117:16-18, 2002
99. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1. *Endocrin Patholgy*, 2003;14: 55-60.
100. Prasad ML, Pellagata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapella A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*, 2005; 18: 48-57.
101. Lam KY, Lui MC, Lo CY. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas. *EJSO*, 2001; 27:631-635.
102. Cheung CC, Ezzat S, Freemann JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*, 2001: 14: 338-342.

103. Volante M, Bozzalla-Cassione F, Depompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virch Arch*, 2004; 445: 183-188.
104. Lubitz CC, Fahey TJ, 3rd: The differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Adv Surg* 39:355-377, 2005
105. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y: HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 50:173- 177, 2003
106. Lubitz CC, Fahey TJ, 3rd: The differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Adv Surg* 39:355-377, 2005
107. Sanabria A, Carvalho AL, Piana de Andrade V, Pablo Rodrigo J, Vartanian JG, Rinaldo A: Is galectin-3 a good method for the detection of malignancy in patients with thyroid nodules and a cytologic diagnosis of "follicular neoplasm"? A critical appraisal of the evidence. *Head Neck* 29:1046-1054, 2007
108. Prasad ML, Pellagata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapella A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*, 2005; 18: 48-57.
109. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesion: *Lancet*, 2001; 26: 357: 1644-50.
110. Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, Davies BR: Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology* 45:493-500, 2004
111. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol*. 2008;3:5.
112. Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells. *J Pathol*. 2007; 212: 411-9.
113. Zeromski J, Dworacki G, Jenek J, Niemir Z, Jezewska E, Jenek R, Biczysko M. Protein and mRNA expression of CD56/NCAM on follicular epithelial cells of the human thyroid. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1999; 12: 23-30.



114. Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL, Bellizzi AM, Zhang X, Mills SE, Stelow EB. Encapsulated papillary oncocytic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 1582-90
115. E.A. Jaffe, D.F. Mosher, Synthesis of  $\alpha$ 1-bronectin by cultured human endothelial cells, *J. Exp. Med.* 147 ;1979;1779±1791
116. L.B. Chen, N. Maitland, P.H. Gallimore, J.K. McDougall, Detection of the large external transformation-sensitive protein on some epithelial cells, *Exp. Cell Res.* 106 (1977) 39±46.
117. S. Ryu, S. Jimi, S. Takebayashi, Thyroid carcinoma distinctively expresses intracellular  $\alpha$ 1-bronectin in vivo, *Cancer Lett.* 121 ;1997 ;189±193.
118. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T et al Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998; 141:1539–1550
119. Sobel G, Németh J, Kiss A et al Claudin 1 differentiates endometrioid and serous papillary endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:591–598
120. Fritzsche FR, Oelrich B, Johannsen M et al Claudin-1 protein expression is a prognostic marker of patient survival in renal cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 14:2008;7035–7042
121. Hucz J, Kowalska M, Jarzab M et al Gene expression of metalloproteinase 11, claudin 1 and selected adhesion related genes in papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol* 57(SupplA)2006;:18–25
123. Sawhney N, Hall PA. Ki-67 structure, function and a new antibodies: *J Pathol* 1992; 168: 161-2.
124. Delellis RA, Shin SJ. Immunohistology of endocrine tumors. Diagnostic Immunohistochemistry, China, C L Elsevier, 2006: 267-276.
125. Özlük Y, Güllüoğlu MG. Larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarında TTF-1 ekspresyonu. *Türk Patoloji Dergisi*, 2005; 21(1-2):17-20.
126. Di Loretto C, Puglisi F, Di Lauro V, Damante G, Beltrami CA. TTF-1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of lung. *Cancer Lett*, 1998 13; 124 (1): 731.

127. Soda G, Antonaci A, Bosco D, Nardoni S, Melis M. Expression of bcl-2, cerbB-2, p53 and P21 protein in thyroid carcinomas. *J Exp Clin Cancer Res*,1999; 18 (3) : 363-7.
128. Gasbarri A, Martegani MP, Delprete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoform is preoperative evaluation of thyroid nodules: *J Clin Oncol* 1999.
129. Bogdanska M, Gornicka B, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Koperski L, Morton M, Wwasitynski A. Comparison of CD15, galectin-3, HBME-1 expression in follicular thyroid neoplasms. *Endokrynol Pol*,2006 ; 57 (4): 314-9.
130. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of hbme-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumors. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch*.1998 ; 432(5):213-9.
131. Takeshi K, Roanna T, Mills Alea A, Gerald R. Role of p63 and basal cell in prostat. *Development* 2004; 131: 4955-4964.
132. Di Como C J, Urist MJ, Babayan I, Drobjah M, Hedvat C, Feldstein J. and all. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clinical Cancar Research*; 2002; 8:494-501
133. Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. The diagnostik utility of p63, CK5/6, CK7 and CK20 indistinguishing primary cutaneous adnexial neoplasm from metastatic carcinomas *Journal of cutaneous pathology*. 2004; 31: 145-152.
134. Signoretti S, Waltregny D, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, et al. P63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol* 2000; 157 (16): 1769-1775.
135. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y, et al. HBME-1 Immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocrine Journal* 2003; 50 (2): 173-177.
136. Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Wang JY, Mellino G. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct function. *J Cell Sci* 2000,113: 1661-1670.
137. Park YJ, Nasr A, Alowani S. Application of CD56, P63 and CK19 immunnohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of thyroid, *Diagnostic Pathology* 2008; 3: 1746-1596

138. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Tumors of Thyroid Gland, Washington, AFIP, 1992.
139. Crile GJ, Hazard J. Relationship of age of patient to natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1953, 138: 33-38.
140. İşgör A: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları, 2000.
141. DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC Pres, 2004.
142. Inoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Monden Y. Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 15;72(4) : 1364-8.
143. Lewy-Trenda I. Estrogen receptors in the malignant and benign neoplasms of thyroid. *Pol Merkur Lekarski*. 1998 ; 5(26) : 80-3.
144. Bur M, Shiraki W, Masood S. Estrogen and progesteron receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. *Mod Pathol*, 1993; 6(4) : 469-72.
145. Edit; Kuzey G. M. Tiroid Bezi Patolojisi; Gököz A. Güneş Kitabevi, İstanbul 2007: 23, 757-770.
146. Terris DJ, Talavera F, Meyers AD. Thyroid, Papillary Carcinoma, Early. *Head and neck oncology, eMedicine*. Update 2006: sep.
147. Yang QX, Shao CK, Feng ZY, Huang BQ, Han AJ, Xiong M: [Detection of cytokeratin 19 and thyroperoxidase expressions in the diagnosis of thyroid diseases]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 25:678-681, 2005
148. Miettinen M, Kovatich AJ, Karkkainen P: Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. A paraffin section analysis with diagnostic implications. *Virchows Arch* 431:407-413, 1997
149. Cameron BR, Berean KW: Cytokeratin subtypes in thyroid tumours: immunohistochemical study with emphasis on the follicular variant of papillary carcinoma. *J Otolaryngol* 32:319-322, 2003
150. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:700-708.

151. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhabg S, Katzenstein ALA. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol.* 2006;19:1631-1637.
152. Sapio MR, Guerra A, Posca D, Limone PP, Deandrea M, Motta M, Troncone G, Caleo A, Vallefucio P, Rossi G, Fenzi G, Vitale M. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:1089-97.
153. Kapran Y, Yavuz E, Giles Y, Bozbora A, Özbey N, Boztepe H. Folliküler kökenli tiroid tümörleri tanısında HBME-1 antikorunun yeri. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000; 63 :2.
154. Mai KT, Ford JC, Yazdi HM, Perkins DG, Commons AS: Immunohistochemical study of papillary thyroid carcinoma and possible papillary thyroid carcinoma-related benign thyroid nodules. *Pathol Res Pract* 196:533-540, 2000
155. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F: HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res* 25:179-182, 2005
156. Carpi A, Naccarato AG, Iervasi G, Nicolini A, Bevilacqua G, Viacava P, Collecchi P, Lavra L, Marchetti C, Sciacchitano S, Bartolazzi A. Large needle aspiration biopsy and galectin-3 determination in selected thyroid
157. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal.* 2009;18;6:18.
158. Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D, Arecco F, Mussa A, Puligheddu B, Cappia S, Conticello S, Papotti M, Orlandi F. Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 311-7.
159. Torregrossa L, Faviana P, Filice ME, Materazzi G, Miccoli P, Vitti P, Fontanini G, Melillo RM, Santoro M, Basolo F. CXCR4 chemokine receptor 4 immunodetection in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparison to galectin-3 and hector battifora mesothelial cell-1. *Thyroid.* 2010; 20: 495-504.

160. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S, De Giuli P, Angeli A. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1998; 15;58:3015-20.
161. Cvejic DS, Savin SB, Petrovic IM, Paunovic IR, Tatic SB, Havelka MJ: Galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma: relation to histomorphologic growth pattern, lymph node metastasis, extrathyroid invasion, and tumor size. *Head Neck* 27:1049-1055, 2005
162. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol.* 2005;18:541-546.
163. Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R: Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 147:815-822, 1995
164. Viacava P, Bocci G, Tonacchera M, Fanelli G, DeServi M, Agretti P: Markers of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in thyroid adenomas: a comparative immunohistochemical and genetic investigation of functioning and nonfunctioning nodules. *Thyroid* 17:191-197, 2007
165. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R: Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck* 26:960-966, 2004
166. Zou CC, Zhao ZY, Liang L. Childhood minimally invasive follicular carcinoma: clinical features and immunohistochemistry analysis. *J Paediatr Child Health.* 2010; 46: 166-70.
167. Tzelepi V, Tsamandas AC, Vlotinou HD, Vagianos CE, Ssopa CD. Tight junctions in thyroid carcinogenesis: diverse expression of claudin-1, claudin-4, claudin-7 and occludin in thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 2008;21:22–30.
168. Hucz J, Kowalska M, Jarzab M, Wiench M. Gene expression of metalloproteinase 11, claudin-1 and selected adhesion related genes in papillary thyroid cancer. *Endokrynol Pol* 2006;57:18–25.
169. Nemeth J, Nemeth Z, Tatrai P, Peter I, Somoracz A, Szasz AM, et al. High expression of claudin-1 protein in papillary thyroid tumor and its regional lymph node metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2010;16:19–27.

170. Rasha M.Abd ElAtti,LobnaS.Shash.Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*.2012
171. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la CA & Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Modern Pathology* 2005 18 48–57.
172. Manju L Prasad, Natalia S Pellegata, Ying Huang, Haikady N Nagaraja, Albert de la Chapelle and Richard T Kloos. Combined immunostaining with galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, Hector Battifora mesothelial-1, cytokeratin-19, peroxisome proliferator-activated receptor-g, and sodium/iodide symporter antibodies for the differential diagnosis of non-medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* (2008) 158 375–384
173. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park do J, Jang HC, Park SH, Cho BY, Park SYJ. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Korean Med Sci*. 2007 22:621-628.

## 8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi.....	3
Şekil 2. Tiroid Bezinin Arterial Ve Venöz Damarlanması.....	5
Resim 1. Nükleer Overlapping (Üst Üste Gelme Özelliği) ve Nükleer Eozinofilik İnküzyonlar .....	87
Resim 2. Nükleus Uzun Eksenine Paralel Nükleer Yarıklar (Nuclear Groove) .....	87
Resim 3. PTK'da CK19 Ekspresyonu (X40).....	88
Resim 4. PTK'da Ck19 Ekspresyonu (X100).....	88
Resim 5. PTK'da Galektin-3 Ekspresyonu (X40).....	89
Resim 6. PTK'da Galektin-3 Ekspresyonu (X100).....	89
Resim 7. PTK'da Hbme-1 Ekspresyonu (X40).....	90
Resim 8. PTK'da Hbme-1 Ekspresyonu (X100).....	90
Resim 9. PTK'da CD56 Ekspresyonu (Negatif) (X40).....	91
Resim 10. PTK'da CD56 Ekspresyonu (Negatif) (X100).....	91
Resim 11. PTK'da CD56 Ekspresyonu (Pozitif) (X40).....	91
Resim 12. PTK'da Claudin-1 Ekspresyonu (X40).....	92
Resim 13. PTK'da Claudin-1 Ekspresyonu (X100).....	92
Resim 14. PTK'da Claudin-1 Ekspresyonu (Negatif) (X40).....	92
Resim 15. PTK'da Fibronektin-1 Ekspresyonu (X40).....	93
Resim 16. PTK'da Fibronektin-1 Ekspresyonu (X100).....	93

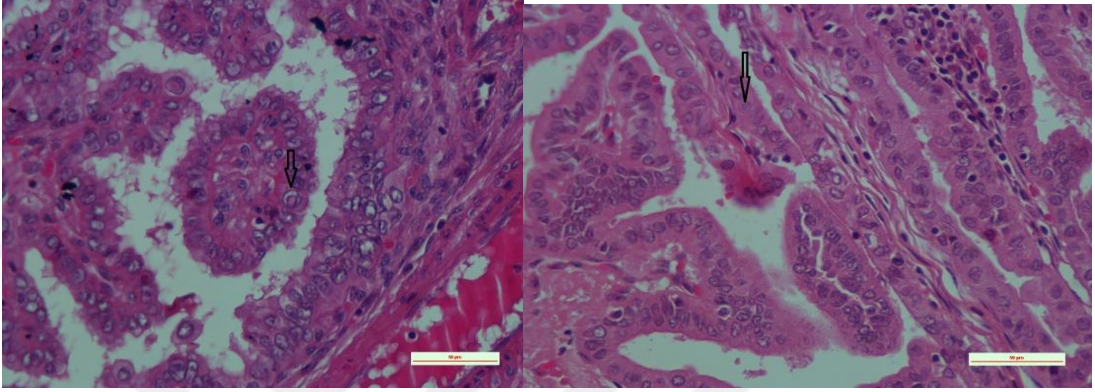
## 9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Tiroid Kanserinin Patogenezinde Onkogenlerin Rolü.....	10
Tablo 2. WHO 2004 Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması.....	18
Tablo 3. Çalışmada Kullanılan Antikorların İsimleri, Klonları, Dilüsyon Ve Ticari Kaynakları.....	47
Tablo 4. Olgular Arası Cinsiyet Dağılımı.....	48
Tablo 5. Olgular Arası Yaş Dağılımı Ve Ortalaması.....	49
Tablo 6. Olgular Arası Tümör Çapları İlişkisi.....	49
Tablo 7. Olgular Arası Lenf Nodu Metastaz Varlığı.....	50
Tablo 8. Olgular Arası Kapsül İnvazyon Varlığı.....	50
Tablo 9. Olgular Arası Lenfovasküler İnvazyon Varlığı.....	51
Tablo 10. Olgular Arası Multifokalite Durumu.....	51
Tablo 11. Olgular Arası Tümör Odağı Lokalizasyon Durumu.....	52
Tablo 12. Olgular Arası Survey Durumu.....	52
Tablo 13. Çalışmamızda Seçtiğimiz PTK Tanılı Tiroidektomi Vakalarının Klinik Özellikleri.....	53
Tablo 14. Olguların cinsiyet-yaş parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi..	55
Tablo 15. Olguların cinsiyet-tümör çapı parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi.....	55
Tablo 16. Olguların yaş-tümör çapı parametrelerinin Pearson's chi-squared test analizi.....	55
Tablo 17. Olguların cinsiyet-multifokalite parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi.....	56
Tablo 18. Olguların tümör çapı-lenf nodu metastazı parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi.....	56
Tablo 19. Olguların tümör çapı-kapsül invazyonu parametrelerinin Pearson' s chi-squared test analizi.....	56
Tablo 20. PTK Tanılı Tiroidektomi Vakalarının İmmunohistokimyasal Boyanma Değerlendirmeleri.....	57
Tablo 21. Papiller Tiroid Karsinomlu Olgularda İmmünhistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı.....	58

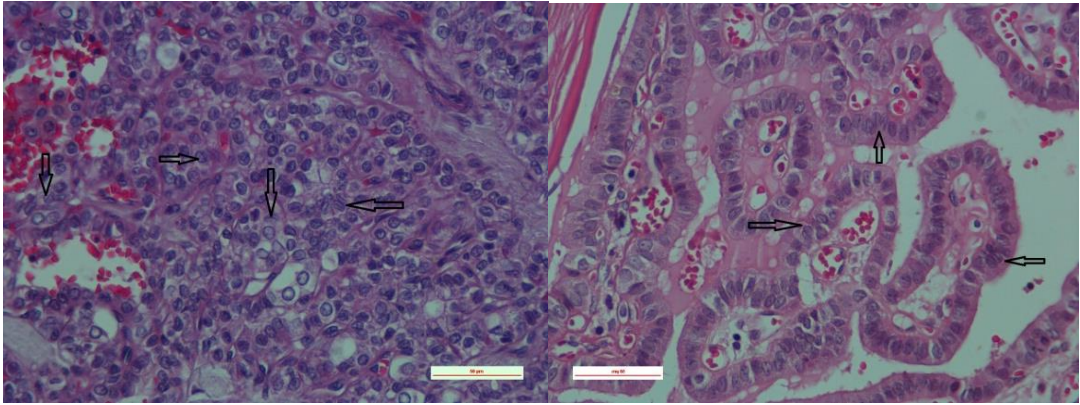


Tablo 22: Papiller Tiroid Karsinomlu Olgularda İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları..... 58

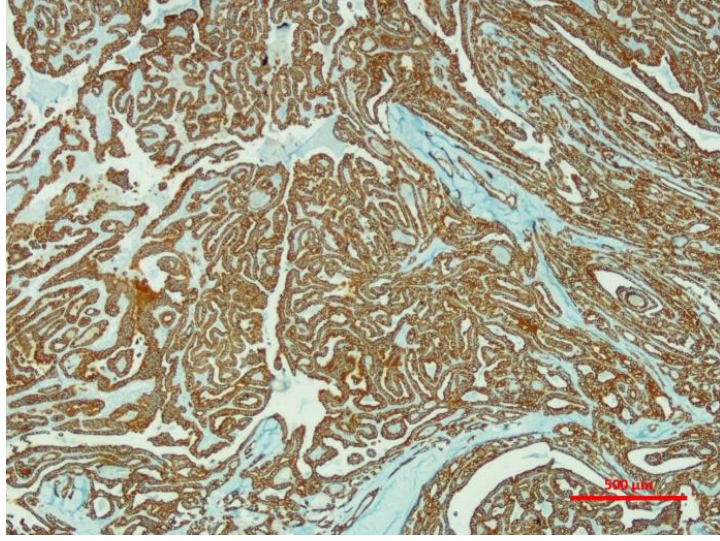
## 10.EKLER



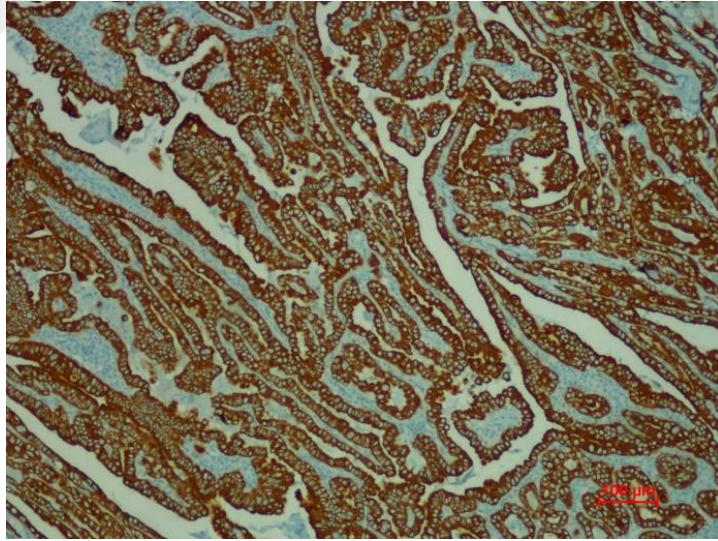
Resim 1. Nükleer overlapping (üst üste gelme özelliği) ve nükleer eozinofilik inklüzyonlar (sitoplazmik invajinasyonlar)



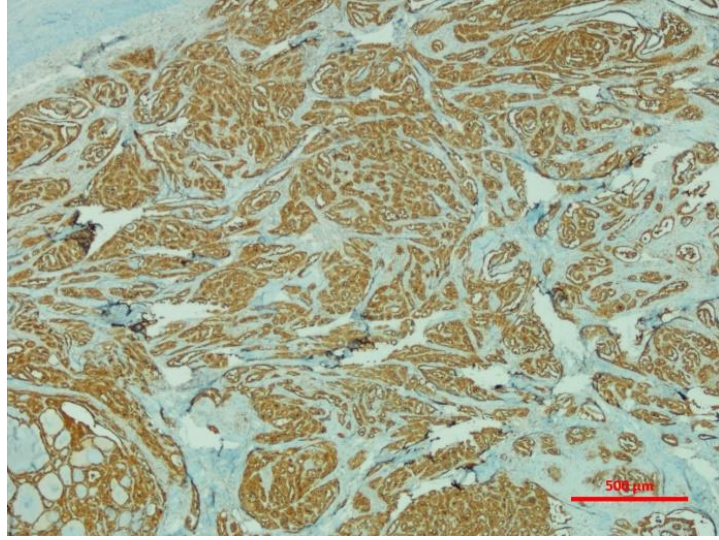
Resim 2. Nükleus uzun eksenine paralel nükleer yarıklar (nuclear groove) izlenir (papiller karsinom için diagnostik). Nükleus zarı biraz düzensiz ve kalındır.



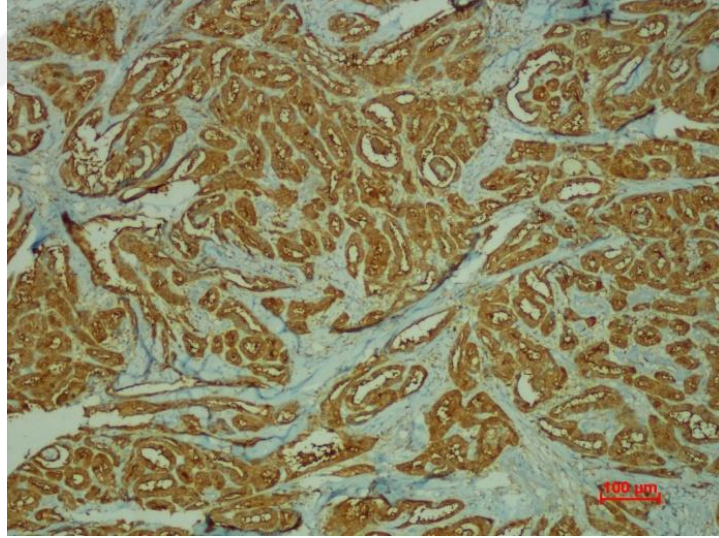
Resim 3. PTK'da CK19 ekspresyonu (x40)



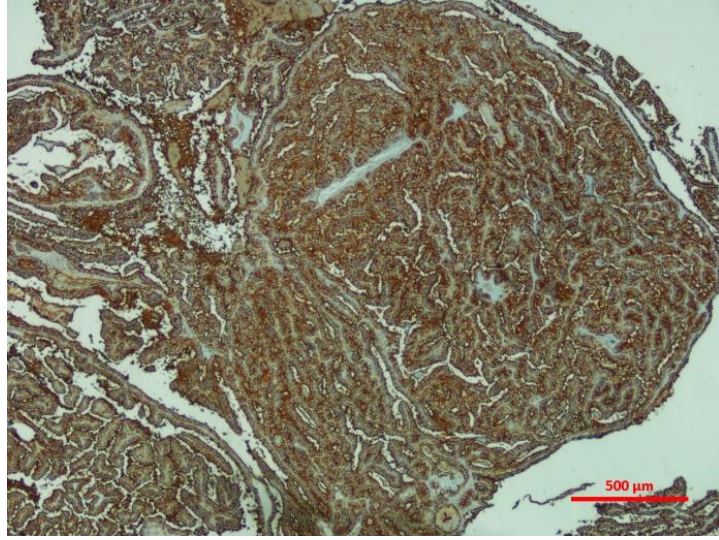
Resim 4. PTK'da CK19 ekspresyonu (x100)



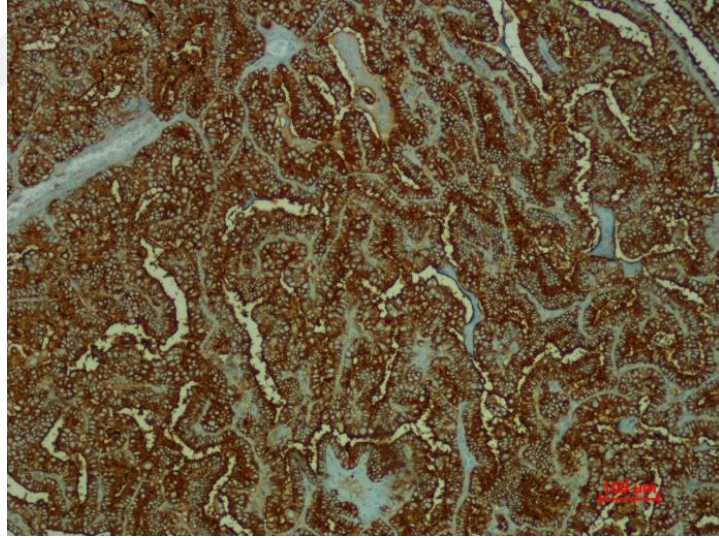
Resim 5. PTK'da galektin-3 ekspresyonu (x40)



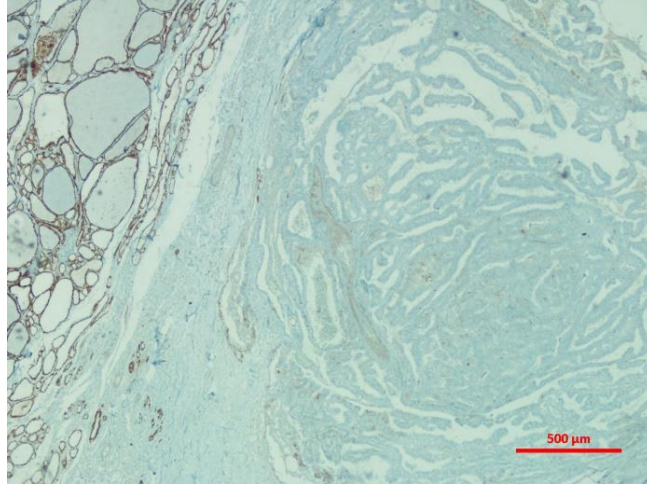
Resim 6. PTK'da galektin-3 ekspresyonu (x100)



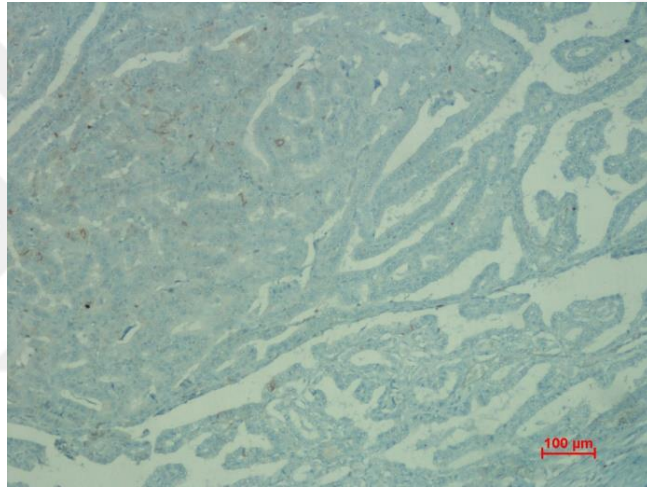
Resim 7. PTK'da HBME-1 ekspresyonu (x40)



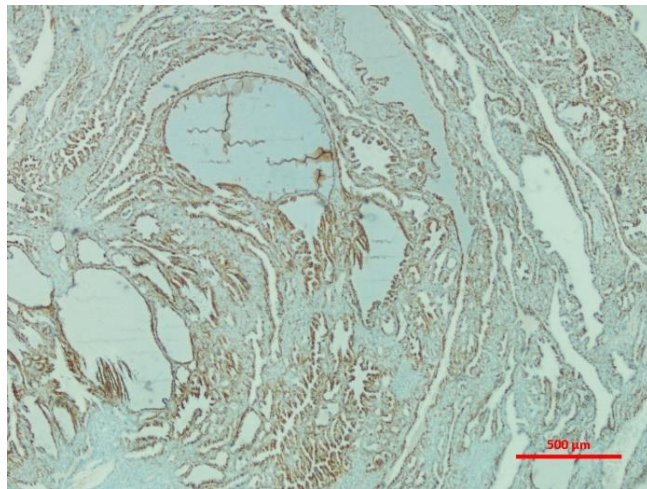
Resim 8. PTK'da HBME-1 ekspresyonu (x100)



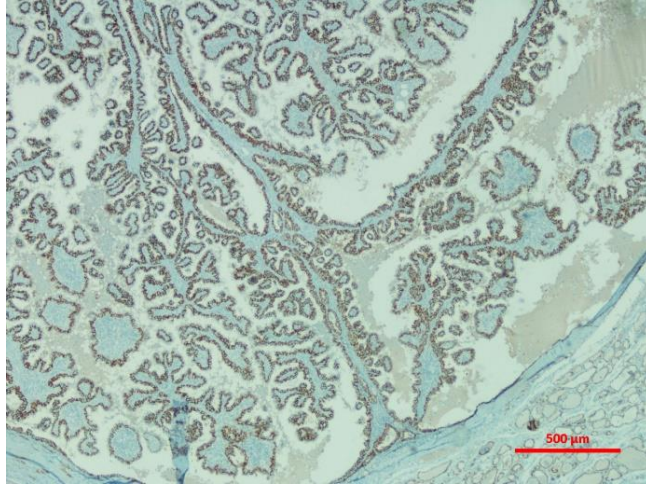
Resim 9. PTK'da CD56 ekspresyonu (negatif) (x40)



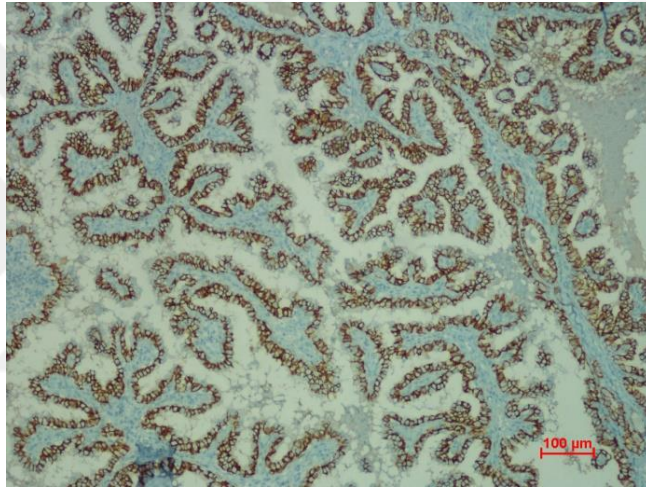
Resim 10. PTK'da CD56 ekspresyonu (negatif) (x100)



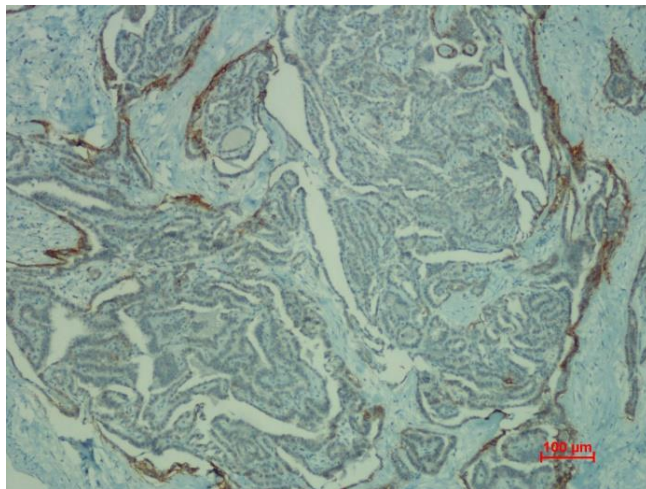
Resim 11. PTK'da CD56 ekspresyonu (pozitif) (x40)



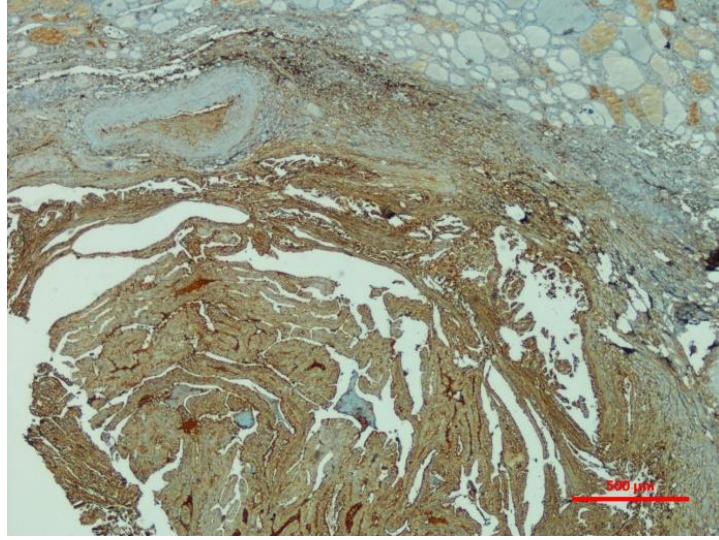
Resim 12. PTK'da Claudin-1 ekspresyonu (x40)



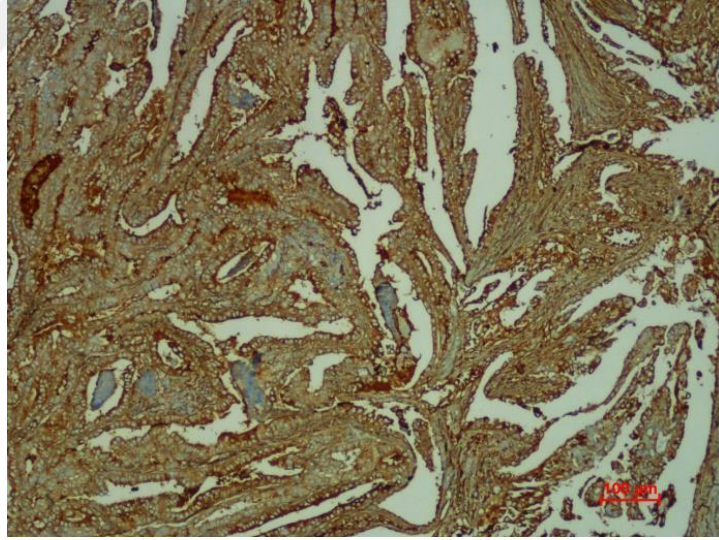
Resim 13. PTK'da Claudin-1 ekspresyonu (x100)



Resim 14. PTK'da Claudin-1 ekspresyonu (negatif) (x40)



Resim 15. PTK'da Fibronektin-1 ekspresyonu (x40)



Resim 16. PTK'da Fibronektin-1 ekspresyonu (x100)

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kayseri doğumlu olup, ilkokul, ortaokul ve liseyi kayseride tamamladı. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesini kazanarak 2009yında mezun oldu. 2009 yında yozgat 1 nolu acil sağlık istasyonunda 112 hekimi olarak görev yaptı. 2012 yılında Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Patoloji ABD’de asistan olarak göreve başladı. Evli ve 2 çocuk babasıdır.

