

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NORMAL, NODÜLER KOLLOİDAL GUATR VE NEOPLASTİK
TİROİD DOKULARINDA TP53 VE C-KİT (CD117)
EKSPRESYONUNUN İMMÜNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sevda SERT BEKTAŞ

**UZMANLIK TEZİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Nermin KARAHAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 1664-TU-08 proje numarası ile desteklenmiştir**

2009-İSPARTA

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesince yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 17/09/2009

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nermin KARAHAN SDÜ Tıp Fak. Patoloji A.D

Üye : Doç. Dr. F. Nilgün KAPUCUOĞLU SDÜ Tıp Fak. Patoloji A.D

Üye : Doç. Dr. Sema BİRCAN SDÜ Tıp Fak. Patoloji A.D

Üye : Doç. Dr. Celal Çerçi SDÜ Tıp Fak. Genel Cerrahi A.D

Üye : Yrd. Doç. Dr. İ. Metin ÇİRİŞ SDÜ Tıp Fak. Patoloji A.D

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR

Dekan

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca öğrenimime katkıda bulunan, başta SDÜ Patoloji AD Başkanı Doç. Dr. F. Nilgün Kapucuoğlu'na, tez çalışmamda konunun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar yardım ve desteğini cömert bir şekilde sunan SDÜ Patoloji AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nermin Karahan'a, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Sema Bircan ile Yrd. Doç. Dr. İ. Metin Çiriş'e teşekkür ederim. Ayrıca asistan arkadaşlarıma ve başta Vasfi Baran olmak üzere tüm patoloji laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

En sıkıntılı anlarımda yanımda olup sabır ve desteğini esirgemeyen eşim Ömür Bektaş'a, beni yetiştirerek bu günlere gelmemi sağlayan, yardımlarını esirgemeyen değerli aileme çok teşekkür ederim.

Tezimi 1664-TU-08 proje numarası ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv-v
Simgeler ve kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini	vii
Resimler dizini	viii
Çizelgeler dizini	ix-x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Embriyoloji	4
2.2. Tiroid bezinin doğumsal anomalileri	5
2.3. Anatomi	8
2.4. Histoloji ve Fizyoloji	9
2.5. Patoloji	12
2.5.1. Tiroidin diffüz ve nodüler hiperplazileri	12
2.5.1.1. Diffüz Nontoksik (Basit) Guatr	12
2.5.1.2. Multinodüler Guatr	14
2.5.2. Tiroid Karsinogenezi ve Tiroid Tümörleri	16
2.5.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji	16
2.5.2.2. Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması	17
2.5.2.3. Etyoloji ve Patogenez	18
2.5.3. Tiroid Tümörlerinde WHO Sınıflaması	23
2.5.4. Tiroid Karsinomlarında TNM Evrelemesi	25
2.5.5. Tiroid Adenomu	26
2.5.5.1. Folliküler Adenom	26
2.5.6. Tiroid Karsinomları	32
2.5.6.1. Papiller Karsinom	32
2.5.6.2. Folliküler Karsinom	44
2.5.6.3. Medüller Tiroid Karsinomu	49
2.5.6.4. İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom	54

2.5.7. TP53	58
2.5.8. C-kit (CD117)	63
3. MATERYAL VE METOD	67
4. BULGULAR	70
4.1. Klinik ve Morfolojik Bulgular	70
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	85
4.2.1. TP53 Ekspresyonu	85
4.2.2. C-kit Ekspresyonu	94
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	107
ÖZET	124
SUMMARY	125
KAYNAKLAR	126

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Epitelyal Membran Antijen
GİST	: Gastrointestinal stromal tümör
GTP	: Guanin Trifosfat
HE	: Hemotoksilen-Eozin
HMWCK	: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
İHK	: İmmünohistokimya
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LMW CK	: Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
MR	: Manyetik Rezonans
SCF	: Kök Hücre Faktörü
NKG	: Nodüler Kolloidal Guatr
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
PAS	: Periodik Assit Shift
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PTEN	: Fosfotaz ve Tensin Homolog
SV 40	: Simian Virüs 40
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TTF-1	: Tiroid Transkripsiyon Faktör-1
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tetrayodotironin
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Şekil 1:	Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi	5
Şekil 2:	Heterotopik tiroid dokusunun yerleşim alanları	7
Şekil 3:	Tiroid bezinin arterial ve venöz damarlanması	9
Şekil 4:	Hipotalamus, hipofiz, tiroid eksenindeki homeostaz ve tiroid hormonlarının etki mekanizması	11
Şekil 5:	Tiroid bezinin folliküler hücre kökenli malignitelerinde genetik değişiklikler	22
Şekil 6:	Tiroid karsinomunda karsinogenez basamakları	23
Şekil 7:	TP53'ün genomun doğruluğunu sürdürmedeki rolü	62
Şekil 8:	A: C-kit reseptörünün moleküler yapısı. B: SCF homodimerinin C-kit'e bağlanarak dimerizasyon ve otofosforilasyona yol açması	66

RESİMLER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Resim 1:	Normal tiroid dokusu (HE x 400)	102
Resim 2:	Nodüler Kolloidal Guatr (HE x 400)	102
Resim 3:	Neoplastik tiroid dokuları	103
	A: Folliküler Adenom (HE x 200)	
	B: Papiller Tiroid Karsinomu (HE x 400)	
	C: Folliküler Tiroid Karsinomu (HE x 400))	
	D: Medüller Tiroid Karsinom (HE x 400)	
	E: Anaplastik Tiroid Karsinomu (HE x 400)	
Resim 4 :	Folliküler adenomda TP53 ile zayıf boyanma yaygınlığı	104
Resim 5 :	Anaplastik karsinomda TP53 ile şiddetli boyanma yaygınlığı	104
Resim 6:	Papiller karsinomda C-kit ile negatif boyanma	105
Resim 7:	Folliküler adenomda C-kit ile % 11-50 arasında pozitif boyanma	105
Resim 8:	Papiller karsinomda C-kit ile % 50'nin üzeride pozitif boyanma	106

ÇİZELGELER DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa No
Tablo 1:	Tiroid kanserinin patogenezinde onkogenlerin rolü	20
Tablo 2:	Klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	70
Tablo 3:	Neoplastik grupta klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	71
Tablo 4:	Histolojik alt tiplerin cinsiyete göre dağılımı	72
Tablo 5:	Papiller karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	75
Tablo 6:	Papiller karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler	76
Tablo 7:	Foliküler karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	77
Tablo 8:	Foliküler karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler	77
Tablo 9:	Medüller karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	78
Tablo 10:	Medüller karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler	79
Tablo 11:	Anaplastik karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	79
Tablo 12:	Foliküler adenomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı	80
Tablo 13:	NKG ve normal tiroid olgularında klinik parametrelerin dağılımı	81
Tablo 14:	Normal, NKG, benign ve malign gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması	82
Tablo 15:	Normal, NKG, benign ve malign gruplar arasında yaş grubunun karşılaştırılması	82
Tablo 16:	Foliküler adenom ve folliküler karsinomun cinsiyet ile ilişkisi	83
Tablo 17:	Foliküler adenom ve folliküler karsinomun yaş grubu ile ilişkisi	83
Tablo 18:	Benign ve malign gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması	84
Tablo 19:	Benign ve malign gruplar arasında yaş grubunun karşılaştırılması	84
Tablo 20:	Papiller karsinom ve folliküler karsinomun cinsiyet ile ilişkisi	84
Tablo 21:	Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında TP53 ekspresyonunun karşılaştırılması	85

Tablo 22:	Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında TP53 ekspresyon skorlaması	86
Tablo 23:	Neoplastik grupta TP53 ekspresyonu	87
Tablo 24:	Neoplastik grupta TP53 ekspresyon skorlaması	88
Tablo 25:	TP53 ekspresyon skoru bakımından malign grupların karşılaştırılması	89
Tablo 26:	Papiller karsinomda cinsiyet, yaş grubu, multifokalite ve kapsül varlığının TP53 ekspresyonu ile karşılaştırılması	90
Tablo 27:	Foliküler adenom ve foliküler karsinomun TP53 ekspresyonu bakımından karşılaştırılması	92
Tablo 28:	Gruplara göre C-kit ekspresyon dağılımı	93
Tablo 29:	Gruplara göre C-kit ekspresyon skorlaması	94
Tablo 30:	Gruplara göre C-kit boyanma şiddeti	95
Tablo 31:	Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması	96
Tablo 32:	Neoplastik grupta C-kit ekspresyon dağılımı	97
Tablo 33:	Benign grup (foliküler adenom) ve malign gruplar arasında C-kit boyanma skorunun karşılaştırılması	97
Tablo 34:	Papiller karsinomda klinikopatolojik özelliklerin C-kit ekspresyonu ile karşılaştırılması	99
Tablo 35:	Neoplastik grupta TP53 ve C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması	101
Tablo 36:	Malign grupta TP53 ve C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması	101

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi, genellikle larinksin önünde ve aşağısında yer alan ince bir istmusla birbirine bağlanan, iki büyük lateral lobdan oluşur. Tiroid bezinin fonksiyonu, topluca guatrojenler olarak adlandırılan birçok değişik kimyasal madde tarafından baskılanabilir. Tiroid hastalıkları, çoğunlukla tıbbi veya cerrahi tedaviye iyi yanıt verdiklerinden büyük önem taşır. Bu hastalıklar aşırı tiroid hormonu salınımı olan hipertiroidizm ve tiroid hormon eksikliği olan hipotiroidizm ile birlikte olan hastalıklar ile tiroid tümörlerini içerir (1). Nodüler tiroid lezyonlarının görülme sıklığı endemik bölgelerde belirgin şekilde daha fazla olmakla birlikte iyot alımına göre % 1-10 arasında değişir (1,2). Tiroid nodüllerinin insidansı yaşam boyunca artar (1).

Tiroid nodülü olan hastalarda klinik açıdan bakıldığında neoplastik hastalık ihtimali en önemli endişe kaynağıdır (1). En yaygın endokrin sistem tümörü olan tiroid kanseri, gelişmiş ülkelerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, tiroid malignitelerinin %98'ini oluşturur (3,4,5,6). Karsinomları histogenetik diferansiyasyonlarına göre, follikül epitel hücresi, C hücresi adı verilen parafolliküler hücreler, folliküler ve C hücre diferansiyasyonu gösterenler olmak üzere 3 grupta incelenir. Tiroid tümörlerinin %95'i follikül epitel hücresi kökenlidir (7). Folliküler hücreli tiroid kansinomlarının farklı tiplerinin insidansı diyetle iyot miktarına bağlı olarak değişir. Son yıllarda yapılan bir araştırmada folliküler hücre kökenli tiroid kansinomları arasında en sık görüleni papiller kansinom (%81) olup bunu folliküler kansinom (%10) ve anaplastik kansinom (%1,7) takip etmiştir. Tiroid kanserleri genel olarak mükemmel klinik gidişe sahiptir ve nadiren ölüme neden olurlar. Sıklıkla kadınlarda ve genç hastalarda görülme eğilimindedir. Kötü differansiye lezyonları ileri yaşta görülme eğilimindedir (3).

Tiroid lezyonlarının çoğu, rutin fizik muayene veya tiroid ile ilişkisiz baş-boyun hastalıklarının radyolojik incelemesi sırasında tesbit edilir (5). Tiroid nodüllerine klinik ve tanısal yaklaşımda, rutin olarak kullanılan tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi ve ultrasonografi (USG) ile önemli bilgiler elde edilmekle birlikte, benign ve malign lezyonların ayrımı bu tetkiklerle genellikle yapılamamaktadır. Tiroid nodüllerinin biyolojik davranışını belirlemede en temel yöntemlerden birisi

rutin hematoksilin-eozin (HE) incelemidir. Ancak ışık mikroskopik incelemede, benign ve malign lezyonlarda benzerliklerin varlığı ve kriterlerin subjektif olması patologlar arasında değerlendirme farklılıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar bu lezyonlarda ayırıcı tanıya gidebilmek amacıyla tiroid tümörleri tanısında çeşitli immünohistokimyasal (İHK) belirleyicileri kullanmışlardır. Bunlar; yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMW CK), düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMW CK), E-kaderin, β -katenin, Fibronektin-1, TP53, Tiroglobulin, TTF-1, S-100, EMA, CEA, CA-125, Galektin-3, HBME-1, CD15, CD57, CD44v, NSE, Sinaptofizin, Kromogranin, Kalsitonin'dir (3,6,8,9). Son zamanlarda bunlara ek olarak Siklin D1, P27 ve Ki-67 proteinleri de tiroid tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılmaya başlamıştır (10,11). Ayrıca birçok tiroid karsinomu iyi differansiye olup mükemmel prognoza sahip iken, bu tümörlerin bazıları kötü ya da indifferansiye fenotipe progresyon gösterebilir, metastaz ve ölüme neden olan agresif biyolojik davranışlar sergileyebilir. Tiroid karsinomlarının tanımlanmasına yardımcı olan İHK tiroid karsinomlu hastaların yönetimine de yardımcı olabilir (3).

Hem ailesel, hem de sporadik türdeki tiroid kanserlerinde genetik faktörler önemlidir. Ailesel medüller kanserler, kalıtsal tiroid kanseri olgularının çoğunluğunu oluşturur. Medüller karsinom dışında kalan papiller ve folliküler tiroid kanserlerinde ailesel olgular çok seyreklerdir. Tiroid kanserlerinin histolojik alt tiplerinde belli genlerin tutulumu söz konusudur (1).

TP53, İnsan kanserlerinde en sık mutasyon gösteren genlerden biridir (10). Kolon, meme, akciğer, mesane, beyin, uterus gibi pek çok organa ait tümörde TP53 geninde mutasyon bildirilmektedir (9,12,13). TP53 mutasyonu varlığında kolon, mide, meme, beyin, akciğer ve endometrium kanserlerinde hastalarda tedaviye yanıt ve sağkalım anlamlı şekilde kötü bulunmuştur (14). Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarında İHK incelemeleri ile mutant TP53 proteininin saptanması önemli ve bağımsız prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır (3). Şaşırtıcı olmayarak TP53'ün yüksek pozitifliği indifferansiye ya da anaplastik tümörlerde görülür (15).

C-kit protoonkogeni, tip III tirozin kinaz reseptör proteinini kodlar. Bu protein platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve koloni uyarıcı faktör 1 gibi diğer transmembran proteinler ile ilişkilidir (16,17). Hematopoetik kök hücreler, mast hücreleri, derinin bazal hücreleri,

memenin epitelyal hücreleri, melanositler, germ hücreleri ve intestinal trakttaki Cajal'ın interstisyel hücrelerinde eksprese edilir. C-kit normal skuamöz hücrelerde eksprese edilmez. Endoserviksin glandüler epitelinde, pankreas, prostat, mide ve barsaklarda da C-kit ile boyanma yoktur. Periferik sinirlerde C-kit ekspresyonu yok iken santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde pozitif boyanma görülür. Mast hücreleri C-kit ile membranöz ve sitoplazmik boyanma gösterir (18).

Anjiyosarkom, Ewing sarkomu, sinoviyal sarkom, leiomyosarkom ve malign fibröz histiyositom gibi sarkomlarda, küçük hücreli akciğer karsinomu, pankreas adenokarsinomu, glial tümörler, kromofob hücreli renal hücreli karsinom ve anjiomyolipom gibi tümörlerde, çok seyrek olarak over ve meme karsinomlarında C-kit ekspresyonu artar (19,20,21).

C-kit aşırı ekspresyonun gösterildiği çeşitli tümörlerin tirozin kinaz inhibitörü ilaçların tedavisine duyarlı olduğu bilinmektedir (22). Son zamanlarda KIT reseptör tirozin kinaz proteinini hedefleyen spesifik ajanların gelişmesi ve ilerlemiş gastrointestinal stromal tümör (GİST) tedavisinde bu ajanların tutarlı etkisinin bulunması diğer tümörlerde C-kit ekspresyonunun saptanmasını sağlamıştır. (23,24,25,26,27,28,29). Bu nedendir ki tiroid karsinomlarında C-kit varlığının saptanması durumunda bu tümörlerde de tedaviden yarar sağlanabileceği düşünülmüştür (22).

Bu çalışmada amaç; normal, non-neoplastik ve neoplastik tiroid lezyonlarında immünohistokimyasal yöntemler ile TP53 ve C-kit ekspresyonunu değerlendirmek ve sonuçları yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik tümör tipi, non-tümöral tiroid dokusu, multifokalite gibi histopatolojik prognostik belirleyiciler ile karşılaştırmaktır. TP53 ve C-kit boyanma özelliklerinin yeni yaklaşımlara zemin oluşturup oluşturmayacağını araştırmaktır. Çalışmamızda, 1999-2008 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD Laboratuvarı'nda normal tiroid, nodüler kolloidal guatr, folliküler adenom, papiller karsinom, folliküler karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinom tanısı almış 90 olgu retrospektif olarak morfolojik özelliklerine göre değerlendirildi. TP53 ve C-kit boyanma özellikleri immünohistokimyasal olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

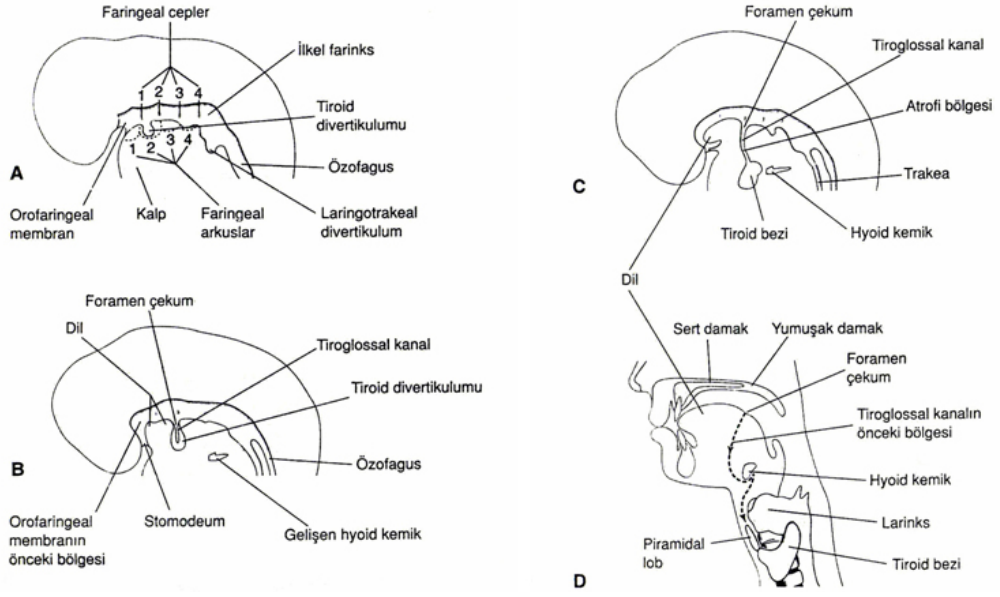
2.1. Embriyoloji

Tiroid bezi, embriyoda gelişen ilk endokrin bezdir. Fertilizasyondan sonra yaklaşık 24. günde, ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan kısa süre sonra küçük bir divertikulum olan tiroid divertikulumu oluşur. Embriyo ve dil büyürken, tiroid bezi taslağı, gelişen hyoid ve larinks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı iner. Gelişmekte olan tiroid kısa bir süre için, tiroglossal kanal denilen dar bir kanalla dile bağlanır (Şekil 1 A) (30,31).

Başlangıçta tiroid divertikulumunun içi boştur, fakat kısa sürede gelişmekte olan 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, istmus ile birbirine bağlı, sağ ve sol loblara ayrılmış solid bir yapı halini alır. Yedinci haftada, tiroid bezinin tam şeklini aldığı ve genellikle boyundaki erişkin konumuna ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu zaman diliminde, tiroglossal kanal normalde regrese olur ve kaybolur (32,33).

Tiroglossal kanalın proksimal açıklığı, dilin foramen çekumu olarak adlandırılan küçük, kör bir çukur olarak devam eder. Popülasyonun yaklaşık %50'sinde, istmusun superioruna uzanan bir piramidal lob vardır. Piramidal lob, fibröz doku ya da bazen musculus levator glandulae thyroideae ile hyoid kemiğe yapışabilir. Piramidal lob, tiroglossal kanalın distal son parçasının bir kalıntısıdır (Şekil 1 B,C) (32,33).

Tiroid taslağı, solid endoderm hücre kitlesinden oluşmuştur. Bu hücre topluluğu, daha sonra çevre vasküler embriyonik bağ dokusunun ilerlemesiyle epitel hücre kordonları ağına parçalanır. Onuncu haftada, kordonlar küçük hücresel gruplara bölünürler. Her bir hücre kümesinde kısa sürede bir lümen oluşur ve hücreler bu lümen etrafında tek sıra halinde düzenlenirler (Şekil 1 D). Mikroskopik olarak; 9. haftada folliküller hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10. haftada küçük folliküler lümenler görülür, 11-12. haftada kolloid sekresyonu görülmeye başlar, 14. haftada tiroid bezi, folliküler hücrelerle dōşeli, tam gelişmiş folliküllerden oluşur ve folliküllerin lümenlerinde kolloid bulunur (32,33).



Şekil 1: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (30).

2.2. Tiroid bezinin doğumsal anomalileri

Tiroid glandının oluşması embriyonel hayatın 17.gününde dil kökündeki endodermal bir hücre çoğalması şeklinde başlar. Bu hücre çoğalması farinksin önünde aşağı doğru uzanan bir kanal halini alır. Bu kanala tiroglossal duktus denir. Gelişim sürecinde tiroglossal duktus hyoid kemik korpusunun içinde kalır. Duktusun alt kısımları genişleyerek tiroid glandının iki lobunu oluşturur. Tiroglossal duktus, embriyonel hayatın 5.-10. haftaları arasında ortadan kaybolur. Ancak bazen duktusun en alt ucu gelişmesini tamamlar ve orta hattın biraz solunda yerleşen piramidal lobu oluşturur. Tiroglossal duktusun en üst ucu ise dil kökünde foramen çekum adı verilen bir çukurluk şeklinde kalır (31).

Tiroglossal duktus aşağı doğru uzanamayıp daha yukarıda gelişimini tamamlarsa ektopik tiroid dokusu meydana gelir. Ektopik tiroid en fazla foramen çekum bölgesinde olur. Ancak her yerde olabilir. Tiroid normal yerinde oluştuktan sonra, tiroglossal duktus kaybolmayıp kistik bir hal alırsa , buna da tiroglossal duktus kisti denir (31).

Tiroglossal Duktus Kisti :

Tiroglossal Duktus Kisti en sık görülen konjenital boyun kitlesidir. Genellikle 10 yaşın altında görülür. Ancak hastaların %35'i 30 yaş üzerindedir. Konjenital bir hastalık olmasına rağmen kistin geç olarak ortaya çıkmasının sebebi, embriyonel

hayatta kaybolmayan tiroglossal duktus epitelyal artıklarının, geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu tarafından uyarılarak büyümesidir (31).

Kitle %90 oranında orta hatta, %10 oranında ise hafif lateraldedir. Lateralde ise %95 soldadır (31).

Kist, tiroglossal duktus'un yolu boyunca herhangi bir yerde görülebilir. En sık infrahyoid bölgede (%60,9) ortaya çıkar. Ancak intralingual (%2,1), suprahyoid (%24,1), suprasternal (%12,9) yerleşimli de olabilir. Tiroglossal duktus kisti spontan veya cerrahi olarak dışarı açılırsa buna tiroglossal fistül denir. Ancak gerçek bir fistül olmadığı için tiroglossal sinüs de denir (31).

Kist epiteli genellikle psödostratifiye silyalı kolumnar epiteldir ancak skuamöz epitelde görülebilir. Kist duvarında müköz glandlar ve ektopik tiroid dokusu bulunabilir (31). Bu anomalilerde tiroid dokusu malign transformasyona uğrayabilir. En sık olarak papiller karsinom gelişir. Anaplastik karsinom da bildirilmiştir (7).

Tiroglossal duktus kisti ağrısız, mobil, yumuşak bir kitle olarak karşımıza çıkar. Nadiren hiyoid kemik ile tiroid kıkırdak arasına sıkışırsa fikse olabilir. İnfekte olduğunda ağrı, ciltte hiperemi ve odinofaji gelişir. Kistin tiroglossal duktus ile olan bağlantısı, dilin öne-arkaya hareketleri ve yutma sırasında mobilizasyona neden olur (31).

Tiroglossal duktus kisti 'nın ayırıcı tanısı dermoid kist, lenfadenopati, lipom, ektopik tiroid dokusu, tiroid nodülü, tükrük bezi tümörleri ile yapılmalıdır (31).

Ayırıcı tanı bazen ince iğne aspirasyon biyopsisini (İİAB) gerektirir. Hem tanı koymak hem de hastanın fonksiyon gören tiroid dokusunu saptamak amacı ile tiroid sintigrafisi yapılabilir. Tiroglossal duktus kistinin tedavisi cerrahidir (31).

Heterotopik tiroid dokusu:

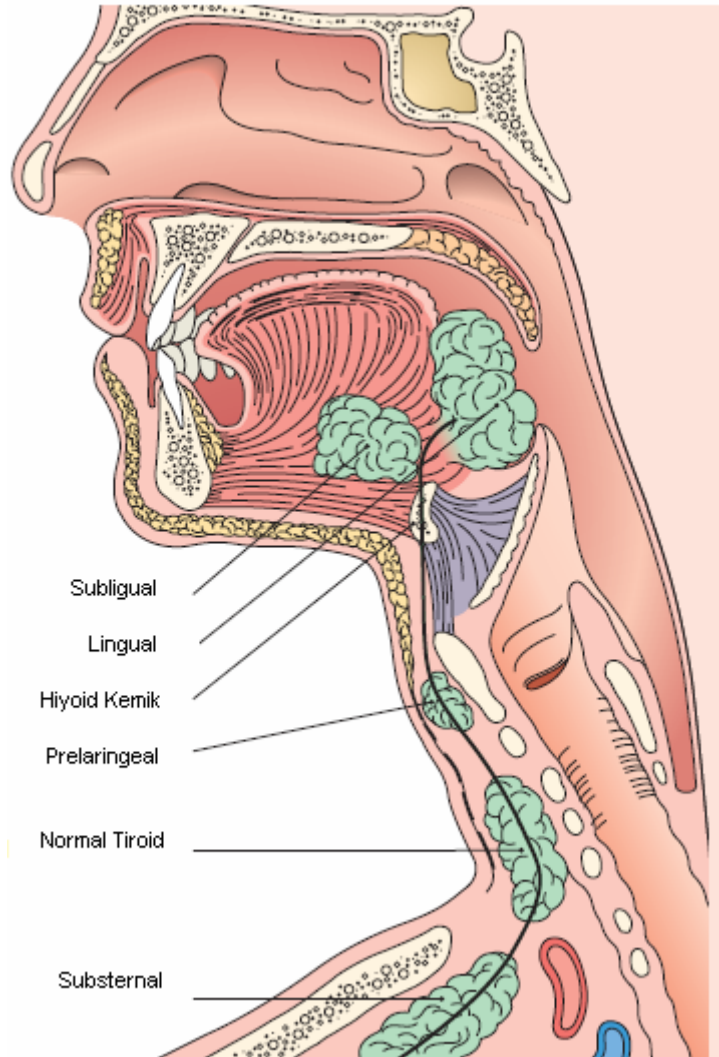
En sık görülen lokalizasyonu dil tabanıdır. Mikroskopik olarak esas glanddan farklı görülmez. Bazen kapsülle çevrilidir. Folliküller dilin iskelet kasları arasında gelişir. Lingual tiroid dokusu bulunan %70 hastada normal tiroid dokusu yoktur (31).

Diğer heterotopik tiroid dokusu bulunan alanlar ön dil, submandibular bölge, larinks, trakea, mediastendir. En uzak lokalizasyon porta hepatitis ve adrenal bezdir (7).

Lingual tiroid, dil kökünde ve vallekulanın önünde, orta hatta, sapsız, hassas olmayan, kırmızımsı bir kitle olarak yer alır. Orofarinkste yerleşir ve diğer tiroid anomalileri gibi kadınlarda fazladır. Disfaji, disfoni, dispne, öksürük ve hemoraji sık görülen semptomlardır. Gebelik sırasında tiroid hormonlarındaki artmaya bağlı belirginleşebilir (31).

Lingual tiroid skuamöz epitelle kaplıdır ve çok sayıda ektopik vasküler yapılar içerir. Kitle normal veya immatür tiroid dokusu içerebilir ve bu fonksiyonel veya disfonksiyonel olabilir. Cerrahi, kontrolsüz hipertrioidizm, hemoraji, semptomatik büyüme veya malignite düşünülüyorsa endikedir (31).

Heterotopik tiroid dokularında inflamasyon, hiperplazi ve tümör gelişebilir. Lingual tiroidden gelişen birçok folliküler karsinom olgusu bildirilmiştir (7).



Şekil 2: Heterotopik tiroid dokusunun yerleşim alanları (7).

2.3. Anatomi

Tiroid bezi, C5-T1 vertabralar düzeyinde, boynun ön-alt kısmında yerleşmiş, endokrin bir bezdir. Ağırlığı ortalama 20-22 gr'dır. Normal bir tiroid bezi, ortada istmus ile birleşmiş sağ ve sol olmak üzere iki lateral lobdan oluşmuştur. Lobus lateralisler üç yüzlü piramide benzerler. Kalınlık ve genişlikleri 2-2,5 cm., boyları 4-5 cm.'dir. Tepeleri tiroid kıkırdağın linea obliqua'sı, tabanları 5. trakea halkası düzeyindedir. Lobların arka-iç yüzleri krikoid kıkırdağa birer ligament aracılığı ile tutunmuştur. Bu yüzler ayrıca larinks ve trakeanın yan kenarlarına gevşek bağ dokusu ile tutunurlar (34).

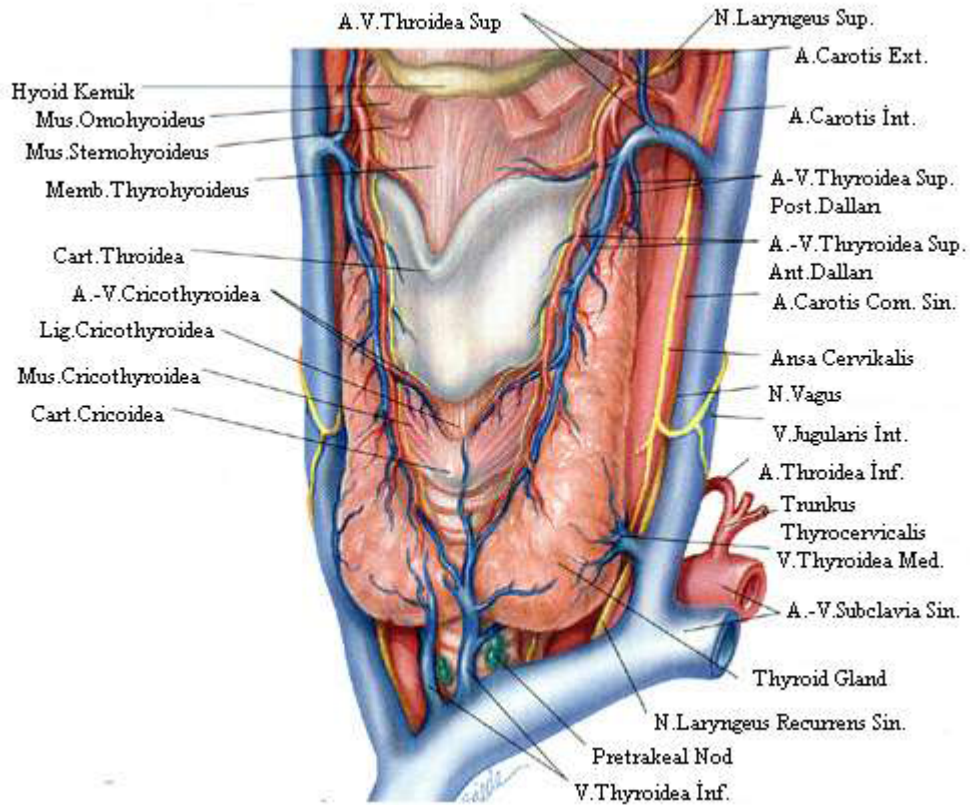
Tiroid bezinin içte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül ince bağ dokusu yapısındadır ve 'fibröz kapsül' adı verilir. Tiroide sıkıca yapışıktır, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, 'Lamina Pretrachealis' adı verilir ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. Lateral lobların arka yüzünde, tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında sağlı sollu iki çift paratiroid bezleri ve tiroidin arteri olan A.thyroidea inferior ve siniri olan N.laryngeus recurrens bulunur (34,35).

Tiroid bezinin önünde infrahyoid kaslar olan m. sternothyroideus ve m.sternohyoideus yer alır (36). Loblar yan kenarlarda damar-sinir paketi ve m. sternomastoideus ile komşudur. İstmus iki lobun alt kısımlarını birleştiren parçadır ve 0,5 cm. kalınlığında, 2x2 cm. boyutlarındadır. Arka yüzü genellikle 2. ve 3. trakea halkalarının ön yüzüne oturur. İnsanların % 40 'ında istmustan hyoid kemiğe lobus pyramidalis denilen bir tiroid bez dokusu uzanır (34).

Tiroid bezi bağımsız bir fibröz kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülün dışında yer alan fasya pretrachealis trakea, özofagus, larinks ve tiroid bezini ortak olarak sarar. Bu bakımdan tiroid bezi yutma sırasında larinksle birlikte hareket eder (34).

Tiroid bezinin kanlanması a. thyroidea superior ve inferior sağlar. Vena Superior ve medialis, V. jugularis eksterna'ya dökülürken, V. Thyroidea inferior, brakiosefalik sisteme katılır. Tiroidin zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroid bezinin superior ve medial bölgesinin lenfatikleri V. jugularis interna'ya, inferior bölgesinin lenfatikleri ise pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür (36)

Tiroid bezi superior ve medial servikal gangliyonun gelen postganglionik sempatik lifleri ile n.vagus'tan gelen parasempatik lifleri tarafından innerve edilir(34).



Şekil 3: Tiroid bezinin arterial ve venöz damarlanması (35).

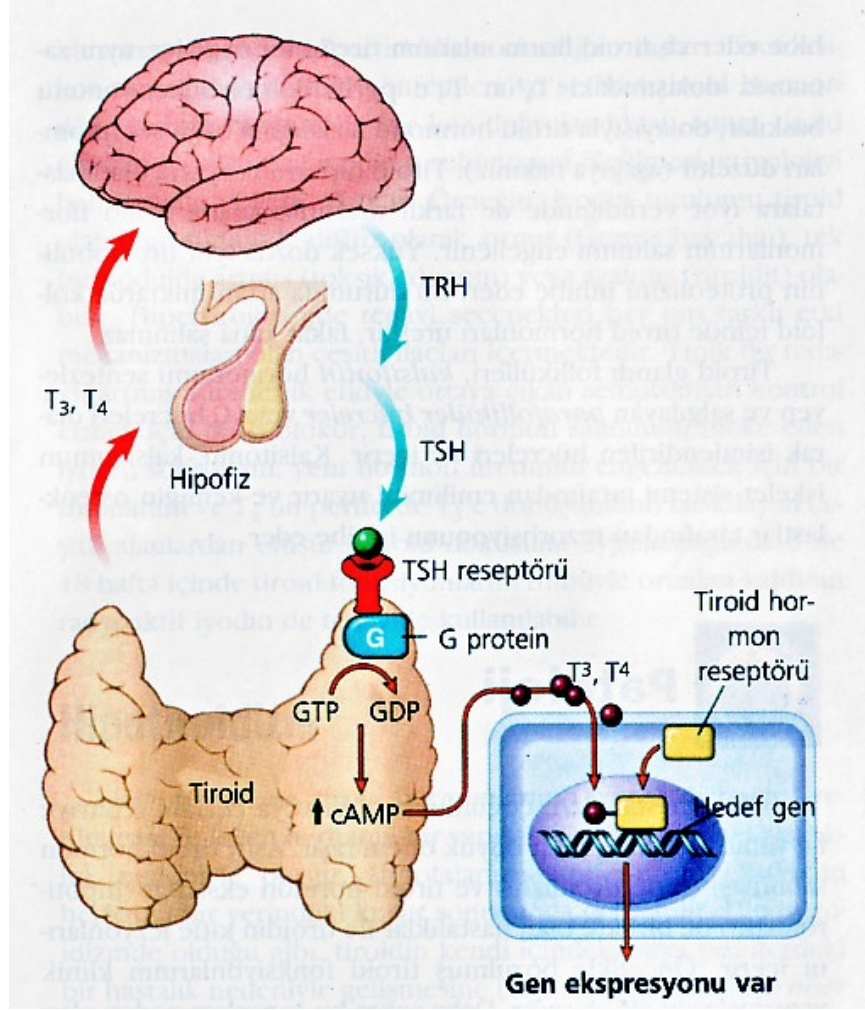
2.4. Histoloji ve Fizyoloji

Tiroid bezi, her biri yaklaşık 20-40 follikül içeren lobüllerden oluşur. Follikül büyüklüğü 50-500 mikron arasında değişir. Folliküller santral kolloidi çevreleyen epitelyal hücrelerle döşelidir. Follikül hücrelerinin şekli, bezin fonksiyonel durumuna göre değişir. Genellikle izoprizmatik olan hücreler, hiperfonksiyon durumunda yüksek prizmatiktir ve lümende az miktarda kolloid vardır. Hipofonksiyon durumunda ise, follikül hücreleri yassılaştırmış olup, endotele benzerler ve lümenleri kolloid ile doludur. Epitel hücreleri, genellikle ışık mikroskobu ile görülmeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Nükleusları büyük ve veziküler olup, yerleşimi santral ya da bazal membrana yakındır. Bir ya da daha çok nükleol içerebilir. Sitoplazma ince granüler ve soluk bazofiliktir (8,36).

Follikül lümenlerini dolduran kolloid, salgının depolanmış şeklidir. Kolloid aktif folliküllerde bazofilik, inaktif folliküllerde ise zayıf bazofilik ya da asidofilik boyanır. Aynı zamanda kuvvetli periodik asit shift (PAS) (+) reaksiyon verir. Bu durum, içerdiği tiroglobulinin bir glikoprotein olmasından kaynaklanmaktadır. Tiroglobulin içinde glikoproteine bağlı olarak tiroksin (tetrayodotironin, T4)

bulunur. Tiroksin aktif tiroid hormonudur ve bir aminoasit olan tirozin ile iyottan yapılmıştır (8,36).

Ön hipofizdeki tirotropik hücrelerden salınan Tiroid Stimulan Hormona (TSH) yanıt olarak, tiroid follikül epitel hücreleri tarafından, pinositoz ile tekrar hücreye alınan tiroglobulin, hücre içinde kolloid veziküllerini oluşturur. Hücre içinde lizozomlarla birleşen tiroglobulin molekülü intrasitoplazmik olarak parçalanır. Bu şekilde serbest hale geçen tiroid hormonu, %90'ından fazlası tetraiyodotironin (T4), çok az miktarı triiyodotironin (T3) şeklinde, follikül hücrelerinin bazal tarafından follikül etrafındaki kan kapillerlerinden sistemik dolaşıma salınır ve periferel dokulara taşınmak üzere geri dönüşümlü olarak plazma proteinlerine bağlanır. Bağlanmayan T3 ve T4, hücre içi reseptörlerle bağlanır ve sonuçta karbonhidrat ve lipit metabolizmasını düzenler ve bir çok hücrede protein sentezini uyarır. Bu sürecin net etkisi bazal metabolizma hızında artıştır (8,36). Triiyodotironin ve T4 düzeylerindeki düşüş hipotalamustan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve ön hipofizden TSH salgılanmasına yol açar. Böylece T3 ve T4 düzeyleri artar. Buna karşın T3 ve T4 düzeylerindeki artış TRH ve TSH sekresyonunu baskılar. Bu ilişki negatif geri bildirim halkası olarak adlandırılır. Tiroid Stimulan Hormon tiroid follikül epitelindeki TSH reseptörünü aktifler, o da G proteinlerinin aktiflenmesini ve siklik-AMP (cAMP) bağımlı tiroid hormon sentezi ve salgılanmasını sağlar. Periferde T3 ve T4, tiroid hormon reseptörü ile etkileşime girerek hormon-reseptör kompleksini oluştururlar ve nükleusa yerleşip hedef gen üzerindeki transkripsiyonu başlatan tiroid yanıt elemanlarına bağlanırlar (Şekil 3) (8).



Şekil 4: Hipotalamus, hipofiz, tiroid eksenindeki homeostaz ve tiroid hormonlarının etki mekanizması (8).

Tiroid bezinde, C hücreleri olarak da adlandırılan, follikül duvarının bazal membrana yakın kısımlarında ya da interfolliküler stromada tek tek ya da küçük gruplar halinde, soluk boyanan parafolliküler hücreler de vardır. Yapı ve fonksiyonları follikül epitel hücrelerinden tamamen farklıdır. Follikül hücrelerinden daha büyük, HE ile daha soluk boyanan, nükleusu ekzantrik yerleşimli, mitokondriden zengin hücrelerdir. Gümüşleme histokimyasal yöntemi ile sitoplazmalarında siyah renkli granüller ortaya çıkar. Bu granüller kalsitonin hormonu içerir. Bu hücrelerin apikal yüzleri, follikül lümenine karşı daima follikül epitel hücrelerine ait ince bir sitoplazma kısmı ile örtülü olduğundan, hiç bir zaman follikül boşluğuna kadar ulaşamazlar. Sentezledikleri kalsitonini ekzositozla yakındaki kan kapillerlerine boşaltırlar. Kalsitonin hormonu, iskelet sistemi

tarafından kalsiyumun absorbe edilmesini kolaylaştırarak, kandaki kalsiyum seviyesini düşürür ve kemiğin osteoklastlar tarafından rezorbsiyonunu önler (7,8,36).

2.5. Patoloji

2.5.1. Tiroidin Diffüz ve Nodüler Hiperplazileri

Tiroidin büyümesi, diğer adıyla guatr tiroid hastalığının en yaygın belirtisidir. Diffüz ve multinodüler guatr, en sık besinlerle alınan iyot eksikliği nedeniyle oluşan, tiroid hormon sentezindeki bozukluğu yansıtır. Tiroid hormon sentezindeki bozukluk serum TSH düzeyindeki kompensatuar artışa yol açar. Bu da sırasıyla tiroid follikül hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye, sonuçta tiroid glandının gros büyümesine neden olur. Bireylerin büyük çoğunluğunda glandın fonksiyonel kitlesindeki kompensatuar büyüme, hormon eksikliğinin üstesinden gelerek ötiroid metabolik durumu sağlar. Altta yatan neden çok ciddi olursa, konjenital biyosentetik defekt veya endemik iyot eksikliği gibi, kompensatuar yanıtlar hormon üretimindeki yetersizliğin üstesinden gelmeye yeterli olmayabilir ve sonuçta guatröz hipotiroidizm gelişir. Tiroidin büyüme derecesi, tiroid hormon eksikliğinin derecesi ve süresi ile orantılıdır (8).

2.5.1.1. Diffüz Non-toksik (Basit) Guatr

Diffüz non-toksik (basit) guatr nodülerite olmaksızın bütün tiroid bezini diffüz olarak tutan bir guatr türüdür. Genişlemiş folliküller kolloidle dolu olduğu için bu durumu tanımlayan kolloidal guatr terimi kullanılır. Kolloidal guatr toplumda endemik veya sporadik olarak görülür.

Endemik guatr sadece toprak, su ve yiyecek kaynaklarında iyot düzeylerinin düşük olduğu coğrafik bölgelerde ortaya çıkar. Endemik terimi belirli bir bölgede nüfusun %10'ndan fazlasında guatr görüldüğü zaman kullanılır. Bu durum özellikle iyot eksikliğinin çok yaygın olduğu, içinde Alpler, And dağları, Himalayalar'ın bulunduğu dünyanın yüksek dağlık bölgelerinde yaygındır (8). Genel olarak bir endemik guatr bölgesi olan ülkemizde iyot yetersizliğine bağlı guatr önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'deki guatr prevalansı %30,5 olarak bildirilmiştir. Karadeniz bölgesi endemik guatr bakımından başta gelmektedir. Bu bölgemizi

sırasıyla Doğu Anadolu, Ege, Marmara, İç Anadolu, Akdeniz ve en sonuncu olarak Güneydoğu Anadolu bölgeleri izlemektedir. Ülkemizin endemik guatr bölgesi olarak bilinen Karadeniz bölgesinde nodüler hiperplazi prevalansı %5.2 olarak saptanmıştır. Yine ülkemizde 1881 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %33'ünde nodül tespit edilmiştir (37). Urgancıoğlu ve Hatemi (37) Türkiye'de 115 yerleşim biriminde toplam guatr prevalansını %30.5, nodüler guatr prevalansını da %1.8 olarak bildirmişlerdir. Erdoğan ve arkadaşları (38) 1997 yılında 9-11 yaş grubunda ultrasonografi (USG) ile yaptıkları çalışmada Ankara, Kastamonu, Bayburt ve Trabzon'da guatr prevalansını sırası ile %26, %42.6, %45.3, %46.3 olarak bulmuşlardır (38). Isparta da 1984'te Ankara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmaya göre, endemik guatr bölgesi olarak bildirilmiştir (39). İstanbul Üniversitesi Patolojik Anatomi ve Kanser Enstitüsü'ne, nüfusları da gözönüne alınırsa, en fazla guatr materyali Isparta-Burdur, Batı Karadeniz ve Doğu Karadeniz olmak üzere üç bölgeden gelmektedir (37).

İyot eksikliği tiroid hormon üretiminin azalmasına ve kompensatuar olarak TSH artışına yol açar. Bunun sonucunda follikül hücre hipertrofi ve hiperplazisi ile guatr oluşturacak şekilde büyüme gerçekleşir. Besinlerin giderek iyotla zenginleştirilmesi ile endemik guatr sıklığı ve şiddeti belirgin şekilde azalmıştır (8).

İyot eksikliğinin aynı düzeylerde olduğu bölgelerde endemik guatr görülme prevalansındaki değişkenlik, başta besinlerde yer alan ve guatrojen olarak adlandırılan maddeler olmak üzere diğer nedenlerin varlığını işaret etmektedir. Fazla miktarda kalsiyum ve lahanası, karnabahar, Brüksel lahanası, şalgam gibi Brassica ve Cruciferae ailesine ait sebzeler tiroid hormon üretimini herhengi bir aşamada etkileyen maddelerin alınmasının guatrojenik olduğu gösterilmiştir (8).

Sporadik guatr endemik guatra göre daha seyrek görülür. Kadın cinsiyet baskınlığı vardır. Puberte veya genç erişkin dönemde pik insidans gösterir. Sporadik guatrın, tiroid hormon üretimini etkileyen maddelerin alınması da dahil olmak üzere bir dizi nedeni vardır. Diğer durumlarda guatr, tiroid hormon sentezini engelleyen herediter enzim eksikliklerinin sonucu olabilir. Bunların hepsi otozomal resesif geçiş gösterirler. Yine de sporadik guatr olgularının çoğunun nedeni açık değildir (8).

Morfolojik olarak diffüz nontoksik guatrın hiperplastik faz ve kolloid involüsyonu şeklinde iki fazı vardır. Hiperplastik fazda tiroid bezi diffüz ve simetrik olarak büyür. Büyüme genellikle orta derecededir ve nadiren 100 gr ile 150 gr ağırlığı geçer. Folliküller kalabalık kolumnar hücreler ile döşelidir. Tiroid bezinin tümünde birikim uniform değildir. Bazı folliküller dev boyutlara ulaşırken, bazıları küçük kalır. Besinlerle iyot alımı daha sonra artarsa veya tiroid hormonu talebi azalırca uyarılmış follikül epiteli gerileyerek kolloidden zengin büyük bir tiroid bezinin oluşumuna yol açar ki buna kolloidal guatr denir. Bu olgularda tiroid kesit yüzeyi genellikle kahverengidir, bir ölçüde camsı görünümde ve translüsen görünümündedir. Histolojik olarak follikül epiteli düzleşmiştir ve küboidaldir. İnvölüsyon döneminde kolloid bol miktardadır (8).

Basit guatrı olan hastaların büyük çoğunluğu klinik olarak ötiroiddir. Bu nedenle klinik belirtiler primer olarak büyümüş tiroid bezinin yarattığı kitle etkisi ile ortaya çıkar. Serum T3 ve T4 düzeyleri normal olmakla birlikte serum TSH düzeyi genellikle yükselmiştir veya az sayıda ötiroid bireylerde, beklendiği gibi normalin üst sınırındadır (8).

2.5.1.2. Multinodüler Guatr

Tekrarlayan hiperplazi ve involüsyon atakları birleşerek zamanla tiroid bezinde multinodüler guatr adı verilen daha düzensiz bir büyümeye neden olur. Uzun süren basit guatr olgularının tümü multinodüler guatra dönüşür. Bunlar nontoksik olabilir veya toksik multinodüler guatr oluşturabilir. Multinodüler guatr, tiroidin ileri derecede büyümesine neden olur ve tiroid hastalığının herhengi bir formuna oranla daha sık olarak neoplastik tutulumla karıştırılır. Basit guatrdan geliştikleri için hem sporadik hem de endemik formda olabilirler. Kadın erkek dağılımları aynı şekildedir ve muhtemelen kökenleri aynıdır. Ancak basit guatrın geç komplikasyonları oldukları için daha ileri yaşta kişiler etkiler (8).

Multinodüler guatrın, trofik hormonlar gibi dış uyaranlara yanıt vermede follikül hücreleri arasında çeşitlilik olduğu için gelişebildiğine inanılmaktadır. Follikül içindeki bazı hücreler adenoma yol açan genetik bozukluklar benzeri intrensek genetik anomaliler nedeniyle büyüme avantajına sahiptir. Bu hücreler çoğalan hücre klonlarına dönüşürler. Bu durum, herhangi bir dış uyaran olmaksızın

büyümesini otonom olarak sürdürebilen bir nodül oluşumuyla sonuçlanabilir. Bu model ile uyumlu olarak aynı multinodüler guatr içinde poliklonal ve monoklonal nodüller birlikte bulunabilir. Monoklonal nodüller, muhtemelen büyüme eğilimi gösteren genetik bir anormalliğin kazanılmasına bağlı olarak gelişmektedir. Otonom tiroid nodüllerinin bir kısmında TSH- sinyal yolağındaki proteinlerde, bu yolakta yapısal bir aktivasyona yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır. Düzensiz follikül hiperplazisi, yeni folliküllerin oluşumuna ve düzensiz kolloid birikimine, gerilimlere ve basınçlara, folliküllerin ve damarların yırtılmasına; bunu izleyerek hemorajiye, skarlaşmaya ve bazen de kalsifikasyonlara yol açar. Skarlaşma gerilimi artırır, bu döngü içinde nodülarite ortaya çıkar. Tiroid bezinin daha önceden var olan stromal çatısı genişleyen parankimi sararak nodül gelişimine katkıda bulunur (8).

Morfolojik olarak, multinodüler guatr 2000 gr üzerine çıkabilen asimetrik olarak büyümüş multilobüler glandlardır. Büyüme paterni önceden kestirilemez. Bir lobu diğerinden fazla tutabilir, trakea ve özefagus gibi orta hat yapıları üzerinde lateral basınç oluşturabilir. Nadiren büyük kısmı trakea veya özefagus arkasına gizlidir. Bazen nodüllerden biri klinik olarak tek bir nodül görüntüsü verebilir. Kesit yüzeyinde değişik miktarlarda kahverengi jelatinöz kolloid içeren düzensiz nodüller izlenir. Özellikle eskimiş olgularda sıklıkla hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon ve kistik değişiklik gibi regresif değişiklikler oluşur. Mikroskopik görünüm, basık inaktif epitelle döşeli, kolloidden zengin folliküller ile follikül epitelinde hipertrofi ve hiperplazi alanlarına eşlik eden dejeneratif değişikliklerden ibarettir (8).

Guatrın baskın klinik özellikleri, büyüyen glandın yaptığı kitle etkisi ile oluşur. Boyundaki büyük bir kitlenin yaptığı belirgin kozmetik etkinin yanı sıra guatr hava yolunun obstrüksiyonuna, yutma güçlüğüne, boyunda ve üst toraksın büyük damarlarında basıya neden olabilir. Hastaların çoğu ötiroiddir. Çok azında ise uzun süren bir guatrda gelişen hiperfonksiyon gösteren bir nodül, hipertiroidizme neden olabilir. Guatr, bazı özel klinik durumlarda hipotiroidizmin klinik bulguları ile birlikte olabilir. Radyoiyodin tutulumundaki farklı bölgelerdeki değişik aktivite düzeylerini yansıtan düzensizlik gözlenir. Hiperfonksiyon gösteren nodüllerde radyoiyodin yoğunlaşır ve sintigrafide “sıcak” görünür. Guatr, ayrıca tiroide ortaya çıkan tümörleri gizleyebildiği veya taklit edebildiği için de klinik önem taşır (8).

2.5.2 Tiroid Karsinogenezi ve Tiroid Tümörleri

2.5.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji:

Tiroid karsinomları, en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur (4,7). Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık tiroid karsinom insidansı 4/100.000, yıllık ölüm oranı ise 4/ 1.000.000'tür (9). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülmektedir (4). Olguların %95'ten fazlası primer ve epitelyal orijindir. Benign tiroid tümörleri sıktır ve kanserleri nispeten daha nadirdir. Epitelyal tümörler arasında folliküler orjinli olanlar C hücre orjinli olanlardan sayıca daha fazladır. Folliküler orjinli karsinomların çok büyük kısmında 10 yıllık sağ kalım %90'nın üzerindedir. Tiroidin primer lenfomaları sık değildir. Diğer non-epitelyal maligniteleri ise çok nadirdir (4).

Primer tiroid kanseri genç ve orta yaş erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir (4). Endokrin tümörler arasında en sık görülen tiroid kanseri, %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 (4,7,40,41). Ortalama görülme yaşı papiller karsinom için 40-50, folliküler ve medüller karsinom için 50 ve çok az görülen indifferansiye karsinom için ise 60'tır. Yapılan araştırmalar tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum düşündürmüştür ki seks hormon reseptörleri ile ilgili spesifik bir gen tiroid karsinomlarının patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (4). Cinsiyete bağlı bu farklılık, çocuklarda ve yaşlılarda daha azdır (4,8,42,43). 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 (44).

Tiroid kanserlerinde yaşa bağlı insidans oranı; yılda 100.000 popülasyonda erkeklerde 0,8-5, kadınlarda ise 1,9-19,4 arasında değişkenlik gösterir. Danimarka, Hollanda, Slovakya'da daha düşük oranda görülmekle birlikte İsveç, Fransa, Japonya ve Amerika'da daha yüksek oranda görülmektedir. En yüksek oranlar Hawaii, İzlanda ve İsrail'de bildirilmiştir (45). Tiroid kanseri görülme oranı çoğu ülkede 1970'lerden

sonra artmıştır, ancak yeni tanı yöntemlerinin kullanımındaki artışa bağlı olarak tümörlerin daha küçük çapta ve erken dönemde tespit edilmesi tümörlerin neden olduğu ölüm oranında azalmaya yol açmıştır (4).

Türkiye’de tiroid kanserinin sıklığı hakkında yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır. Türkiye’nin farklı yörelerinde yapılan çalışmalarda tiroid kanser sıklığının son sıralarda olduğu belirtilmiştir (46). Sümer ve arkadaşlarının (47) yaptığı bir çalışmada Sivas yöresinde tiroid kanseri erkeklerde %0,3, kadınlarda 1,3 oranı ile böbrek, safra kesesi ve özefagustan sonra nadir görülen kanserlerden biridir. Aydın ve arkadaşlarının (48) Mersin ilinde yaptığı çalışmada ise tiroid kanserinin %1,9 oranı ile en nadir görülen kanser olduğu tespit edilmiştir.

2.5.2.2. Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (4)

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 Müsinöz karsinom)

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

2.5.2.3. Etyoloji ve Patogenez:

Tiroid karsinomlarının gelişiminde çevresel, genetik, hormonal faktörler ve bunlar arasındaki ilişki önemlidir (4,5,8). Çevresel etkenler genotoksik ve non-genotoksik etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyoda bağlı, nongenotoksik etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimülasyonu sonucu ortaya çıkar (8). Radyasyon folliküler adenom ve folliküler karsinoma neden olan bir faktördür. Folliküler karsinomda papiller karsinoma göre radyasyonun etkisi daha azdır. Dünya çapında çocuklarda tiroid kanser insidansı 1 milyonda 1 iken, Beyaz Rusya'da Çernobil kazasını takiben insidans on yılda en az 30 kat artmıştır (4). Risk faktörü olan radyasyonun önemi 1986 yılındaki Ukrayna'da Çernobil nükleer kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid kanser insidansının dramatik artması ile kendini göstermiştir (49). Bu artış kaza sonrası 1-4 yıl gibi kısa bir süre içinde gözlemlenmeye başlamıştır. Radyasyonla indüklenmiş solid tümörlerde bilinen latent süre yaklaşık 10 yıl kadardır. Ancak bu olayda; konunun hassasiyeti nedeniyle taramalardaki artış, bu bölgelerde yaşayan çocuklarda var olan iyot eksikliği, genetik alt yapı, Çernobil ile ilişkili iyonize radyasyona maruziyet ile birlikte düşünüldüğünde değişim gösterebilir (50). Yine Çernobil nükleer kazasına maruz kalan çocukların %75'inde lokal lenf nodu metastazı, %50'sinde ise kötü diferansiye tiroid karsinomu saptanmıştır (6). Bu olgular, papiller tiroid karsinomunun radyasyonla indüklenmiş moleküler genetik incelemesi için uyarıcı olmuş ve genetik zedelenmelerin gösterilmesini sağlamıştır. Bu tümörlerin seçilmiş bir grubunda yapılan genetik incelemelerde, DNA kırılma noktasında papiller tiroid karsinomunun tipik değişimi tespit edilmiş ve radyasyonla indüklenmiş gen bozulmalarındaki mekanizma aydınlatılmaya çalışılmıştır (4,50). Sporadik tiroid tümörlerinin değişik tiplerinde bulunan genetik değişimler, Çernobil sonrası görülen papiller tiroid karsinomlardan

farklıdır (50). Papiller karsinomlarda sporadik olgulara oranla daha yüksek sıklıkta RET/PTC (özellikle RET/PTC3) gen değişimi görülmektedir (51,52,53).

Çevresel etkenlerden olan iyonize radyasyona maruziyet, DNA hasarına neden olarak tiroid kanser riskinde belirgin artışa yol açan önemli bir risk faktörüdür. Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis ve servikal tüberküloz lenfadenit gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyona bağlı olarak, olguların %9'unda uygulamadan 10 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir (6,49,51,54). Radyasyon ile ilişkili kanser gelişme riski, radyosensitivitesi nedeniyle tiroid glandında diğer organlardan daha yüksektir. (43,51). Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür ve genomda ön patern olmadan uçlarda tekli ya da çoklu kırılmalara yol açabilir. Bununla birlikte, DNA zedelenmelerini onarabilen hücreler, malign değişim için risk taşırlar. (50)

Radyasyon DNA'da çift iplik kırılmasına neden olur. Bu durum RET/TRK geninin yeniden düzenleniminin neden radyasyonun folliküler karsinomdan çok papiller karsinom gelişimiyle ilişkili olduğunu açıklar (4).

Genetik odağı bilinmemekle birlikte son zamanlarda ailesel tiroid papiller karsinomu tanımlanmıştır. Familial adenomatöz polipozisde APC (Adenomatöz Polipozis Koli) geninin mutasyonları ve Cowden hastalığında PTEN (fosfataz ve tensin homolog) gen değişiklikleri tiroid karsinomu gelişiminde kalıtsal yatkınlık ile ilişkiyi açıklayabilir (6,8).

Papiller tiroid karsinomu iyot alımının fazla olduğu coğrafi alanlarda daha fazladır. Folliküler karsinom özellikle iyot eksikliği ile ilişkilidir (4). Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği görülen bölgelerde olduğunu desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, folliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, ancak papiller tiroid karsinomu insidansının arttığı görülmüştür (55).

Ayrıca papiller karsinom lenfositik tiroidit ile belirgin ilişkilidir (4).

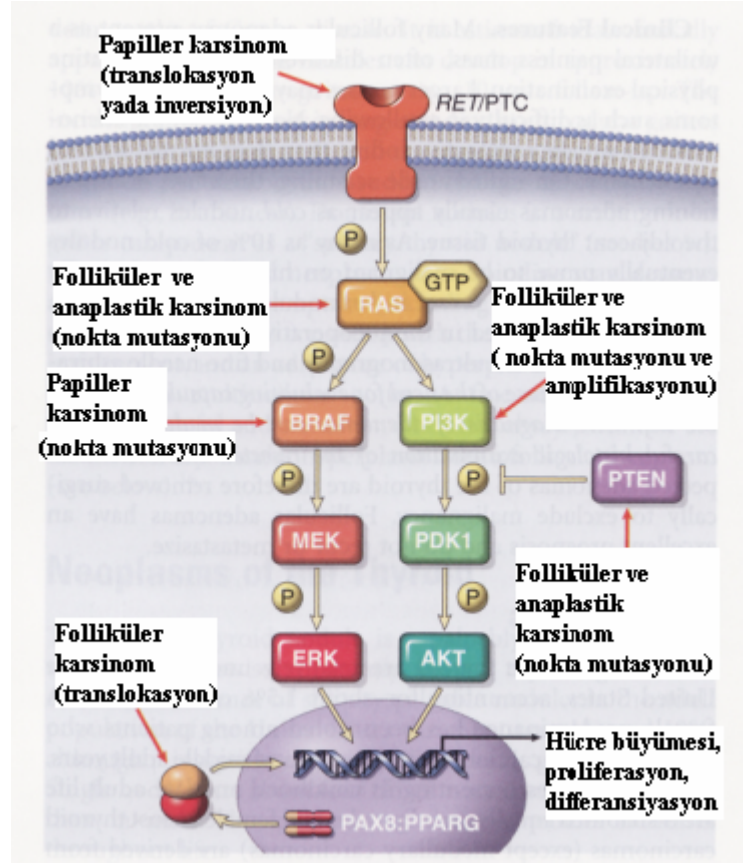
Tablo 1: Tiroid kanserinin patogenezinde onkogenlerin rolü (6).

Onkogen	Mekanizma
Hücre membranında sinyal iletiminde defekt	
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
Nükleustaki düzenleyici faktörlerde defekt	
Myc	Aşırı ekspresyonu
Fos	Aşırı ekspresyonu
TP53	Nokta mutasyonu

Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. Bunlardan en iyi tanımlanan papiller ve medüller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogenidir (6,49,56,57). Normalde tiroid follikül epitel hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni, tirozin kinaz reseptörünü kodlar. 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 (6,8,49,55,58,59). Papiller tiroid karsinomlu olguların %33'ünde RET gen aktivasyonu, %17'sinde TRK

protoonkogeni bulunur (60). RET/PTC yeniden düzenlenimi radyasyona bağı gelişen tiroid kanserlerinde yaygındır (41,58). RET protoonkogeni follikül epitel hücrelerin aksine parafolliküler hücrelerden eksprese edilir. Papiller tiroid karsinomunda RET protoonkogeninde aşırı ekspresyon görülür iken, herediter medüller karsinoma sahip bireylerin %95'inde nokta mutasyonu saptanmış, sporadik medüller karsinomların %20-30'unda da somatik mutasyon tespit edilmiştir (6,41,49,57,58). Papiller karsinomda görülen diğer bir mutasyon BRAF genindedir. BRAF gen mutasyonu erkeklerde, yaşlılarda, lenf nodu ve uzak metastaz gibi kötü klinikopatolojik özellikleri olan papiller tiroid karsinomlu olgularda daha sık görülür ancak prognoza etkisi halen tartışmalıdır (56,61,62,63,64). Çeşitli çalışmalar anaplastik tiroid karsinomlarının BRAF mutasyonu olan papiller karsinom zemininden geliştiğini göstermiştir (65). Tiroid folliküler karsinomunun ise en önemli moleküler özelliği RAS nokta mutasyonları veya PAX8-PPAR gamma yeniden düzenlenimidir, ancak tanısal ve prognostik açıdan bir önemi yoktur (6,55,57).

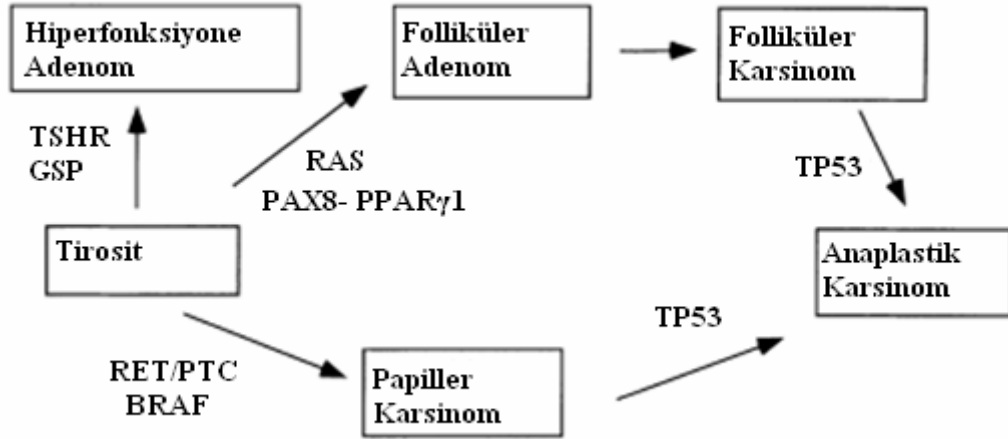
RAS nokta mutasyonlarının oranı adenom ve karsinomlarda benzer sıklıktadır. Buna karşılık TP53 tümör süpresör gende inaktivasyon iyi diferansiye tiroid karsinomlarında nadir, fakat anaplastik karsinomlarda sıktır (49,59,65). Radyasyona maruziyet sıklıkla papiller karsinoma neden olurken, folliküler karsinomun etyolojisinde radyasyona ek olarak diyetdeki iyot eksikliği gelmektedir (4). Hem iyot eksikliği hem de genetik etkilerin varlığı folliküler karsinomun nodüler guatr öyküsü ile ilişkisini ortaya koyar. İyot eksikliğine bağı olarak ortaya çıkan yüksek TSH düzeylerinin büyümeyi uyarması, dishormonogenezde sıklıkla folliküler karsinom oluşması gözlemini destekler. Hem dishormonogenezde hem de Cowden sendromunda görülen multiple adenomların folliküler karsinoma dönüşebilmesi, adenomdan karsinoma geçiş olabileceğini gösteren bir bulgudur. Papiller karsinom görülme sıklığı iyot eksikliği olan bölgeler ile karşılaştırıldığında, diyetle yüksek veya yeterli iyot alan coğrafik bölgelerde daha yüksektir. İyot eksikliği olan bölgelerde papiller karsinomun görülme sıklığı iyot yüklemesinden sonra artar (4). Fakat bu durumun papiller karsinom görülme oranındaki artışa mı yoksa folliküler karsinom görülme oranındaki azalmaya mı bağı olduğu kesinlik kazanmamıştır (4).



Şekil 5: Tiroid bezinin folliküler hücre kökenli malignitelerinde genetik değişiklikler (1).

Papiller tiroid kansinomu saptanan tiroid bezinde multinodüler guatr, kronik tiroidit ve Graves hastalığı çok sık görülür. Ancak bunların tiroid tümörü gelişimi ile ilişkileri henüz tespit edilememiştir (44,66). Çok sayıda araştırma papiller tiroid kansinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininden geliştiğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda önceden var olan tiroiditi kanıtlayacak serolojik bir gösterge genellikle yoktur (67). Ott ve arkadaşları (68) Hashimoto tiroiditinin tiroid kanserine zemin hazırlayan bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunlara zıt olarak Del Rio ve arkadaşlarının (69) kronik tiroidit içeren ve içermeyen 175 papiller tiroid kansinomlu olgu ile yaptıkları bir çalışmada; kronik lenfositik tiroiditin tümör gelişiminde minimal etkiye sahip olduğu ve tümör agresifliğini etkilemediğini bulmuşlardır. İyot eksikliğinin neden olduğu endemik guatr bölgelerinde folliküler kansinom daha fazla görüldüğü için uzun süreli multinodüler guatrın kansere yol açtığı ileri sürülmüştür (8). Bu bilgiye aykırı olarak; Gandolfi ve arkadaşları (70)

yaptığı çalışmada; multinodüler guatr'ın eşlik ettiği tiroid kanser tipinin daha büyük oranda papiller karsinom olduğu bildirilmiştir (71).



Şekil 6 : Tiroid karsinomunda karsinogenez basamakları (72).

Tiroid karsinomları, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Bu durum, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabilir (8). Bazı çalışmalar, tiroid karsinomu gelişiminde artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilitte sorunları, oral kontraseptifler gibi çeşitli hormonal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (73).

2.5.3. Tiroid Tümörlerinde WHO Sınıflaması (2004) (4)

Tiroid Karsinomları

- I. Papiller karsinom
- II. Folliküler karsinom
- III. Az differansiye karsinom
- IV. İndifferansiye (anaplastik) karsinom
- V. Skuamöz hücreli karsinom
- VI. Mukoepidermoid karsinom
- VII. Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom
- VIII. Müsinöz karsinom
- IX. Medüller karsinom
- X. Miks medüller ve folliküler hücreli karsinom

- XI. Timus benzeri differansiyasyonlu iğsi hücreli tümör
- XII. Timus benzeri differansiyasyon gösteren karsinom

Tiroid adenomları ve ilişkili tümörleri

- I. Folliküler adenom
 - 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
- II. Hyalinize trabeküler tümör

Diğer tiroid tümörleri

- I. Teratom
- II. Primer lenfoma ve plazmasitom
- III. Ektopik timoma
- IV. Anjiosarkom
- V. Düz kas tümörleri
- VI. Periferik sinir kılıfı tümörleri
- VII. Paraganglioma
- VIII. Soliter fibröz tümör
- IX. Folliküler dentrik hücreli tümör
- X. Langerhans hücreli histiositozis

Sekonder tiroid tümörleri

2.5.4. Tiroid Karsinomlarında TNM Evrelemesi (4)

Primer Tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilememiş

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve tiroide sınırlı

T2: Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük- 4 cm'den küçük ve tiroide sınırlı

T3: Tümörün en büyük boyutu 4 cm'den büyük ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon var

T4a: Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özofagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş

T4b: Tümör prevertebral fasya veya karotid arter veya mediastinal damarları invaze etmiş

Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu (N)

NX: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var

N1a: Pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/ Delphian lenf nodu metastazı var

N1b: Unilateral veya bilateral servikal ya da superior mediastinal lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastaz değerlendirilememiş

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.5.5. Tiroid Adenomu

2.5.5.1. Folliküler Adenom

Tiroidin folliküler differansiyasyon gösteren kapsüllü benign tümörüdür (4). En sık görülen tiroid neoplazisidir (7).

Epidemiyoloji ve Etyoloji:

Soliter, soğuk tiroid nodülleri iyodun yeterli olduğu coğrafik bölgelerde yetişkinlerin %4-7'sinde görülür. Nodüllerin insidansı iyot yetmezliğinin bulunduğu coğrafik alanlarda diyetle iyot alımının seviyesi ile ilişkilidir ve popülasyonun %50'sinde görülür (4). Sintigrafide genellikle soğuk, bazen ılık ve nadiren sıcak nodül şeklinde, ötiroid erişkin hastalarda görülür. Tiroid adenomlu birçok hastada tiroglobulin değerleri yüksektir (7). Maligniteye ilerleme oranı tek soğuk nodül ve multinodüler guatr ile benzerdir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Erkekler daha az etkilenmesine rağmen maligniteye ilerleme riski nispeten daha fazladır. Adenom insidansı iyot alımındaki değişiklik ve popülasyonların radyasyona maruziyeti ile ilişkilidir (4).

Folliküler adenomda etyolojik faktörler folliküler karsinom ile büyük oranda benzerdir. Radyasyonun neden olduğu adenomlar çok uzun bir latent period gösterir. İyot yetmezliğinin olduğu alanlarda adenomlar sıktır ve genellikle bir guatrın parçası olarak bulunurlar. Folliküler adenomlar ayrıca Cowden sendromunda ve dishormonogenezisde de görülebilirler (4).

Folliküler adenomlar normal tiroid bezinde ve struma ovarii gibi ektopik tiroid dokularında gelişebilir (4).

Klinik Özellikler

Küçük folliküler adenomlar genellikle asemptomatiktir. Hasta tarafından tesadüfen saptanabilir yada dikkatli bir fizik muayene ile palpe edilebilir. Adenom içinde spontan hemoraji nadir olarak ağrıya neden olur ve bu adenomun büyümesinin akut fazının sonucudur (4).

Diagnostik yaklaşım

Foliküler adenomlar USG’de tek solid nodül şeklinde görülürken, radyoaktif iyot görüntüleme genellikle hipofonksiyoneldir. Bu lezyonlar görüntüleme çalışmaları ile genellikle iyi ayrılır. Adenomların az bir kısmı radyoaktif iyot görüntüleme sıcaktır ve bu durum hipertiroidizm ile ilişkilidir (4).

Foliküler karsinomlar büyük olma eğiliminde iken, pek çok folliküler adenom oldukça küçüktür (4).

Makroskopik Özellikler

Foliküler adenomlar genellikle tek, yuvarlak ya da oval nodül şeklinde olup, ince bir kapsülle çevrilidirler. Kesit yüzü gri-beyaz, kahverengi etsi görünümündedir. Gri-beyaz kesit yüzüne sahip tümörler solid ya da trabeküler büyüme paternine sahip iken, kahverengi kesit yüzüne sahip tümörler kolloidden zengin follikül formasyonu gösterirler. Hemoraji ve kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler olabilir. Tümör genellikle 1-3 cm boyutundadır. Ancak daha büyük de olabilirler. Nadiren folliküler adenomlar nodüler hiperplazi zemininde gelişebilir. Tümör zemindeki nodülden (kolloidal ya da hiperplastik) kapsül varlığı ve etsi görünüm ile ayrılabilir (4).

Histopatoloji

Foliküler adenomlar tipik olarak farklı kalınlıkta fibröz bir kapsülle çevrilidir. Vasküler ya da kapsüler invazyon yoktur. Yapısal paterni ve sitolojik özellikleri çevre tiroid dokusundan farklıdır. Tümör, en çok folliküler ya da trabeküler olmak üzere farklı yapısal özellikler gösterebilir. Tümör hücreleri küboidal, kolumnar ya da poligonaldır ve nadiren iri hiperkromatik nükleus da görülebilmeye rağmen, sıklıkla uniform, koyu yuvarlak nükleusa sahiptir. Tümörün fiksasyonun geciktiği santral kısmında nükleus şişmiş, büyük ve soluk görülebilir. Mitotik figürler nadirdir. Genellikle ince vasküler yapılardan zengin dar bir stroma vardır ancak bu histolojik kesitlerde belirgin olmayabilir. Subkapsüler bölgede fokal miksoid değişiklik görülebilir. Stromada ödem, hyalinizasyon, hemoraji, kalsifikasyon, kartilaginöz metaplazi, kist oluşumu ve iskemi gibi sekonder değişiklikler görülebilir (4).

Büyüme paterni; folliküler adenomlar tümörü oluşturan folliküllerin büyüklüğüne göre normofolliküler, makrofolliküler ve mikrofolliküler olarak ayrılır. Tek bir tümörde bu yapısal paternlerin birden fazlası görülebilirse de bu tanımlayıcı isimleri kullanmak zor olabilir (4).

İmmünohistokimyasal bulgular; folliküler adenomlar Sitokeratinler, Tiroglobulin ve TTF-1 ile immünreaktiftir ancak CK19, Kalsitonin ya da pan-endokrin belirteçlerle negatiftir (4). Laminin ve diğer bazal membran komponentleri ile folliküller etrafında reaktivite vardır (7).

Ayrıcı tanı; folliküler adenom ve adenomatoid nodül arasındaki ayrım bazen oldukça zordur. Genel olarak, adenomatoid nodüller multipldir, iyi sınırlı fibröz kapsülü yoktur ve morfolojik olarak folliküller çevre tiroid dokusuyla benzerdir. Folliküler karsinomu folliküler adenomdan ayıran histolojik özellikler vasküler ya da kapsül invazyonu varlığıdır. Bu nedenle makroskopik olarak yeterli örnekleme çok önemlidir. Kapsül invazyonu sıklıkla kapsüle doğru açılmış çizgisel yollar gibi görünen daha önceki ince iğne aspirasyon biyopsisi alanından ayrılmalıdır. Vasküler endotelial proliferasyon vasküler invazyondan ayrılmalıdır. Bu durumda endotelial belirteçler yararlıdır. Folliküler adenomla karşılaştırıldığında folliküler karsinomda fibröz kapsül kalındır. Bir folliküler adenom belirgin fibrovasküler stroma, solid büyüme ya da iğsi hücreler gibi farklı histolojik özellikler gösteriyorsa medüller karsinom dışlanmalıdır (4).

Tiroid bezi içerisinde gelişen paratiroid adenomu mikrofolliküler, berrak hücreli ya da onkositik tip folliküler adenom ile benzerlik gösterebilir. Bu durumda İHK'sal olarak paratiroid hormon ile doğrulanabilir (4).

Sitopatoloji; folliküler adenomların aspirasyonu genellikle sellülerdir. Çok sayıda follikül hücreleri vardır. Kolloid az ya da hiç yoktur. Çoğu kez folliküler hücreler hem tek tek dağılmış halde hem de sınırsız tabakalar halinde bulunurlar ve mikrofolliküler patern gösterirler. Mikrofolliküller, santralinde nokta şeklinde kolloid bulunan, küçük halkalar yapmış 6-12 nükleuslu gruplardan oluşur. Makrofolliküler adenomlar, tek tabakalı folliküler hücreler ile bol kolloidden oluşur. Bu görünüm adenomatoid nodülde gözlenen sitolojik bulgular ile çok benzerdir. Sitolojik preparatlarda folliküler adenom ve folliküler karsinom ayrımı mümkün değildir (4).

Histopatolojik Alt Tipler:

Foliküler adenomun histopatolojik alt tipleri şunlardır (4).

Onkositik Adenom:

Bu soliter ve kapsüllü tümörler makroskopik olarak belirgin kızıl kahverengi görünüm ile karakterize olup, sıklıkla santral kısmı skarlıdır. Histopatolojik incelemede; tümör hücreleri bol granüler eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleollü büyük nükleuslu hücrelerden oluşur. Nadiren nükleus hiperkromatik olabilir. İyi şekilli folliküllerden solid ve/veya trabeküler büyüme paternine değişen farklı paternlere sahiptir. Kolloid sıklıkla yoğun görülür ve şekli psammom cisimlerine benzeyebilir. Fokal yada tamamen papiller yapı vardır. Ancak papiller karsinomun tipik nükleer tanı kriterleri yoktur. Onkositik folliküler karsinomdan kapsül ya da vasküler invazyon yokluğu ile ayrılır. Multipl onkositik adenomlar özellikle genç kadınlarda görülür ve karsinom progresyonu ile ilişkilidir (4).

Papiller Hiperplazili Folliküler Adenom:

Foliküler adenomun papiller alt tipi olarak da bilinir. Makroskopik olarak genellikle kapsüllü ve kısmen kistikdir. Histopatolojik incelemede uniform, yuvarlak ve hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücreler ile döşeli geniş ya da ince dallanan fibrovasküler kovu bulunmayan papillalardan oluşmuştur. Papiller karsinomun tipik nükleer tanı kriterleri yoktur. Bu tümör baskın olarak çocuklar ve gençlerde görülür ve multipl olabilir (4).

Fetal Adenom:

Bu alt tip, özellikle tümörün merkezinde olmak üzere, ödemli stroma içerisinde mikrofolliküler/trabeküler yapılar ile karakterizedir. Bu tümörlerin %50'sinden fazlası anöplodiddir (4).

Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom:

Bu lezyon nükleusun periferde yer değiştirmesiyle oluşan sitoplazmik vakuollü taşlı yüzük hücreleri ile karakterizedir. Vakuoller tiroglobulin ile immünreaktiftir (4).

Müsinöz Folliküler Adenom:

Bol ekstrasellüler müsin birikimi ile karakterizedir. Sıklıkla mikrokistik, retiküler ya da multikistik büyüme paterni vardır. Folliküler neoplazinin tipik özellikleri tümörün bazı alanlarında belirgindir (4).

Lipoadenom:

Tümörün her tarafında karışık matür yağ hücrelerinin bulunduğu bir folliküler adenomdur (4).

Berrak Bücreli Folliküler Adenom:

Bu terim mitokondrinin balonlaşması, lipid ya da glikojen birikimi ya da hücre içi tiroglobulin birikimi sonucu tümör hücrelerinin sitoplazmik berraklaşması ile ilgilidir. Metastatik renal hücreli karsinomdan ayrımda Tiroglobulin ve TTF-1 faydalıdır (4).

Toksik (Hiperfonksiyonel) Adenom:

Tiroksinin otonom üretimine bağlı hipertiroidizm semptomları ile ilişkili bir folliküler adenomdur. Histolojik olarak, folliküller sıklıkla yüksek, uzun hücreler tarafından çevrelenmiştir. Lümen içine papiller projeksiyonlar gösterir. Tümör radioaktif iyot görüntüleme “sıcak nodül” olarak görülür (4).

Atipik Adenom:

Atipik adenom terimi yüksek sellülarite, nükleer atipi ya da alışılmadık histolojik patern gösteren folliküler neoplaziler için kullanılır. Ancak tam örnekleme ile vasküler ve kapsül invazyonu yoktur. Histolojik olarak kaygı verici görünüme rağmen, bu tümör benign davranış gösterir (4).

Bizar Nükleuslu Folliküler Adenom:

Tek ya da küçük gruplar halinde iri hiperkromatik nükleuslu bizar tümör hücreleri ile karakterizedir (4).

Genetik:

Foliküler adenomlarda tutarlı bir onkogen anormalliği bulunmaz (7). Klonal sitogenetik sapmalar tiroid adenomlarının yaklaşık %45'inde saptanmıştır. Trizomi 7 en sık aberrasyon tipidir. Yapısal aberrasyonlar arasında kromozom 19'un uzun kolu (19q13) ve kromozom 2'nin kısa kolunu (2p21) içeren translokasyonlar çoğunluktadır. Tiroid adenomlarının küçük bir grubu kromozom 13 delesyonu ile karakterizedir (4).

Adenom hücrelerine büyüme üstünlüğü veren moleküler değişiklikler genellikle bilinmez. RAS gen mutasyonu folliküler adenomlarda ve multinodüler guatrda saptanırken toksik adenomda saptanmamıştır. Hiperfonksiyone adenomlar ve tiroid nodüllerinde TSH reseptör geninde ve GTP (Guanin trifosfat) bağlayıcı proteinini uyaran α -alt birimini kodlayan gende mutasyonlar tanımlanmıştır (4).

Onkositik alt tip sıklıkla kromozomal DNA dengesizliği gösterir. Mitokondrial DNA'nın (mtDNA) somatik mutasyonları ve sıra değişimleri malign onkositik tümörler kadar benign lezyonlarda da bulunur. Hatta onkositik neoplazilere komşu non-tümöral dokularda da saptanır. İleri sürülmektedir ki mtDNA'daki polimorfizm ve büyük delesyonlar bu sitolojik değişime yatkındır. Bazı olgular *PPAR γ* yeniden düzenlenimi gösterebilir (4).

Genetik olarak Cowden's hastalığı olan kişilerde multipl folliküler adenomlar çok sık görülür (7).

Prognoz:

Foliküler adenomlar cerrahi olarak tamamen çıkarıldıklarında iyileşme tamdır (4).

2.5.6. Tiroid Karsinomları

2.5.6.1. Papiller Karsinom

Papiller tiroid karsinomu, tiroid karsinomları arasında en sık görüleni ve en yavaş seyirli olanıdır (4,7,73).

Papiller tiroid karsinomu herhangi bir yaşta görülebilir Nadir olarak konjenital olgular da bildirilmiştir (71). Genellikle 40 ve daha genç yaşlarda görülür (7,73).

Papiller tiroid karsinomunda kadın / erkek oranı 2 / 1 ile 4 / 1 arasında değişmektedir (7,73).

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Papiller karsinom en sık 20-50 yaş erişkinlerde görülür. Ancak altıncı ve yedinci dekatlarda ikinci sıklığını oluşturmaktadır (7,73). Onbeş yaşından önce nadir görülmesine rağmen, en sık görülen çocukluk çağı tiroid malignitesidir. Kadın/erkek oranı 4:1'dir. 50 yaş üzerinde kadın baskınlığı daha az bildirilmiştir (4).

Tüm dünyada papiller karsinom insidansı artmıştır. İnsidansın artmasına rağmen, mortalite hızı azalmıştır (4).

Papiller tiroid karsinomunun etyolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamış olup, farklı hücresel ve genetik mekanizmalar papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynar. Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği görülen bölgelerde olduğunu desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, folliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, ancak papiller tiroid karsinomu insidansının arttığı görülmüştür (73).

Papiller tiroid karsinomu etyopatogenezinde sorumlu tutulan en önemli faktör baş – boyun bölgesi veya toraksa uygulanan radyasyondur. Geçmişte süt çocuklarında ve büyük çocuklarda, reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş – boyun bölgesi lezyonlarında radyasyon tedavisi uygulanmış ve bu şekilde tedavi gören kişilerin %9 kadarında radyasyon tedavisinden birkaç dekad sonra papiller tiroid karsinomu geliştiği görülmüştür. Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir ancak bu süre değişkendir. Çernobil nükleer kazasından beri Rusya ve Ukrayna'da papiller tiroid karsinomu insidansında büyük bir artış olmuştur. Artış özellikle bu bölgedeki

radasyona maruz kalan küçük çocuklarda görülmüştür. Bildirilen çok sayıdaki vaka, kapsül dışı yayılım ve vasküler invazyon gösteren agresif tümörlerdir (8,73). Çok sayıda araştırma, papiller tiroid karsinomlarının 1/ 3'unun kronik lenfositik tiroidit zemininden geliştiğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda önceden var olan tiroiditi kanıtlayacak serolojik bir gösterge genellikle yoktur. Papiller tiroid karsinomu ve tiroiditlerin her ikisi de yaygın görülen durumlardır. Bir arada bulunmaları etyolojik bağlantıdan daha olası bir durumdur (73).

Papiller tiroid karsinomu, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bu durumun, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8). Bazı çalışmalar, çeşitli hormonal faktörlerin papiller tiroid karsinomu gelişiminde rol oynadığını göstermiştir. Artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptifler. Familyal Adenomatöz Polipozis Koli, Cowden sendromu, Nonpolipozis Kolon Kanser Sendromu, Peutz – Jeghers sendromu ve Ataksia Telenjiektazili hastalarda papiller tiroid karsinomu tanımlanmıştır. Familyal Adenomatöz Polipozis Koli'li hastaların %1-2'sinde tiroid karsinomu, özellikle papiller karsinom (%95'ten fazla) görülmektedir . Bazı otörler, papiller tiroid karsinomu ve paratiroid adenomu/hiperplazisi birlikteliğini tanımlamışlardır. Her iki lezyonun da boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyon hikayesiyle ilişkisi mevcuttur (73).

Klinik Özellikler:

Papiller karsinomların çoğu semptom vermeyen tiroid nodülleri şeklinde ortaya çıkar. Genellikle tek bir nodül olan tümöral kitle çiğneme sırasında serbestçe hareket eder ve benign bir nodülden ayırt edilemez. Ses kısıklığı, disfaji, öksürük ve solunum sıkıntısı ilerlemiş hastalığı düşündürür. Olguların az bir kısmında tanı konulduğu sırada en sık akciğerde olmak üzere hematojen metastaz vardır (1).

İyot eksikliği bulunan coğrafi bölgelerde multinodüler guatr yaygın görülür ve guatırda belirgin bir nodül olarak papiller karsinom görülebilir. Papiller karsinom genellikle radyoaktif iyot görüntülemeye tipik olarak soğuk görülen tiroid kitlesi şeklinde ya da servikal bölgede lenfadenopati şeklinde saptanır. İyodun yeterli olduğu coğrafi alanlarda ise normal tiroid bezinde tek nodül olarak saptanır (4).

Tiroid fonksiyon testleri tiroid karsinomu tanısında yardımcı değildir. Rutin kan testleri, TSH değerleri ya da diğer tiroid fonksiyon testleri tiroid kanseri ayırıcı tanısında gösterge değildir (4).

Tek tiroid nodüllerinin tanısına ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile başlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid papiller karsinomun tanısında efektif bir metoddur ve klinik olarak tek nodülü olan ve sitopatolojik olarak benign saptanan lezyonlarda hastaların %75 kadarında cerrahi tedavi yapılmasını önler. Küçük ya da palpe edilemeyen primer papiller karsinomu olan ve palpe edilen servikal lenfadenopatisi olan genç hastaların %25'inde İİAB ile lenf nodu metastazı saptanabilir (4).

Diğer tanısal çalışmalar USG, radyoaktif iyot taraması, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) incelemelerdir. Bu yöntemlerin hepsi her hastada gerekli değildir. Büyük çaplı tümöral kitleye sahip ileri yaş hastalarda özellikle disfaji, stridor, öksürük gibi semptomları olan, fizik muayenenin yapılamadığı ya da çevre dokulara uzanımın nereye kadar olduğu saptanamayan hastalarda bu yöntemler kullanılır (4).

Makroskopik Özellikler:

Papiller karsinom farklı makroskopik özellikler gösterir. Birçok lezyon düzensiz sınırlı gri-beyaz sert kitle şeklindedir. Çevre tiroid parankimini infiltre eder. Bazıları distrofik kalsifikasyon gösterir ve nadiren kemik metaplazisi gösterebilir. Tümör farklı boyutlarda olabilir ve multisentrite sıktır. Birçok tümör kistik değişiklik gösterebilir ve nadiren tamamen kistik olabilir. Bazı örneklerde tümör solid iken nodal metastaz kistikdir. Nadiren tümörler tiroglossal duktus kistlerinde gelişebilir. Papiller karsinomlar tiroid çevresi yağ dokusu, iskelet kası, özofagus, larinks ve trakea içine uzanım gösterebilir (4).

Papiller karsinom lenfatik kanallar içine yayılma eğilimindedir. Venöz invazyon da görülebilir (4).

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. Ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin ve nadir olarak yağ dokusu bulunabilir (73).

Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitel ile döşelidir. Papiller yapılar hemen hemen daima folliküler yapılarla birliktedir. Folliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir (73).

Papiller tiroid karsinomunda, nükleusların bazı karakteristik özellikleri vardır. Bu özellikler şu şekilde sıralanabilir:

-Üst üste gelme özelliği (overlapping) gösteren, normal follikül epitel hücresi nükleusundan daha büyük ve daha ovalimsi, berrak veya buzlu cam özelliğindedir. Nükleer membran oldukça kalındır. Küçük bir nükleol vardır.

-Sitoplazmanın invajinasyonu sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar görülür.

-Nükleusun uzun eksenine paralel yarık şeklinde izlenen nükleer çentik yapısı bulunur (73)

Şeffaf nükleuslar olguların % 80'inde, intranükleer psödoinklüzyonlar % 80-85'inde, nükleer çentikler ise hemen hemen tamamında görülür (73).

Şeffaf nükleus, nükleer membran kalınlaşması ya da nükleer çentik papiller tiroid karsinomlarında diğer tiroid lezyonlarına göre daha sık izlenir ancak tek başlarına papiller karsinom için patognomonik değildir. Şeffaf nükleuslar, folliküler adenom ve diffüz hiperplazilerde fokal olarak, nadiren folliküler karsinomlarda diffüz olarak görülebilir. Nükleer çentiklere tiroidin nonpapiller ve nonneoplastik lezyonlarında da yüksek oranda rastlanabilir (73).

Papiller tiroid karsinomunda mitoz seyrek ya da yoktur.(73).

Psammom cisimcikleri olguların % 40-50'sinde bulunur. Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir. Servikal lenf nodlarında psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid karsinomu için güçlü bir kanıttır (73).

Papiller tiroid karsinomunda, tümörün invazyon sınırlarında dağınık halde yaygın lenfositler bulunabilir. Nadiren invaziv tümör alanında sınırlı yoğun lenfositik

infiltrasyon görülebilir ancak bu önceden var olan altta yatan kronik tiroiditin göstergesi değildir (73).

Bazı papiller tiroid karsinomu olgularında % 15- 45 oranında fokal veya yaygın skuamöz differansiasyon alanları görülmektedir (73).

Sitopatolojik olarak konvansiyonel papiller karsinom aspirasyonu tipik olarak papiller doku fragmanları, tek tabakalı adalar ve üç boyutlu kümeler halinde çok sayıda hücreden oluşur. Papiller fragmanlar genellikle düzgün dış konturlu ve nükleer palizatlanma yapmış dallanan patern gösterir. Tümör hücreleri genellikle küboidaldir ancak kolumnar, poligonal, iğsi ve skuamöz morfolojide de olabilir. Nükleus tipik olarak büyük ve düzensizdir. Kromatin pudramsı görünümündedir ve sıklıkla nükleer membrana komşu küçük nükleol vardır. Nükleer çentik ve sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar sıktır (4).

Histopatolojik Alt Tipler

Bazı papiller karsinomlar belirgin büyüme paterni, hücre tipi ve stromal reaksiyon kombinasyonu gibi bazı özel özellikler gösterir. Tümörleri spesifik bir histolojik alt tip olarak sınıflandırmak için belirli bir özelliğin baskın olması gerekmektedir (4).

Papiller Tiroid Karsinom Alt Tipleri

- 1- Folliküler alt tip
- 2- Makrofolliküler alt tip
- 3- Onkositik alt tip
- 4- Berrak hücreli alt tip
- 5- Diffüz sklerozan alt tip
- 6- Warthin benzeri alt tip
- 7- Tall cell (uzun hücreli) alt tip
- 8- Kolumnar hücreli alt tip
- 9- Solid alt tip
- 10- Kribriform alt tip
- 11- Fasiitis benzeri stroma gösteren alt tip

- 12- Fokal insular komponent içeren alt tip
- 13- Skuamöz hücreli papiller karsinom veya mukoeypidermoid karsinom
- 14- İğsi ve dev hücreli alt tip
- 15- Papiller mikrokarsinom
- 16- Kombine papiller-medüller karsinom (4).

Foliküler alt tip

Makroskopik olarak bu tümörlerin çoğu kapsüllü folliküler neoplazilere benzer. Mikroskopik olarak küçük-orta boyutta, hemen hemen hiç papiller yapının olmadığı düzensiz şekilli folliküllerden oluşur. Folliküllerde değişken miktarda hipereozinofilik görülebilen kolloid vardır. Follikülleri döşeyen hücrelerin çoğu nükleer çentik bulunan büyük şeffaf nükleus ve psödoinklüzyon içerir. Bu alt tipte intrafolliküler multinükleuslu dev hücreler sık görülür. Stromal sklerozis ve psammom cisimleri nadiren görülür. Tümörlerin yaklaşık 1/3'ü kapsüllüdür. Bu tümörlerde prognoz normal papiller karsinom ile benzerdir (4).

Sitolojik olarak ince iğne aspirasyon biyopsisinde koheziv olmayan hücreler görülür. Genellikle zeminde az kolloid bulunur. Tipik papiller karsinom nükleer özellikleri ile diğer folliküler paternli lezyonlardan ayrılır. Folliküler alt tipte psödoinklüzyonların sayısı konvansiyonel papiller tiroid karsinomundan daha azdır (4).

Makrofolliküler alt tip

Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Baskın olarak ya da tamamen makrofolliküllerden oluşur. Birçok makrofollikül hiperkromatik nükleuslu hücreler ile çevrilidir. Kolloid sıklıkla periferde vakuolizasyon gösterir. Bazı folliküller papiller karsinomun karakteristik psödoinklüzyonlar ve nükleer çentik yapıları içeren büyük berrak nükleuslu hücreler ile döşelidir. Bu alt tip düşük lenf nodu metastaz insidansı ile karakterizedir (4).

Onkositik alt tip

Onkositik papiller karsinom makroskopik olarak kızıl, kahve renkli görünüm ile karakterizedir. Mikroskopik olarak papiller ya da folliküler yapıya sahip olabilir.

Nadiren gri-beyaz görülebilirler. Papiller tümörler ince fibrovasküler stromal korları örten onkositik hücrelerden oluşan kompleks dallanan papillalar ile karakterizedir. Folliküler yapıya sahip tümörler değişen oranlarda kolloid depoları içerebilen makrofolliküler ya da mikrofolliküler olabilirler. Tümör tamamen kapsüllü ise invazyon açısından dikkatli inceleme gerekmektedir. Bazı lezyonlar yaygın invazivdir. Onkositik alt tip tanısı papiller karsinom konvansiyonel tipinde görülen nükleer özelliklere dayanır. Onkositik hücreler genellikle poligonal olup bazen kolumnar da olabilir. Hücreler bol granüler eozinofilik sitoplazmalıdır (4).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinde düzensiz kümeler veya papiller agregatlar halinde büyük hücreler vardır. Nükleus berraktır, nükleer çentik ve psödoinklüzyona sahiptir. Onkositik tip folliküler karsinomda genellikle bu nükleer özellikler yoktur (4).

Berrak hücreli alt tip

Hem konvansiyonel papiller karsinom hem de folliküler alt tip baskın olarak berrak hücrelerden oluşabilir. Sıklıkla papiller yapı baskındır ancak bazı tümörler folliküler büyüme paternine sahip olabilirler. Bazı tümörlerde onkositik ve berrak hücreler karışık halde görülebilir. Bunlarda konvansiyonel papiller karsinomun nükleer özellikleri vardır. Ayrıca bazı hücreler kısmen berrak kısmen onkositik sitoplazmalı olabilir. Nadiren intrasellüler ve ekstrasellüler Alcian Blue pozitif münin görülür. İmmünohistokimyasal olarak Tiroglobulin ve TTF-1 boyaları yokluğunda metastatik bölgelerde papiller karsinomun bu tipini tanımak problemlidir (4).

Diffüz sklerozan alt tip

Diffüz sklerozan alt tip klinik olarak genç hastalarda görülür. Bir ya da her iki tiroid lobunu diffüz olarak tutabilir. Birçok tümörde dilate lenfovasküler alanlarda küçük papiller yapılar görülür. Yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cisimleri, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis ile karakterizedirler. Non-tümöral tiroid dokusunda sıklıkla kronik lenfositik tiroidit görülür ve birçok hasta otoimmün tiroid hastalığının serolojik bulgularına sahiptir. Belirgin bölgesel lenf nodu metastazı bulunabilir. Yaklaşık hastaların %25'inde tanı anında akciğer metastazı vardır (4).

Tall cell (uzun hücreli) alt tip

Papiller karsinomun bu alt tipi nadirdir. Hücrelerin yüksekliği genişliğinin 3 katıdır. Neoplastik hücreler bol eozinofilik sitoplazmalıdır ve nükleer çentik ve psödoinklüzyon yapısı bol olmakla birlikte, nükleus konvansiyonel papiller karsinomun nükleusu ile benzerdir. Nekroz, mitoz ve çevre tiroid dışına uzanım siktir. Bu tümörler yaşlı erkek hastalarda sık görülür. Konvansiyonel papiller karsinomdan daha agresif klinik davranış gösterme eğilimindedir (4).

Kolumnar hücreli alt tip

Nadir görülen bu alt tip erken sekretuar endometriumu andıran supranükleer ve subnükleer sitoplazmik vakuoller içerebilen psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşur. Karakteristik büyük berrak nükleus sadece bazı tümörlerde fokal bulunurken, hiperkromatik nükleus baskındır. Birçok tümörde farklı oranlarda papiller, folliküler, trabeküler ve solid paternler görülür. Folliküller uzamış ve tubüler glanda benzeyen boş görünümde olabilir. Neoplastik hücreler Tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitifdir. Bu tümörler sıklıkla lokal olarak büyüme ve çevre tiroid dışına uzanım gösterir ve konvansiyonel papiller karsinomdan daha agresif klinik davranışa eğilimlidir. Bununla birlikte bu tümörler kısmen ya da tamamen kapsüllüdür. Tamamen kapsüllü tümörler kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü tümörlerden daha düşük metastatik potansiyele sahiptir (4).

Solid alt tip

Bu tümörler tipik papiller karsinomun nükleer özelliklerini içeren solid hücre adalarından oluşur (4). Birçok papiller tiroid karsinomunda solid büyüme paterni görülebilir. Ancak solid alt tip tanısı koyabilmek için, tümörün % 50'sinden fazlasının solid büyüme paterni göstermesi gereklidir (70). Vasküler invazyon ve çevre tiroid dışına uzanım olguların yaklaşık 1/3'ünde bulunur. Bu tümör radyasyona maruz kalmış çocuklarda oldukça siktir. Eğer solid patern belirgin nükleer pleomorfizm ve tümör hücre nekrozu ile birlikte ise az differansiye karsinom düşünölmelidir (4).

Kribriform karsinom

Bu alt tip fokal papiller yapı, kribriform özellikler, skuamoid adalar yanı sıra solid ve iğsi hücre alanları ile karakterizedir. Bu tümör tipik olarak FAP ya da Gardner sendromlu hastalarda görülür. Tümör genellikle multifokaldır ve genç kadınlarda baskın olarak görülür. Soliter sporadik olgular nadirdir. Fokal olarak nükleus berraktır ve nükleer çentik vardır. Birçok nükleus hiperkromatiktir. Birçok tümör Tiroglobulin ile fokal pozitif boyanma gösterir (4).

Kombine papiller ve medüller karsinom

Papiller ve medüller karsinom komponenti nükleer özelliklere göre saptanır. Dual diferansiyasyon gösteren miks tümör veya kollizyon tümör olarak da adlandırılır. Literatürde 18 olguda tanımlanmıştır. Bu tümörler daha sıklıkla kadınlarda görülür. Yaş dağılımı 5., 6. ve 7. dekadlardır. Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte genetik mutasyonların ve ailesel geçişin varlığı gösterilmiştir (74,75). Bu tümörlerin prognozu daha agresiftir. Bu nedenle bu tanıya sahip olguların medüller tiroid karsinom komponentine göre tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir (75).

Papiller mikrokarsinom

Papiller mikrokarsinom terimi rastlantısal bulunan ve boyutu 1 cm ve altında olan papiller karsinomlar için kullanılır. Otopsi serilerinde %30, tümör dışı nedenler ile opere edilen materyallerde %24 oranında bulunmuştur (4,76). Papiller karsinomun en sık görülen formudur. Bu tümörler çocuklarda daha agresiv davranabilir. Nadiren erişkinlerde servikal lenf nodu metastazı bulunabilir. Papiller mikrokarsinomdan ölüm oranı yapılan bazı çalışmalara göre %0-1 arasında değişmektedir (60).

Makroskopik olarak tümör sıklıkla kapsülsüzdür. Kapsüllü alt tipi de vardır. Sıklıkla tiroid kapsülüne yakın yerleşir. Kapsül altında beyaz, sert, kesit yüzü kumlu bir odak şeklinde görülmektedir. Küçük boyutlu olmasından dolayı makroskopik incelemede sıklıkla gözden kaçabilir (4).

Mikroskopik olarak tümör folliküler ya da papiller yapı oluşturmaktadır. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda tümör çapı ile histolojik özellikleri arasında korelasyon bulunmuştur. Buna göre 0,5 cm'den küçük tümörler genellikle folliküler

yapıda ve belirgin sınırlı iken, 0,5 cm'den büyük çaptaki tümörler papiller yapıda ve sıklıkla infiltratiftir (73).

Papiller mikrokarsinomun ailesel formu da tanımlanmıştır. Bu tümörler genellikle multifokal olup lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz yapma eğilimleri yüksektir (77).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognostik Parametreler

1-Yaş: En önemli prognostik parametrelerden biridir. İleri yaştaki olgularda prognoz daha kötüdür. Papiller karsinoma bağlı ölümlerin çoğu 40-50 yaş sonrasında görülmektedir (4,7,40,42,67,73).

2-Cinsiyet: Kadınlarda prognoz çoğu çalışmada erkeklere göre daha iyi bulunmasına karşın, bazı çalışmalarda belirgin fark görülmemiştir (4,7,41,42,73).

3-Tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon: Prognozu kötü yönde etkileyen parametrelerin başında gelmektedir. Makroskopik olarak tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (7,42,67).

4-Mikroskopik Alt Tipler: Kapsüllü tümörler ve papiller mikrokarsinom iyi prognoza sahip iken, diffüz sklerozan alt tip, tall alt tip, kolumnar hücreli alt tip, solid alt tip kötü prognoza sahiptir. Diğer alt tiplerin prognozu klasik papiller karsinoma benzer (4,42).

5-Tümör Çapı: Tümör çapı ile prognoz arasında ters bir orantı vardır. Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (7,64). İki cm çapındaki papiller karsinomlar ve papiller mikrokarsinomlar mükemmel prognoza sahip iken, 4 cm'den büyük tümörlerde prognoz çok kötüdür (4,42,60).

6-Kapsül ve Cerrahi Sınırlar: Kapsüllü ve/veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörlerde prognoz diğerlerine oranla daha iyi seyretmektedir. Kapsüllü tümörlerde eksizyondan sonra tümör nüksü yoktur (7,42).

7-Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren olgularda metastaz insidansının yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (7,42,67).

8- Metastaz: Papiller karsinomlarda en sık bölgesel lenf bezlerine, folliküler karsinomda ise en sık akciğer ve iskelet sistemine metastaz görülmektedir. Uzak metastazın varlığı prognozu kötüleştirir (4,7,67).

9-Az differansiye, skuamöz veya anaplastik alanlar: Olguların % 5'inden daha azında görülmektedir. Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (7,67).

10-Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan olgular arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (7,67). Yapılan epidemiyolojik bir çalışma iyonize radyasyonun çocuklarda tiroid kanser riskini arttırdığı, erişkinlerde ise etkilemediğini ortaya koymuştur (78).

11-Mitoz, nekroz, damar invazyonu: Mitoz, nekroz, damar invazyonu gibi mikroskopik özellikler prognostik açıdan değerli kriterlerdir (7).

12-DNA ploidi: Papiller tiroid karsinomunun agresif davranışı ile anöploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (7).

Papiller Tiroid Karsinomunda Prognozu Etkilemeyen Faktörler :

Papiller ve folliküler yapıların oranları, fibrozisin varlığı veya yokluğu, solid alanların varlığı veya yaygınlığı, skuamöz metaplazinin olması, psammom cisimciklerinin varlığı prognozu etkilememektedir. Papiller karsinomlarda tümör histolojik derecelenimin önemi yoktur. Olguların çoğu (%95) iyi differansiye olarak saptanır. (7).

Genetik

Tirozin kinaz gen (RET ve TRK) reseptörünün kromozomal yeniden düzenlenimleri papiller tiroid karsinomunda en sık genetik değişiklikleri gösterir. RET/PTC olarak adlandırılan RET genini içeren yeniden düzenlenimler, farklı çalışmalarda ve coğrafik bölgelerde %0-80 bulunur. RET/PTC gen yeniden düzenleniminin ortalama insidansı sporadik erişkin papiller karsinomlarda %20-30'dur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde %45-60 ile yüksek oranlarda olup, terapodik radyasyona bağlı tümörlerde bu oran %50-80'dir (4).

RET/PTC geninin değişik tipleri vardır. RET/PTC1 en sık görülenidir. İkinci en sık RET/PTC3 görülür. RET/PTC2 ve diğer yeni tipler %5'ten azdır. Çocuklarda görülen ve 10 yıldan daha az süre rastlantısal radyasyon maruziyetine bağlı gelişen papiller karsinomlarda istisna olarak RET/PTC3 dominant tiptir. RET/PTC1 papiller

mikrokarsinomlarda ve klasik papiller yapıdaki tümörlerde oldukça sıktır. Solid ve tall cell alt tipinde ise RET/PTC3 baskındır (4).

Onkositik papiller karsinomlarda RET/PTC yeniden düzenlenimi non-onkositik papiller karsinomlar ile benzer sıklıktadır (4).

TRK gen yeniden düzenlenimi papiller karsinomların yaklaşık %10'unda bulunur. TRK yeniden düzenleniminin bütün tipleri hemen hemen benzer sıklıkta olmasına rağmen TRK-TPM3 radyasyon ilişkili papiller tiroid karsinomunda baskın görülür (4).

RAS mutasyonu; üç RAS protoonkogenlerinin 1/3'ünde aktive edici nokta mutasyonu olur. Bu tümör tipinde en sık etkilenen gen N-RAS kodon 61'dir (4).

BRAF mutasyonu; BRAF gen nokta mutasyonu papiller karsinomların büyük kısmında, yaklaşık %70'inden fazlasında, tanımlanmıştır. Bu mutasyon diğer tiroid neoplazilerinde saptanmamıştır (4).

Cowden sendromu multipl hamartomlar ve yüksek malignite riski ile karakterize otozomal dominant nadir görülen bir hastalıktır. Meme, tiroid, uterus, beyin ve mukokutanöz dokular en sık tutulan organlardır. Sendromun en karakteristik özellikleri; multiple fasyal papüller ve cilt çekintileri, lipomlar ve akral keratoz ile seyreden meme, over, kolon, tiroid kanseridir (79). Epitelyal tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu Cowden sendromunda görülür. Büyük çoğunluğu folliküler tiroid karsinomudur. Nadiren bu sendromda papiller tiroid karsinomları görülür ama tipik olarak folliküler alt tipi saptanır (4).

Prognoz

Papiller karsinomun prognozu çok iyidir. On yıllık sağ kalım %90'nın üzerindedir. Bu durum genç hastalar için %98'in üzerindedir. Papiller ve folliküler alanların göreceli oranı prognozla korele değildir. Ancak vasküler invazyon, mitoz, nekroz ve nükleer atipi kötü prognostik belirtidir. İleri yaşın kötü prognostik etkileri daha büyük tümör boyutu ve tümörün ekstraplandüler uzanımı ile artar. Tall cell ve kolumnar hücreli alt tip konvansiyonel papiller karsinoma göre daha kötü prognoza sahiptir (4).

2.5.6.2 Folliküler Karsinom

Folliküler karsinom folliküler hücre differansiyasyonu gösteren tiroidin primer malign epitelyal tümörüdür (4).

Epidemiyoloji ve Etyoloji

Folliküler karsinom tiroid malignitelerinin %10-15'ini oluşturur. Kadınlarda sık görülür ve 50'li yaşlarda görülme eğilimi vardır. Papiller karsinom ile karşılaştırıldığında çocuklarda daha nadir görülür. Yenidoğanda folliküler karsinomlu yalnızca bir olgu bildirilmiştir (80). Folliküler karsinom insidansı iyot yetmezliği olan alanlarda daha fazladır. Diyete iyot eklemek ile papiller karsinom sıklığında nispeten artma, folliküler karsinom sıklığında azalma saptanmıştır (4).

Etyolojide hem iyot yetmezliği hem radyasyon rol oynamaktadır. Folliküler karsinom normal yerindeki tiroid bezinde ve ektopik tiroid dokusunda gelişebilir (4).

Klinik özellikler

Folliküler karsinom asemptomatik tiroid dokusunda kitle lezyonu şeklinde saptanır ve bulunduğu sıklıkla papiller karsinomdan daha büyüktür. İpsilateral lenfadenopati sıklığı oldukça azdır. Sintigrafide soğuk nodül şeklindedir. Klinik olarak boğuk ses, disfaji ve dispne nadirdir. İnvaziv folliküler karsinomlu hastalarda görülebilir. Uzak metastaz en sık akciğer ve kemiğe olmakla birlikte, bu ancak %20 oranında hastada bildirilmiştir (4).

Onkositik folliküler karsinomlar konvansiyonel tipe göre lokal invazyon ve nüks etmeye daha fazla eğilimlidir. Metastaz insidansı onkositik tipte (%33) konvansiyonel tipe (%22) göre daha yüksektir. Bu nedenle daha fazla ölüme neden olmaktadır(4).

Makroskopik bulgular

Folliküler karsinomlar kapsüllü, yuvarlak-oval şekilli solid tümörlerdir. Boyutu genellikle 1 cm'in üzerindedir. Şişkin yüzeye sahip olup, kesit yüzü gri kahverengidir. Makroskopik olarak minimal invaziv tümörler ile folliküler adenomlar ayırt edilemez. Ancak folliküler karsinom daha kalın ve daha düzensiz kapsüle sahiptir (4).

Histopatolojik bulgular

Foliküler karsinom papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinden yoksun folliküler hücrelerin invaziv neoplazisidir. Kolloid içeren iyi şekilli folliküllerden, solid ya da trabeküler büyüme paternine kadar değişen oranlarda farklı morfolojiler gösterir. Kötü şekilli folliküller veya kribriformite gibi atipik paternler olabilir ve birçok patern bir arada bulunabilir. Folliküler karsinomlarda ne yapısal ne sitolojik atipik özellikler malignitenin güvenilir kriterleridir. Bu değişiklikler benign lezyonlarda da görülebilir (30).

Klasik olarak folliküler karsinom invazivliğinin derecesine göre iki büyük kategoriye ayrılmıştır. Minimal invaziv folliküler karsinom kapsül ve/veya vasküler invazyonla sınırlıdır. Yaygın invaziv folliküler karsinom komşu tiroid dokusuna ve/veya kan damarlarına yaygın infiltrasyona sahiptir (4).

Foliküler Karsinom Tipleri

1- Minimal İnvaziv Tip: Bu tipte sınırlı kapsül ve/veya damar invazyonu vardır (4). Büyüme paterni embriyonel, fetal ve atipik tip folliküler adenoma benzer. Bu nedenle bazı olguların folliküler adenomun malign transformasyonu olabileceği düşünülmüştür (7,42). Mikroskopik olarak damar invazyonu demek için; damarlar venöz özellikte olmalı, kapsülün içinde veya kapsülün hemen dışında olmalı ve bir veya birkaç hücre kümesi damar duvarını atake ederek lümenin içine doğru uzanım göstermelidir. Sıklıkla tümör trombüsü endotelle döşelidir (7). Bazı yazarlar kapsül invazyonunu, kapsülün içinde herhangi bir seviyede tümör hücre varlığı ile nitelendirse de, esas kabul edilen kapsül invazyonu, daha önce İİAB yapılan alan ile ilişkili olmamalı, kapsülün tüm katını tutmalı ve komşu tiroid parankimine doğru mantar şeklinde uzanım göstermelidir. Elastik lif boyaları kapsül invazyonunu değerlendirmede yararlıdır (4,7). Daha önce yapılan İİAB'ne bağlı olarak benign folliküler nodüllerde de psödokapsüler invazyon görülebilir ve yanlışlıkla gerçek kapsül invazyonu sanılabilir. Psödoinvazyon alanı genellikle lineer tarzda dizilim gösteren, tek veya birkaç tümör hücresi, hemosiderin yüklü makrofajlar ve granülasyon dokusu içerir (44). Sadece minimal kapsül invazyonu olanların minimal nüks riski vardır. Sadece minimal damar invazyonu olan tümörlerde ise düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır. Minimal invaziv folliküler karsinomun prognozu

mükemmeldir. Tam tedavi oranı %95'in üzerindedir. En sık metastatik bölgeler; akciğer ve özellikle kemiklerdir (66).

2- Yaygın İnvaziv Tip: Bu tipde makroskopik olarak çevre dokuya invazyon ve sıklıkla tümör çevresi kapsül zayıflığı vardır. Mikroskopik olarak folliküller yanı sıra solid alanlar ve trabeküler dizilim görülebilir. Tümör yüksek mitotik oran, nükleer anaplazi ve nekroz gibi malignite kriterlerini de içerebilir. Uzak metastaz görülme oranı %80, mortalite oranı %20'dir. Folliküler karsinomlarda en sık metastazlar akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (4,7,44,66).

Damar invazyonu prognostik açıdan önemli olduğundan tutulan damar sayısı raporlarda belirtilmelidir (4).

Kapsül invazyonu eski ince iğne aspirasyon biyopsi alanıyla ilişkisiz, tümör kapsülüne doğru tümörün penetrasyonu olarak tanımlanır (4).

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 (4).

Agresif davranış olasılığı vasküler invazyonun derecesi ile artar. Sadece minimal kapsüler invazyon gösteren tümörler minimal rekürrens ya da metastaz riski taşır. Minimal vasküler invazyonlu tümörlerde metastaz ve rekürrens riski düşüktür. Diğer yandan yaygın vasküler invazyonlu tümörlerde metastaz riski yüksektir (4).

İmmünohistokimyal olarak folliküler karsinomlar Tiroglobulin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler ile immünreaktivite gösterirler. Bazı folliküler karsinomlarda, papiller karsinomda yaygın boyanma göstren CK19 ile fokal immünreaktivite vardır. Galektin-3, HBME-1 ve CD15 ile de pozitiflik bildirilmiştir (4).

Folliküler karsinomlar genellikle E-cadherin ve Beta-catenin ile membranöz boyanma gösterir. Genel olarak Bcl-2 pozitif, TP53 negatiftir (4).

Sitopatolojik olarak folliküler karsinom aspirasyonu hipersellülerdir. Tümör hücreleri dağınık mikروفolliküler yapılar oluşturmuştur ve az kolloid vardır. Nükleer atipinin varlığı malignite ile korele değildir. Malignite tanısı sadece histolojik preparatlarda gösterilebilen kapsül ya da vasküler invazyon varlığına dayanır. Sitolojik olarak folliküler adenom ile folliküler karsinom ayrımı yapılamaz (4).

Histopatolojik Alt Tipler:

Onkositik alt tip

Onkositik folliküler karsinom tamamen ya da baskın olarak %75'ten fazla onkositik hücrelerden oluşur. Folliküler karsinomun onkositik alt tipi tiroid maligniteleri arasında %3-4 oranında görülür. Tanı anında ortalama yaş 61'dir. Kadın erkek oranı 6,5/3,5'tir. Etyolojisi konvansiyonel folliküler karsinomdan farklı değildir (81). Ancak bazı çalışmalar bu tümörlerin genetiğinde mitokondrial anormalliklerin primer rol oynadığını göstermektedir (82).

Onkositik folliküler karsinomlu hastaların çoğunda ağrısız tiroid nodülü vardır. Karsinomların onkositik tip adenomlardan daha büyük olma ve daha ileri yaşta görülme eğilimi vardır. Olguların yaklaşık %30'unda nodal metastaz bulunur (4).

Onkositik folliküler karsinom makroskopik olarak farklı bir kıvılcak kahve renk ile karakterizedir. Hemoraji, kist formasyonu ya da skar alanları içerirler. Mikroskopik olarak iyi şekilli folliküllerden solid/trabeküler büyüme paternine değişen farklı yapısal paternler gösterebilirler. Solid ve trabeküler formlarında az kolloid vardır ya da hiç yoktur. Nükleus hiperkromatik ve pleomorfiktir ve genellikle eozinofilik nükleol vardır. Tümör hücrelerinin sitoplazması koyu eozinofilik ve granülerdir. Bazı tümörlerde berrak hücre değişikliği olabilir. Tanı kapsül ve/veya vasküler invazyonun görülmesine dayanır. Tümörler konvansiyonel folliküler karsinomdaki gibi minimal ve yaygın invaziv tip olarak sınıflandırılır (4).

Onkositik folliküler karsinom İHK'sal olarak Tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitifdir. CK7 ile pozitif boyanma ve CK20 ile negatif boyanma gösterir (32).

Berrak hücreli alt tip

Folliküler karsinomlar baskın olarak glikojen, münin, lipid ya da dilate mitokondri içeren berrak hücrelerden oluşabilir (4).

Genetik

Sitogenetik çalışmalar folliküler karsinomlarda kromozom 2, 3p, 6, 7q, 8, 9, 10q, 11, 13q, 17p ve 22'larda dengesizlik olduğunu ileri sürer (4).

PPAR γ geni folliküler karsinomların %25-50'sinde bulunur. PPAR γ yeniden düzenlenimi farklı PPAR γ füzyon proteinleri üretir, apoptozisi inhibe eder ve tiroid follikül hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. PPAR γ yeniden düzenlenimi tutarlı olarak vasküler invazyonlu düşük evreli folliküler karsinomlar ve bazı lokal agresiv ve metastatik folliküler karsinomlarda bulunur. Daha az sıklıkta adenomlarda da tanımlanmıştır (4).

RAS geninde nokta mutasyonu folliküler karsinomların %20-50'sinde bulunur. N-RAS ve H-RAS geninin kodon 61'de aktive olmuş mutasyonları en sık görülenidir. RAS mutasyonu ve PPAR γ yeniden düzenlenimi folliküler karsinogeneziste bağımsız yol olarak tanımlanmıştır. TP53, PTEN, tümör supresör genler ve β -katenin geninin mutasyonu ve düşük regülasyonu bazı olgularda iyi differansiyeden kötü differansiye folliküler karsinoma progresyonunu kolaylaştırabilir (4).

Prognoz

Folliküler karsinomun prognozu üzerine odaklanan az sayıda çalışma vardır. Genel olarak, minimal invaziv folliküler karsinomlar çok düşük mortaliteye sahip iken, yaygın invaziv folliküler karsinomlar yüksek mortaliteye sahiptir. Metastaz olasılığı minimal invaziv tümörlere göre oldukça fazladır (4).

Onkositik karsinomlar daha agresif davranırlar. Ekstratiroidal invazyon, lokal rekürrens ve nodal metastaz sıklığı konvansiyonel tip folliküler karsinomlardan daha fazladır (4).

2.5.6.3. Medüller Karsinom

Tiroid bezinin C hücre differansiyasyonu gösteren malign bir tümördür. Solid karsinom, amiloid stromalı solid karsinom, C hücreli karsinom, kompakt hücreli karsinom, tiroidin nöroendokrin karsinomu olarak da adlandırılır (4).

Epidemiyoloji ve Etyoloji:

Medüller tiroid karsinomu tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur. Bu tümörlerin %25'inden fazlası kalıtsaldır, otozomal dominant geçiş gösterir ve RET protoonkogeninde germline mutasyon fonksiyonunda artış vardır (4).

Medüller karsinomun sporadik ve ailesel olmak üzere 2 formu vardır. Sporadik form olguların %80'nini oluşturur. Erişkinleri, ortalama 45 yaş grubunu etkiler ve hemen hemen daima soliterdir (7). Hafif kadın baskınlığı vardır (4). Sintigrafide "soğuk tiroid nodülü" olarak saptanır. Bazı olgularda inatçı diyare ya da Cushing sendromu eşlik eder (7).

Ailesel form ortalama 35 yaş gibi genç yaş grubunda görülür (4). Hatta çocuklarda bile görülebilir (7). Sıklıkla multifokal ve bilateraldir. Rezidüel glandda daima C hücre hiperplazisi vardır (29). MEN 2A ilişkili tümörler geç adolesan ya da genç yetişkinlerde görülürken, MEN 2B'li hastalarda bulunan tümörler bebeklik ya da erken çocuklukta saptanır (4).

Sporadik medüller tiroid karsinomunun etyolojisi bilinmiyor. Nadir olarak bu tümörler Hashimoto tiroiditinden gelişebilir. Ancak bu ilişki olasılıkla rastlantısalıdır. Bazı çalışmalara göre kronik hiperkalsemi bu tümörlerin insidansında artış ile ilişkili olabilir (83). Radyasyon etyolojide rol oynamaz (84). Ancak yapılan bazı çalışmalarda radyoaktif iyodun düşük dozu ile tedavi edilen ratlarda bu tümörlerin insidansında artış olduğu saptanmıştır (85).

Medüller karsinom tipik olarak C hücrelerinin baskın olduğu alanlar ile uyumlu olarak lobun orta 1/3'ünde lokalizedir (4).

Klinik özellikler:

Sporadik medüller tiroid karsinomlu birçok hastada sintigrafide soğuk nodül olarak izlenen, ağrısız tiroid nodülü vardır. Hastaların %50'sinden fazlasında lenf nodu metastazı ve %15'inden fazlasında uzak metastaz bulunur. Yaygın lokal

büyüme üst hava yollarında obstruksiyon ve disfajiye neden olur. Genel olarak bütün medüller tiroid karsinomları kalsitonin üretir. Buna bağlı olarak kanda hormon düzeyi tipik olarak artar. Tümör hücreleri çok sayıda peptit ürünleri ve aminler üretebilirler ve paraneoplastik sendroma neden olabilirler (4).

Geçmiş 5 yılda medüller karsinomun sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu tümörlerin çoğu rastlantısal bulunmuş ya da nodüler tiroid hastalığı olan kişilerde artmış kalsitonin seviyesinden dolayı keşfedilmişlerdir (4).

Makroskopik bulgular

Makroskopik olarak tümörler sert, beyaz-gri renkte ve iyi sınırlıdır. Kapsüllü değildir. Boyutu 1cm'den küçük olabileceği gibi çok büyük boyutlarda da olabilir (4). Tümörün en büyük çapı 1 cm ve altında ise tümör “medüller mikrokarsinom” olarak adlandırılır. Karakteristik olarak ailesel tümörler multipl ve bilateral iken, sporadik tümörler tipik olarak tek taraflıdır (4).

Medüller karsinom özellikle servikal lenf nodlarına erken metastaz yapma eğilimindedir. Tanı anında %20 hastada uzak metastaz vardır. En sık hematogen olarak karaciğer, akciğer ve kemiklere nadiren beyine metastaz yapar (4). Uzak metastaz varlığı MENIIA ilişkili neoplazilerde sporadik ve MENIIB ilişkili tümörlere göre daha sık görülür (7).

Histopatolojik bulgular

Mikroskopik olarak medüller tiroid karsinomunun histolojik görünümü oldukça değişkendir. Poligonal, yuvarlak ya da iğsi hücrelerden oluşan tabakalar, yuvalar veya trabeküller karakteristik histopatolojik özelliğidir. Bunlar değişen miktarlarda fibrovasküler stroma ile ayrılır (4). Stroma az, hemorajik ya da ödemlidir (7). Bazı tümörler karsinoid tümörün histolojik paternine sahip olabilirler. Epitelyal yuvaların boyutunda ve yapılanmasında farklılık vardır. Tümör hücreleri yuvarlak-oval, kaba kromatinli nükleustan oluşur. Onkositik alt tip dışında nükleol belirgin değildir. Mitotik figürler genellikle azdır. Nadiren nükleus büyük, pleomorfik ve hiperkromatiktir. Sitoplazma granüler, eozinofilik-amfofiliktir ve sınırları belirsizdir (4). Tümör hücreleri plazmositoid, iğsi hücreli, onkositik,

skuamoid ya da bizar özellikler gösterebilir (7). Nekroz ve hemoraji sık değildir ancak büyük tümörlerde olabilir (4).

Büyüme paterni karsinoid tümör benzeri, paraganglioma benzeri, trabeküler, glandüler ya da psödopapiller olabilir (7).

Tümör stromasının görünümü değişkendir. Bazı vakalarda stroma yüksek vaskülerdir ve sıklıkla bol hyalinize kollajen içerir. Olguların %80'inde Kongo Red ya da kristal viyole pozitif stromal amiloid depositleri saptanabilir (4). Bazen bu amiloid yabancı cisim tipi dev hücre reaksiyonuna neden olur. Bazen yoğun nötrofilik infiltrasyon görülebilir (7).

İmmünohistokimyasal olarak medüller karsinom Kalsitonin, CEA, Kromogranin A, Sinaptofizin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı keratinler ile pozitif boyanma gösterir (4). Tiroglobulin negatiftir (7). Ki-67 indeksi genellikle düşüktür. Tümör hücreleri somatostatin, nörotensin, histaminaz, serotonin gibi farklı nöroendokrin maddeler içerebilirler (4). 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 (7).

Medüller karsinomun histopatolojik ayırıcı tanısı tiroid paraganglioması, hyalinize trabeküler tümör, trabeküler büyüme paternli folliküler karsinom, solid, trabeküler ya da insular paternli kötü differansiye karsinomlar, onkositik tümörler, intratiroidal paratiroidal tümörler ve diğer organlardan tiroide metastaz yapan nöroendokrin karsinomlardan ayrılmalıdır. Diğer yandan primer tiroid tümörü bilinmeden medüller karsinom metastazlı lenf nodunda diğer organların metastatik nöroendokrin karsinomu ya da metastatik melanom ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Tümör hücrelerinin karakteristik morfolojisi, ince fibrovasküler septa varlığı, yaygın nekrozun olmaması ve pozitif Kalsitonin, CEA ve düşük molekül ağırlıklı keratinler medüller karsinomun ayırıcı tanısında yararlıdır (4).

Sitopatolojik olarak medüller karsinom aspirasyonu hipersellüler olup tipik olarak non-koheziv ya da gevşek koheziv hücrelerden oluşur. Hücreler poligonal, bipolar ya da iğsi şekildedir. Nükleus tipik olarak kaba granüler kromatinli, hiperkromatik ve orta derecede pleomorfiktir. Multinükleuslu tümör hücreleri sık görülür. Nükleus sıklıkla ekzantrik yerleşimlidir (4). Nükleol belirsizdir (7). Amiloid depositleri aspiratların %50-70'inde bulunabilir. Papanicolaou boyalı preparatlarda

amiloid depositleri koyu yeşil görülür. Kongo kırmızısı boyası ile amiloid depositleri tipik elma yeşili röfle verir. Kristal Viyole boyası ile ise menekşe moru renk gösterir (4).

Prekürsör lezyonlar

C hücre hiperplazisi kalıtsal medüller karsinomun prekürsörüdür. Tiroid C hücrelerinin sayıca artmasına ve birden fazla odakta bulunmasına, tiroid folliküllerinin ve follikül epitel hücrelerinin yerini almasına C hücre hiperplazisi denir. C hücre hiperplazisi terimi “reaktif ve neoplastik olmak üzere iki farklı patolojik durumu gösterir. Neoplastik C hücre hiperplazisi genellikle HE kesitlerde görülebilir. Ancak reaktif tipi tanımak için İHK’sal boyamaya ihtiyaç vardır (4).

Neoplastik C hücre hiperplazisi kalıtsal medüller tiroid karsinomunun prekürsör lezyonudur. RET protoonkogeninde germline mutasyonu ile ilişkilidir. Genellikle tiroid bezinde lateral lobun 2/3 üstünde görülür. Kalıtsal tip invaziv medüller karsinoma komşudur. Fokal, diffüz ya da nodüler C hücre hiperplazisi follikülleri çevreleyebilen ve folliküler alanın parsiyel veya komplet obliterasyonuna yol açan atipik C hücre grupları ile karakterizedir (4). C hücreleri interfolliküler ya da intrafolliküler lokalizasyonda görülebilir. Birçok çalışmada C hücre hiperplazisi tanımında farklı sayılar verilmekle birlikte genel olarak kabul edilen görüşe göre; her iki tiroid lobunda, her küçük büyütme alanında en az 50 C hücresinden oluşan hiperplaziye diffüz hiperplazi denir. Parafolliküler C hücreleri follikül boşluğunu tamamen sarmış ise nodular hiperplazi denir. Bazı araştırmacılara göre ise, her iki lobda 6 C hücresinden fazla hücre içeren kümelerin varlığı tanı için yeterlidir (3,4,44). Her bir tiroid follikülü için 6 hücreden fazlası C hücre hiperplazisi olarak düşünülmektedir (7).

C hücre hiperplazisinin sporadik medüller karsinom gelişimindeki rolü bilinmiyor (4).

Neoplastik C hücre hiperplazisinin medüller karsinomun intraglandüler yayılımı, solid hücre adaları ve palpasyon tiroiditinden ayrımı yapılmalıdır. Mikroinvaziv medüller karsinomdan C hücre hiperplazisinin ayrımı zor olabilir. Tümör hücre yuvalarının etrafında fibrozis varlığı ve İHK ayırıcı tanıda yardımcıdır. Hiperplastik C hücreleri invaziv medüller karsinom hücrelerine göre kalsitonin ile

daha fazla reaktivite gösterir (4). Kural olarak hiperplastik C hücreleri normal C hücrelerine göre yüksek CEA immünreaktivitesi gösterir (7).

Parafoliküler C hücrelerinin boyutunda ve sayısında artış kalıtsal medüller tiroid karsinomu dışında yaşlanma, hiperparatiroidizm, hipergastrinemi, kronik lenfositik tiroidit gibi farklı durumlarda da tanımlanmıştır. Reaktif C hücre hiperplazisinin malign potansiyeli tam olarak gösterilememiştir. Reaktif C hücre hiperplazisi normal görünen C hücrelerinin sayısında artış ile karakterizedir. İstisna olarak reaktif C hücre hiperplazisi folliküllerde fokal obliterasyon gösterir. C hücre hiperplazisini dışlamadan önce normal tiroidin yeterli örneklenmesi gerekmektedir (4).

Genetik

Sporadik medüller tiroid karsinomunun etyolojisi çok iyi bilinmemektedir. Allel tipleme çalışmaları kromozom 1p, 3p, 3q, 11p, 13q, 17p ve 22q'da işaretleyicilerin heterozigozite kaybını göstermiştir. Somatik RET (en sık M918T) mutasyonunun sporadik medüller tiroid karsinomlarının %20-80'inde olduğu görülmüştür (4).

Tedavi ve Prognoz

Medüller karsinomun primer tedavisi cerrahidir. Total tiroidektomi ve servikal lenfadenektomi yapılır. Tümör radyoaktif iyot, eksternal radyoterapi ve kemoterapiye cevap vermez (7).

ABD'de yapılan geniş seri çalışmalara göre 499 medüller karsinom olgusunda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %83,2 ve %73,7 saptanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet ve lokal tümör invazyon yaygınlığı sağ kalımın azalması ile ilişkilidir (4). İyi prognostik faktörler genç yaş, kadın cinsiyet, ailesel olması, tümör boyutu ve tümörün tiroid bezinde sınırlı olmasıdır (7).

Sporadik mikromedüller karsinomlu hastalar için 10 yıllık sağ kalım oranının, 1 cm'den büyük tümörlü hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (4).

Sağ kalım ile ilişkili olduğu düşünülen asıl histopatolojik parametreler nekroz ve skuamöz metaplazidir. İmmünohistokimyasal olarak % 50'den az hücrenin

kalsitonin ile pozitifliği ve kalsitonin negatifken CEA'nın pozitifliği kötü prognostik faktördür (4). Kalsitonin üretimi tümör differansiyasyon derecesi ile ilişkilidir (7).

2.5.6.4. İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom

Yapısal ve immünohistokimyasal özellikleri epitelyal differansiyasyon gösteren, histolojik olarak kısmen ya da tamamen indifferansiye hücrelerden oluşan agresif malingn tümörlerdir. İğsi ve dev hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, pleomorfik karsinom, dedifferansiye karsinom, metaplastik karsinom ve karsinosarkom diğer kullanılan isimleridir (4).

Epidemiyoloji ve Etyoloji

İndifferansiye tiroid karsinomları çoğunlukla ileri yaşta görülür. Hastaların sadece %25'i tanı anında 60 yaşından gençtir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadın/erkek oranı 1,5/1'dir. Avrupa'da Amerika'dan daha yüksek insidansa sahiptir. Endemik guatr bölgelerinde yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmiştir. Amerika'da yıllık tiroid kanserine bağlı 1200 ölümün yarısından fazlası anaplastik tiroid karsinomundan kaynaklanır. Mortalite oranı %90'nın üzerindedir. Sağkalım tanıdan sonra ortalama 6 aydır (4).

Birçok olgu önceden varolan differansiye ya da kötü differansiye tiroid karsinomu kanıtı gösterir (4).

Klinik özellikler

İndifferansiye tiroid karsinomlu hastaların hemen hemen tamamında boyunda hızlı büyüyen kitle vardır. En sık ve en önemli bulgu ve semptom boğuk ses (%80), disfaji (%60), vokal kord paralizisi (%50), servikal ağrı (%30) ve dispnedir (%20). Tümörler fikse ve serttir. Tek ya da çok sayıda nodül olarak bulunabilir. Kaslar, trakea, özofagus, laringeal sinir ve larinks sıklıkla invazedir. Servikal lenfadenopati hastaların %40'ında vardır. Hastaların en az %40'ında tanı anında uzak metastaz vardır. En sık akciğerler, kemikler ve beyine metastaz yapar. Kardiak metastaz da bildirilmiştir (4).

Makroskopik bulgular:

Tümörler makroskopik olarak büyük, etsi görünümde ve beyaz renklidir. Sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları içerir. Tipik olarak infiltratiftir. Birçok örnekte tümör çevre yumuşak dokuya invazyon yapmıştır ve çoğu alanda gland parankiminin yerine geçmiştir (4).

İndifferansiye karsinomlar tipik olarak direkt lokal uzanım ile tiroid boyunca yayılır. Bölgesel lenf nodlarına metastaz genellikle vardır. Uzak metastaz herhangi bir yere olabilir (4).

Bütün indifferansiye karsinomlar evre 4 tümörler olarak kabul edilir (4).

Histopatolojik bulgular

Histopatolojik olarak, indifferansiye tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğu işsi hücreler, pleomorfik dev hücreler ve epitelooid hücrelerden oluşur. Bu hücresel elemanların dağılımında olgudan olguya belirgin farklılık vardır. İşsi hücreler ince veya şişkindir. Dev hücreler tek ya da çok sayıda bizar nükleus içerebilir. Olguların %20-30'unda epitelooid alanlar vardır ve skuamoid özellikler gösterebilir. Mitotik figürler sıklıkla bulunur. Düzensiz sınırlı ve palizatlanma yapmış yaygın koagülasyon nekrozu görülür. Sıklıkla vasküler lümeni oblitere eden vasküler duvar infiltrasyonu vardır. Bazen osteoklast benzeri dev hücreler görülür. Bazı olgularda nötrofilik infiltrasyon belirgindir (4).

Baskın olarak ya da tamamen işsi hücrelerden oluşan tümörlerde sarkomatoid görünüm vardır (32). Görünümleri yumuşak doku sarkomlarına benzer (7). Tümör hücreleri demetler halinde düzenlenmiş olduğu zaman fibrosarkoma ve leiomyosarkoma benzeyebilir. Girdap benzeri patern yaparsa malign fibröz histiyositomu taklit edebilir. Tümörler baskın olarak tek ya da multipl, hiperkromatik, ekzantrik nükleuslu ve yoğun eozinofilik sitoplazmalı büyük anaplastik hücreler içerebilirler. Yüksek vaskülarize tümörler anjiosarkomu düşündürebilir (4).

İmmünohistokimyal olarak indifferansiye tiroid karsinomlarında araştırılan epitelyal belirteçler arasında sitokeratinler (%40-100) en sık eksprese edilen belirteçtir. EMA daha az eksprese edilir (%30-50). CEA ekspresyonu nadirdir (%10'dan azdır) ve genellikle skuamoid özelliklere sahip olgularda görülür (30).

Laminin ile dağınık stromal reaktivite vardır (7). Tiroglobulin hemen hemen her zaman negatiftir. TTF-1 nadiren eksprese edilir. Tipik olarak indifferansiye karsinomlar TP53 ile güçlü pozitifdir (4).

Histopatolojik alt tipler

İndifferansiye tiroid karsinomunun hiçbirisi sık görülmeyen birçok histolojik alt tipi vardır (4).

Osteoklastik alt tip, büyük çok sayıda multinükleuslu, non-neoplastik, osteoklast benzeri dev hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Çünkü bunlar CD68 ile güçlü eksprese olurlar ve histiyosit olduklarına inanılır (4).

Karsinosarkom alt tipi, neoplastik kemik ya da kırık ile karakteristiktir.

Pausisellüler alt tip, yoğun fibröz stromaya gömülü, hiposellüler, hafif atipik işi tümör hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir (4). Aşırı derecede fibrozis ve haylinizasyondan dolayı Riedel tiroiditine benzer. Atipi, nekroz, vasküler invazyonun varlığı ve epitelyal belirteçlerin pozitifliği ile ayrılabilir (7).

Lenfoepitelyoma benzeri alt tip, histolojik olarak nazofaringeal lenfoepitelyomaya benzer ancak EBV enfeksiyonu ile ilişkisi bulunmamıştır (4).

İndifferansiye tiroid karsinomlarının iyi differansiye karsinomun transformasyonundan geliştiğine inanılır (4). Özellikle papiller karsinomdan olmak üzere folliküler karsinom ve insular karsinomdan da gelişebilir. Tam örnekleme rezidüel iyi differansiye komponentin saptanması için gerekli olabilir (7). Bazı olgularda de nova gelişir (4).

Genetik

İndifferansiye tiroid karsinomu kompleks kromozomal değişiklik ile karakterizedir. Allelik kayıplar 1q, 1p, 5, 8, 9p, 11, 17p, 19p, 22q, 16p ve 18q'da tanımlanmıştır. Kromozomal materyalde spesifik kayıp ya da artış kötü differansiye tiroid karsinomundan indifferansiye tiroid karsinomuna geçiş ile ilişkili olabilir. İyi differansiye ve indifferansiye karsinomların bir arada olduğu çalışmalar göstermiştir ki indifferansiye komponentte tipik olarak artmış mutasyon vardır. Bu da çok adımlı karsinogenezis teorisi ile tutarlıdır (4).

Yapılan birçok moleküler genetik çalışmalar siklin D1 aşırı ekspresyonu, p27 ekspresyonunda azalma ve PTEN ve p16 inaktivasyonu gibi hücre siklusunu kontrol eden komponentlerde değişiklikleri yansıtmıştır. Ancak en tutarlı bulgu indifferansiye tiroid karsinomunun TP53 mutasyonu ile güçlü ilişkisinin olduğudur. B-katenin mutasyonu da ayrıca tanımlanmıştır (4).

Prognoz

İndifferansiye tiroid karsinomu son derece agresif malign neoplazidir. Beş yıllık sağ kalım oranı %0-14 ve ortalama sağ kalım 2,5-6 aydır. Prognostik faktörler primer olarak hastalığın yayılımı ile ilişkilidir. Cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi ile yaşam süresi uzayabilir (4).

2.5.7. TP53

Dünya genelinde, her yıl yaklaşık olarak 6,5 milyon yeni kanser olgusu görülmektedir. Bu olguların yaklaşık 2,4 milyonunda (%4) ise TP53 mutasyonlarının varlığından söz edilmektedir. İnsan kanserlerinde saptanan yüksek TP53 geni mutasyon görülme sıklığı, TP53'ün tümör gelişimindeki önemli ve kritik olaylar dizgesinde önemli işlevlere sahip olduğunun göstergesidir (86).

TP53 geni, 1970'lerin sonlarında keşfedilen 53 kDa ağırlığında, 17. kromozomun kısa kolunda (17p13.1) yerleşen tümör supresör genidir (14). İnsan kanserlerinde en sık mutasyon gösteren genlerden biridir (87). İlk tanımlandığı yıllarda sadece bir onkogen olarak görev yaptığı düşünülen TP53 geninin daha sonraki çalışmalarda birçok tümörde mutasyona uğrayan bir tümör baskılayıcı gen olduğu kanıtlanmıştır (88). Nükleer fosfoprotein TP53, ilk olarak simian virus 40 (SV40) ile enfekte veya transforme hücrelerde büyük tümör antijenine bağlanan bir hücre protein olarak bildirilmiştir (89).

TP53 geni insan tümörlerinde genetik değişikliğin en sık hedefidir (90). Tümörlerin %50'sinden fazlası bu gende mutasyon taşır. Kansere bağlı ölümlerin üçte birinde gelen nedeni olan akciğer, kolon ve meme karsinomları da dahil olmak üzere hemen her kanserde TP53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur (91). Çoğu olguda inaktivasyon oluşturan mutasyonlar somatik hücreler tarafından kazanılmıştır ve her iki TP53 allelini de etkiler. Daha az sıklıkla bazı bireyler tek bir mutant TP53 allelini kalıtsal olarak edinir. Tek bir mutant allelin kalıtsal geçişi bireyleri malign tümör gelişimine yatkın hale getirir. Çünkü ikinci normal alleli inaktive etmek için ek bir "vuruş" daha gereklidir (92).

TP53 mutasyonlarının çok çeşitli insan tümörlerinde görülmesi durumu TP53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi ("gatekeeper") fonksiyonu gösterdiğini desteklemektedir. Gerçekten de TP53'ün genetik olarak hasar görmüş hücrelerin yayılmasını önleyen bir "moleküler polis" gibi davrandığı aşikardır. TP53 proteini nükleusa lokalize DNA bağlayıcı bir proteindir; göreve çağrıldığında esas olarak çok sayıda genin transkripsiyonunu kontrol etmek suretiyle fonksiyon görür. İnsan kanserlerinde bulunan TP53 nokta mutasyonlarının yaklaşık %80'i proteinin DNA'ya bağlı kısmında lokalizedir. DNA'ya bağlı olmayan mutant TP53, normal proteinin aktivitesini bloke eden defektif bir protein üretir. Somatik ve kalıtsal

mutasyonlara ek olarak TP53 fonksiyonları, diğer mekanizmalarla da inaktive edilebilir. Çeşitli DNA virüslerinin transforme edici proteinleri TP53'e bağlanabilir ve TP53'ün indirgenmesini uyarabilir (93,94).

TP53 proteininin major fonksiyonel etkinliği DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurması ve apoptozu başlatmasıdır. Radyasyon, Ultra Viyole ışığı veya mutajen kimyasallar tarafından DNA hasara uğratıldığında ve ayrıca DNA'da doğrudan hasar oluşturmeyen hücresel redoks potansiyellerindeki değişikliklere, hipoksiye, yaşlanmaya ve diğer stres oluşturan durumlara yanıt olarak DNA hasarı oluştuğunda TP53 acil olarak fren yapması için göreve çağrılır (90). DNA hasarını takiben TP53 düzeyinde ani yükseliş olur. Aynı zamanda DNA bağımlı protein kinaz ve Ataksi Telenjektazi Mutant gibi kinazlar DNA hasarına yanıt olarak aktive olur. TP53'ü bu enzimler fosforile eder ve protein açılır, DNA'ya bağlanma yeteneği kazanır ve aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir (Şekil 7). TP53 hücre siklusunun durdurulmasına ve apoptoza aracılık eden çeşitli genlerin transkripsiyonunu uyarır. TP53 aracılı hücre siklusunun durması geç G₁ fazında gerçekleşir ve buna CDK inhibitörü p21'in TP53 bağımlı transkripsiyonu neden olur. Hücre siklusuna bu şekilde ara verilmesi mutajenik ajan tarafından oluşturulan DNA hasarının onarılması için hücrelere yeterince zaman tanır. TP53 aracılı hücre siklusunun durması geç G₁ fazında gerçekleşir ve buna CDK inhibitörü p21'in TP53 bağımlı transkripsiyonu neden olur. Hücre siklusuna bu şekilde ara verilmesi mutajenik ajan tarafından oluşturulan DNA hasarının onarılması için hücrelere yeterince zaman tanır. Fizyolojik koşullar altında ubiquitin-aracılı proteoliz nedeni ile TP53'ün yarılanma ömrü (yaklaşık 20 dakika) kısadır; bu yüzden normal hücre siklusunu kontrol etmez. TP53 ayrıca onarım sürecine DNA onarımıyla ilgili proteini kodlayan GADD45'in ("growth arrest and DNA damage", büyümenin durması ve DNA hasarı) transkripsiyonunu direkt olarak uyararak katkı sağlar. Eğer hasar başarıyla onarırsa TP53 bağlayıcı proteini olan MDM2'yi aktive eder. MDM2'nin ürünü ise TP53'e bağlanarak. TP53'ü indirger ve böylece hücre siklusunu bloke olmaktan kurtarır. Eğer hücre bölünmesine verilen ara sırasında DNA hasarı başarıyla onarılamaz ise normal TP53, son bir hareketle BAX gibi apoptozu uyaran genleri aktive ederek hücreyi mezarlığa gönderir. BAX, apoptozu inhibe eden BCL-2 proteinine bağlanır ve onu antagonize eder; yani BAX hücre ölümünü uyarır (1).

TP53 hücre hasarı ile DNA onarımı, hücre siklusunun durdurulması ve apoptoz arasında bağlantı kurar. DNA hasarına yanıt olarak hasara duyarlı olan ve DNA onarımında görev alan genler aracılığıyla fosforile olur. TP53 siklusun G₁'de durmasına yol açarak ve DNA onarım genlerini uyararak DNA onarımına yardımcı olur. Onarılamayacak kadar hasara uğramış DNA ise TP53 tarafından apoptoza yönlendirilir (Şekil 7). Bu aktiviteleri gözönüne alındığında TP53 haklı olarak "genomun gardiyanı" olarak adlandırılır. TP53'de homozigot kayıp olursa DNA hasarı onarılamaz. Bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer (1).

TP53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozu kontrol etme yeteneği, önemli pratik ve terapötik anlamlar taşır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan iki yöntem olan radyasyon ve kemoterapi etkilerini DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozu uyararak gösterir. Geninde mutant alleller taşıyan tümörlere göre , normal TP53'ünü koruyan tümörlerin bu tedavilere yanıt vermesi daha olasıdır. Testiküler teratokarsinomlarda ve çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde durum bu şekildedir (95). Bunun aksine, sıklıkla TP53 mutasyonu taşıyan akciğer kanserleri ve kolorektal kanserler gibi tümörler kemoterapi ve radyoterapiye nispeten dirençlidirler. Normal TP53 aktivitesi taşıyan tümör hücrelerinde bu aktivitenin artırılmasını veya seçici olarak TP53 fonksiyon defekti gösteren hücrelerin öldürülmesini amaçlayan çeşitli tedavi stratejileri araştırılmaktadır (1).

TP53 gen mutasyonları insan kanserlerinde izlenen en sık genetik değişikliktir (96,97,98,99,100,101). Kolon, meme, akciğer, mesane, beyin, uterus gibi pek çok organa ait tümörde TP53 geninde mutasyon bildirilmektedir (9,13,102). TP53 mutasyonu varlığında kolon, mide, meme, beyin, akciğer ve endometrium kanserlerinde hastalarda tedaviye yanıt ve sağkalım anlamlı şekilde kötü bulunmuştur. Meme, kolorektal, gastrik, endometrial karsinomlar, lenfomalar, lösemiler gibi kanser türlerinde TP53'ün aşırı ekspresyonunun prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (9,100,102,103). Yapılan çalışmalarda hücre kültürlerinde normal ve mutant TP53 aşırı ekspresyonunun kas, sinir ve lenfoid diferansiyasyonda bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104).

TP53 proteini düşük düzeyde olmak üzere normal hücrelerde de bulunmaktadır, ancak bu düzeydeki TP53 proteini immünohistokimyasal yöntemle

belirlenemez. TP53 gen mutasyonu sonucu sentezlenen mutant TP53 proteinlerinin yarı ömrü daha uzun ve yıkıma karşı dirençleri daha fazla olduğundan, bu proteinler nükleusta birikmekte ve immünohistokimyasal olarak belirlenebilecek düzeylere ulaşmaktadır. Hem frozen hem de parafinize dokularda immünohistokimyasal olarak TP53 proteininin gösterilmesinin, TP53 gen mutasyonları ile yakın korelasyon gösterdiği ve TP53 mutasyonlarının araştırılmasında immünohistokimyasal yöntemin hızlı ve güvenilir bir tarama yöntemi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (105).

Tiroid bezi tümörleri benign adenomlardan fatal seyreden anaplastik karsinomlar şeklinde seyreden geniş bir neoplastik patoloji spektrumu gösterir. RAS, RET ve TRK gibi birçok onkogenler ve TP53, RB, p21 gibi tümör supresör genler bu tümörler ile ilişkilidir (106).

TP53 geni tiroid kanser progresyonunda önemli bir gendir. Bazı veriler TP53 mutasyonunun tiroid karsinogenezinde yer aldığını ve tiroid tümör progresyonunda olduğu gibi tiroid hücrelerinin malign transformasyonunda da önemli rol oynadığını göstermiştir (107). TP53'deki değişiklik folliküler tiroid karsinomunun metastatik formlarının gelişimine katkıda bulunur (108).

TP53 gen mutasyonu indeferansiye karsinomlarda olduğu gibi tiroid tümörlerinin agresif histolojik tipleri ile ilişkilidir ve bu gendeki değişiklikler insan tiroid karsinogenezinde geç genetik olayları gösterir (109).

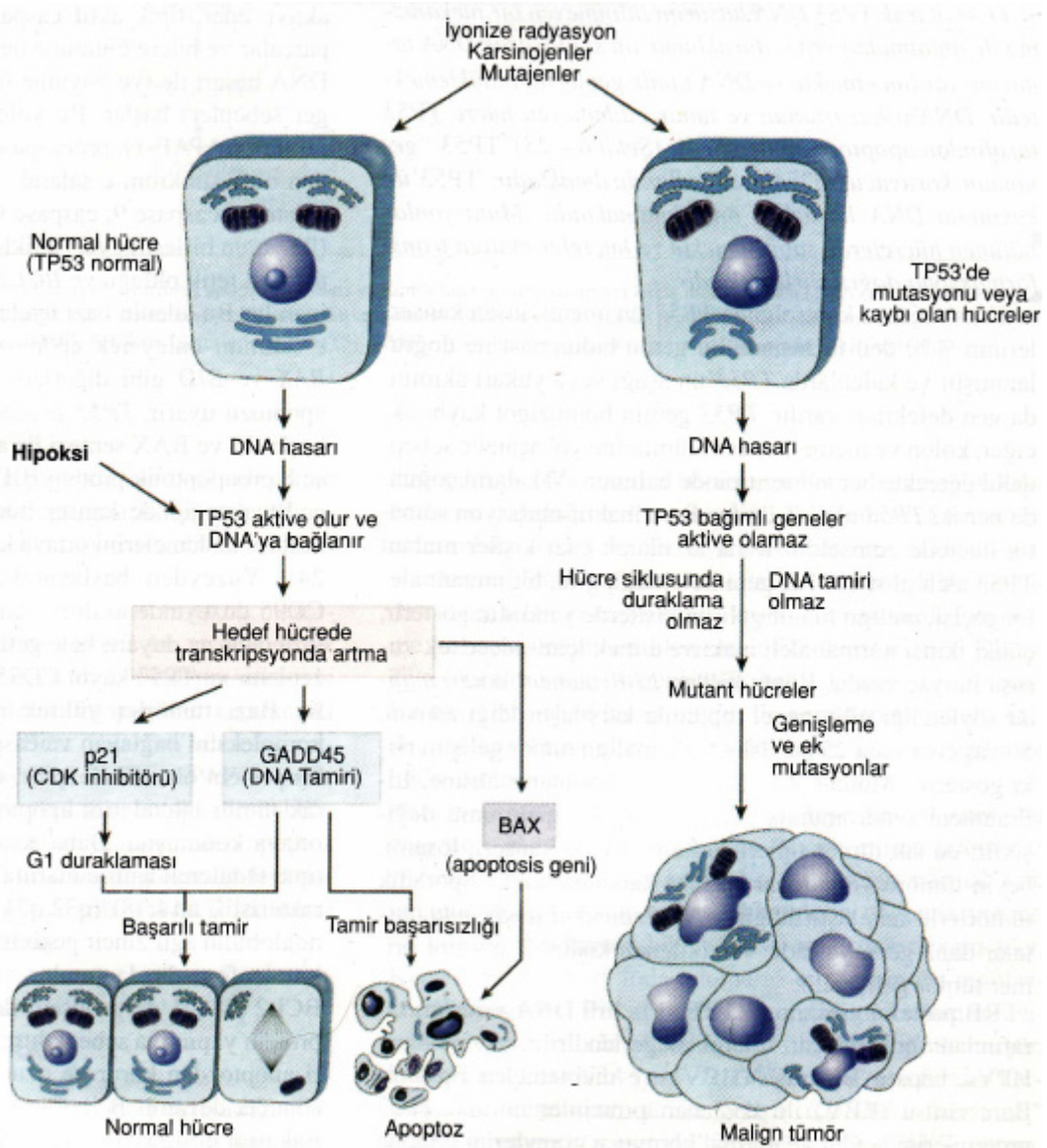
Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarında İHK'sal olarak mutant TP53 proteininin saptanması önemli ve bağımsız prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Pozitif nükleer boyanma TP53 supresör fonksiyon kaybının göstergesidir. Şaşırtıcı olmayarak TP53'ün yüksek pozitifliği indifferansiye ya da anaplastik tümörlerde görülür (15).

İmmünohistokimyasal olarak medüller karsinom Kalsitonin, CEA, Kromogranin A, Sinaptofizin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı keratinler ile pozitif boyanma gösterir (4). Medüller karsinom hücreleri bcl-2 ve c-myc de eksprese ederken, Bax ya da TP53 eksprese etmezler (7).

İleri derecede agresif ve ölümcül olan anaplastik karsinomlar, de nova ortaya çıkabileceği gibi ileri derecede farklılaşmış papiller ve folliküler bir karsinomdan “dediferansiyasyon” sonucu da gelişebilir. TP53 tümör supresör gendeki inaktive

edici nokta mutasyonları, iyi diferansiye tiroid karsinomlarında nadirdir. Ancak anaplastik tümörlerde yaygın olarak görülür (110)

Yapılan birçok moleküler genetik çalışmalar anaplastik karsinomlarda siklin D1 aşırı ekspresyonu, p27 ekspresyonunda azalma ve PTEN ve p16 inaktivasyonu gibi hücre siklusunu kontrol eden komponentlerde değişiklikleri yansıtmıştır. Ancak en tutarlı bulgu indifferansiye tiroid karsinomunun TP53 mutasyonu ile güçlü ilişkisinin olduğudur (4).



Şekil 7: TP53'ün genomun doğruluğunu sürdürmedeki rolü (8).

2.5.8. C-KİT (CD117)

C-kit 145 kDa ağırlığında, transmembran tirozin kinaz reseptörü olan bir protoonkogenidir (111). İlk olarak farede 5. kromozomda saptanmıştır (112). İnsanlarda C-kit protoonkogeni 4. kromozomun q11-q12 bölgesinde lokalizedir (113).

Tirozin kinaz üyeleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve metastaz kontrol ağının anahtar komponentidir. KIT ligandı kök hücre faktörü (stem cell factor, SCF) tarafından aktive edilir (114). Kök hücre faktörü, koloni uyarıcı faktör-1 ve platelet kökenli büyüme faktörü reseptörüne yapısal olarak benzer (112). Gametogenezis, melanogenezis ve hematopoezisi içeren çeşitli embriyonik süreçlerde ve bazı yetişkin dokularda çok sayıda spesifik hücre fonksiyonlarında önemli rol oynar (114). Mast hücreleri için önemli bir kemoatraktan ve düzenleyicidir (115). C-kit mutasyonu gelişmekte olan ve yetişkin farelerde hematopoezis ve gametogeneziste defekte yol açmaktadır (112). C-kit aktivasyonu kontrolsüz aşırı hücre proliferasyona ve apoptozise dirence neden olur. Malign tümörlerin gelişmesinde önemli rol oynar (113). C-kit ekspresyonu başta gastrointestinal stromal tümörler olmak üzere, mastositozis, akut myeloblastik lösemi ve seminoma/disgerminom gibi çeşitli tümörlerde saptanmıştır (16,116).

Normal dokuda SCF-KIT sistemi melanosit, eritrosit, mast hücresi, Cajal'ın interstisyel hücreleri ve germ hücrelerinin gelişiminde kritik rol oynar. C-kit geninde mutasyon, bu hücrelerden gelişen tümörlerde tanımlanmıştır. Ayrıca deri eklerinin bazal epitel hücreleri, ter bezlerinin gland epiteli, memenin duktal epiteli ve serebellar nöronlarda da normalde KIT pozitifliği izlenir. Dokuda normalde negatif kontrol, düz kas ve lenfoid doku elemanlarıdır. C-kit ekspresyonu normalde bulunduğu hücrelerden gelişen tümörlerde artmış olarak izlenmesine rağmen, bazı organ sistemlerinden gelişen tümörlerde azalmış olarak izlenebilir. Memenin duktal epitelinden köken alan tümörler buna örnektir (20,21) .

C-kit mutasyonu esas olarak mast ve miyeloid seri hücrelerinden gelişen mastositoz, akut miyeloid lösemi, gastrointestinal traktın Cajal hücrelerinden gelişen gastrointestinal stromal tümörlerde, germ hücrelerinden gelişen seminomda görülmektedir. C-kit pozitifliği anjiosarkom, Ewing sarkom, sinovyal sarkom, leiomyosarkom, malign fibröz histiositom gibi sarkomlarda da değişen oranlarda

izlenmektedir. Ayrıca akciğer ve diğer organlarda gelişen küçük hücreli karsinomda, tükrük bezinin adenoid kistik karsinomunda, böbreğin kromofob hücreli karsinomunda, çok seyrek olarak over ve meme karsinomlarında C-kit ekspresyonu artar (20,21).

C-kit, CD117 (KIT) tip III tirozin kinaz reseptörü olup, bazı hücrelerde sinyal iletiminin düzenlenmesinde rol alır. Hücre differansiyasyonu ve büyümesinde önemli rol oynar (117,118). Normal KIT liganda bağlandığında aktive olan kök hücre faktörüdür. Reseptörün aktivasyon, fosforilasyon kaskadını harekete geçirerek farklı hücre tiplerinde değişik transkripsiyon faktörlerini devreye sokar. Bu aktivasyon apoptozis, hücre diferansiyasyonu, proliferasyon, kemotaksis ve hücre adezyonunu düzenler. CD117'nin dimerizasyon ve otofosforilasyonu fosfatidilinositol-3 kinaz/Akt sistemi yoluyla apoptozisi inhibe ettiği ve Ras/MAP kinaz yolu ve JAK/STAT sinyali yolu ile hücre proliferasyonunu etkili hale getirdiği bilinmektedir (119).

C-kit hematopoetik kök hücreler, mast hücreleri, derinin bazal hücreleri, memenin epitelyal hücreleri, melanositler, germ hücreleri ve intestinal trakttaki Cajal'ın interstisyel hücrelerinde eksprese edilir. C-kit normal skuamöz hücrelerde eksprese edilmez. Endoserviksin glandüler epitelinde, pankreas, prostat, mide ve barsaklarda da C-kit ile boyanma yoktur. Periferik sinirlerde C-kit ekspresyonu yokken santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde pozitif boyanma gösterir. Mast hücreleri C-kit ile membranöz ve sitoplazmik boyanma gösterir (18). Diğer KIT pozitif normal hücreler deri eklerinin epitelyal hücreleri, meme duktus epitel hücreleri ve serebellar nöron alt tipleridir. Anjiyosarkom, Ewing sarkomu, sinovyal sarkom ve leiomyosarkom gibi sarkomlarda KIT pozitifliği değişen oranlarda bildirilmiştir (120,121,122,123,124,125).

Bazı C-kit gen mutasyonları ligant bağımsız kinaz aktivitesine yol açan tirozin kinaz reseptör aktivasyonu sonucu oluşabilir. Ligant bağımsız kinaz aktivitesi etkilenmiş hücrelerin düzensiz proliferasyonuna neden olur (126,127). C-kit mutasyonları mast hücre hastalıkları ve gastrointestinal stromal tümörlerde görülür (128,129). Yakın zamanda yapılan çalışmada papiller renal hücreli karsinomda C-kit intron 17 mutasyonu saptanmıştır (120).

KIT pozitifliği, pulmoner ve diğer küçük hücreli karsinomlarda, adenoid kistik karsinomda, renal kromofob hücreli karsinomda, timik karsinomda, bazı over karsinomlarında ve bazı meme karsinomunda da bildirilmiştir (21,130,131).

Malign tümörlerde KIT ekspresyonu güncel ilgi alanıdır. Çünkü KIT tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesylate'in (STI571, Gleevec^R) bir numaralı hedefidir. İmatinibin başlangıçta kronik myeloid löseminin (KML) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Daha sonraları KIT pozitif GİST'li hastalarda belirgin tedavi cevabı bildirilmiştir (132). Son zamanlarda STI-571 gibi KIT reseptör tirozin kinaz proteinini hedefleyen spesifik ajanların gelişmesi ve ilerlemiş GIST tedavisinde bu ajanın tutarlı etkisinin bulunması diğer tümörlerde CD117 ekspresyonunun saptanmasını sağlamıştır. (23,24,25,26,27,28,29).

İnsan tümörlerinde KIT ekspresyonunun prevalansını araştıran bir çalışma İHK'sal olarak pozitif tümörlerde KIT gen mutasyonlarının GİST hariç nadir olduğunu bildirmiştir (132)

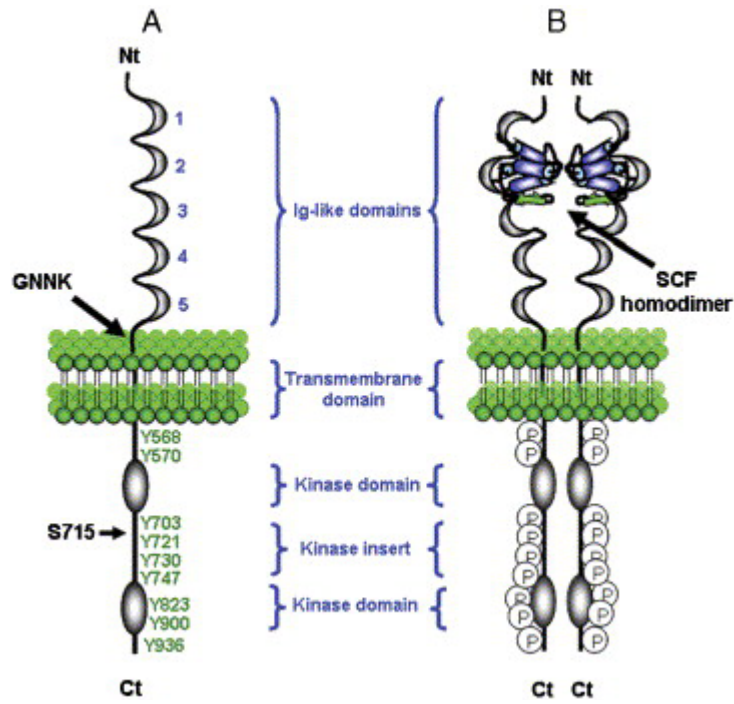
Literatürde tiroid papiller karsinomlarında C-kit ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada benign ve malign tiroid lezyonunda C-kit ekspresyonu araştırılmış, normal tiroid ve benign lezyonların %60'ında C-kit düşük düzeyde eksprese edilirken, folliküler karsinomların %60'ında, papiller karsinomların ise %90'ında C-kit ekspresyonu olmadığı ifade edilmiştir. Bu bulguların C-kit reseptörünün tiroid epitelinin büyüme kontrolü ile ilgili olabileceğine işaret ettiğini ve bu fonksiyonun kaybının malign dönüşüm ile sonuçlanabileceği vurgulanmıştır (133).

C-kit protoonkogeni İHK'sal olarak tiroid bezinin normal folliküler hücrelerinde ve benign lezyonlarında zayıf eksprese edilir. C-kit mRNA ekspresyonu ile ilgili yapılan çalışmada normal ve benign tiroid lezyonlarında C-kit mRNA ekspresyonunun hafif yüksek değerleri saptanmıştır. İHK'sal olarak C-kit ekspresyon kaybının tiroid bezinin folliküler dedifferansiyasyonunun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (15).

Başka bir çalışma normal dokularda C-kit immünreaktivitesini araştırmış ve tiroidi KIT negatif organlar arasında saptamıştır. Pozitif tümörler arasında ise folliküler adenom (35/39), folliküler karsinom (23/30) ve papiller karsinom (3/32) vardır (133).

Huiling He ve arkadaşları papiller tiroid karsinomunda mikroRNA genlerini araştırdıkları bir çalışmada normal tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomlarında çok sayıda mikroRNA'ların sayısında artış göstermişlerdir. Bu durumda birçok mikroRNA'nın sayısında artış ve KIT'in regülasyonu papiller tiroid karsinomu patogenezinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada KIT'i hedefleyen en az 3 mikroRNA'nın (221, 222, 146) birçok papiller tiroid karsinomunda sayısının artmış olduğunu göstermişlerdir. Birçok çalışma papiller tiroid karsinomunda birçok mikroRNA'nın KIT'i hedeflediği ve yüksek eksprese olduğu bildirilmiştir (117).

Ayrıca başka bir çalışmada azalmış C-kit gen ekspresyonunun tiroisitlerin dediferansiyasyonunun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (133).



Şekil 8: A: C-kit reseptörünün moleküler yapısı. B: SCF homodimerinin C-kit'e bağlanarak dimerizasyon ve otofosforilasyona yol açması. Nt: N-terminal; Ct: C-terminal; SCF: Kök hücre faktörü; GNNK: Kodon 510-513 (18).

3. MATERYAL VE METOD

Süleyman Demirel üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD Laboratuvarının arşivinde bulunan, 1999-2008 yılları arasında normal tiroid dokusu , nodüler koloidal guatr, folliküler adenom, papiller karsinom, folliküler karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinom tanısı almış 90 olguya ait total ya da subtotal tiroidektomi materyalleri gözden geçirilerek retrospektif olarak morfolojik özelliklerine göre değerlendirmeye alındı. Normal tiroid dokuları NKG nedeniyle total tiroidektomi yapılan hastaların normal lobundan ve otopsilerden elde edildi. Geçmiş yıllara ait bilgiler raporlardan elde edilip, gerekli olan doku blokları ve lamlar arşivden çıkarıldı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış kesitlerin tümü yeniden gözden geçirilerek normal tiroid dokusu, NKG ve neoplastik tiroid dokusunu en iyi örnekleyen preparatlar seçildi. Uygun bloklar seçilerek C-kit (CD117) primer antikoru ve TP53 ile streptavidin biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal yöntemle araştırıldı.

İmmünohistokimyasal boyama

Yüzde 10'luk formalinde fikse, parafine gömülü dokulardan normal, non-neoplastik ve neoplastik tiroid dokusunu içeren birer blok seçildi. Bu bloklardan hazırlanan lizinli lamlara C-kit (CD117) (RB-1518-P1, Clone 57A5D8, Labvision Fremont, CA USA) ve TP53 (MS-186-P1, Clone DO-7, Labvision Fremont, CA USA) immünohistokimyasal boyaları uygulandı.

Kesitlerin kurumaması için işlemlerin tümü oda ısısında ve nemli bir ortamda gerçekleştirildi. Seçilen parafine gömülü bloklardan immünohistokimyasal inceleme için lizinli lamlara 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Daha sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı:

- Parafin kesitler 60 derecedeki etüvde 1 saat inkübe edildi.
- Ksilende iki kez 15'er dakika bekletildi.
- Absolü alkolden iki kez 10'ar dakika geçirilerek deparafinize edildi.
- Preparatlar distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval aşaması uygulandı. (PT modulle cihazında pH=6'da 98°'de 20 dakika ısıtıldı.)

- Distile suda yıkandı.
- %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika muamele edildi.
- Distile su ile 5 dakika yıkandı.
- Fosfatla tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda iki kez yıkandı.
- Ultra V blok solüsyonu 5 dakika uygulandı.
- Primer antikorlar damlatıldı.
- C-kit (RB-1518-P1 Labvision Fremont, CA USA) için 1/50 dilüsyon, 60 dakika inkübasyon yapıldı.
- TP53 (MS-186-P1 Labvision Fremont, CA USA) için 1/100 dilüsyon, 30 dakika inkübasyon yapıldı.
- PBS solüsyonunda 2 kez yıkandı.
- Biotinylated goat anti-polyvalent (sarı link) solüsyonu 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez yıkandı.
- Streptavidin peroksidaz (pembe link) solüsyonu 20 dakika bekletildi.
- PBS solüsyonunda 2 kez yıkandı.
- DAB kromojen solüsyonu damlatıldı, 5 dakika inkübasyon yapıldı.
- Kesitler distile suyla yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile 30 saniye süreyle zıt boya yapıldı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Artan konsantrasyondaki alkollerden (70°, 80°, 96°) geçirilerek dehidrasyon yapıldı.
- Ksilenle yıkandı.
- Mounting medium kullanılarak kapatıldı.

İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi:

Preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hücrelerde C-kit için intrasitoplazmik , TP53 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Normal tiroid dokusu, nodüler kolloidal guatr ve neoplastik tiroid dokusunda;

TP53 için boyanma yaygınlığı

- (-): %0-1 boyanma yok
1(+): %2-10'unda boyanma var
2(+): %11-50'sinde boyanma var
3(+): %50'den fazlasında boyanma var

C-kit için boyanma yaygınlığı

- (-): %0 boyanma yok
1(+): %1-50'sinde boyanma var
2(+): %50'den fazlasında boyanma var (19).

C-kit için boyanma şiddeti

- 1(+): x400'lük büyütmede ancak seçilebilen, zayıf sitoplazmik boyanma var
2(+): x200'lük büyütmede seçilebilen belirgin sitoplazmik boyanma var
3(+): x200'den daha küçük büyütmelerde dahi kolaylıkla seçilebilen şiddetli sitoplazmik boyanma var (22) şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel analiz "Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0" programı kullanılarak yapıldı. TP53 ve C-kit verileri ile klinikopatolojik parametrelerle arasındaki ilişki Pearson ki-kare testi, Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile histolojik tipler arasındaki TP53 ve C-kit boyanma skoru ve şiddeti değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Morfolojik Bulgular

Çalışmaya alınan 90 olgunun 23'ü (%25,6) erkek, 67'si (%74,4) kadındı. En genç hasta 13, en yaşlı hasta 82 yaşındaydı ve ikisi de kadındı. Olguların genel yaş ortalaması 44.91 ± 14.58 olarak bulundu. Çalışmaya alınan olguların 77'si (%85,6) 60 yaş ve altında, 13'ü (%14,4) 60 yaş üstünde idi. Doksan olgunun 70'i neoplastik, 10'u NKG ve 10'nu normal tiroid dokusundan oluşmakta idi. Neoplastik grubun 30'u papiller karsinom, 8'i folliküler karsinom, 5'i medüller karsinom, 2'si anaplastik karsinom, 25'i folliküler adenomdan oluşmakta idi (Tablo 2).

Tablo 2: Klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=90
Cinsiyet	
E	23 (%25,6)
K	67 (%74,4)
Yaş	44.91 ± 14.58 (13-82)
Yaş grupları	
≤60	77 (%85,6)
>60	13 (%14,4)
Histolojik Tip	
Neoplastik grup	
Papiller karsinom	30 (%33,3)
Folliküler karsinom	8 (%8,9)
Medüller karsinom	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	2 (%2,2)
Folliküler adenom	25 (%27,8)
Nodüler koloidal guatr	10 (%11,1)
Normal tiroid dokusu	10 (%11,1)

Neoplastik gruba ait 70 olgunun 19'u (%27,1) erkek, 51'i (%72,9) kadın idi. En genç hasta 13, en yaşlı hasta 82 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması 44 ± 15 olup 61'i (%87,1) 60 yaş ve altında, 9'u (%12,9) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 0.5 cm, en büyük tümör boyutu 7,6 cm olup tümör ortalama boyutu $2,6 \pm 1,7$ saptandı. Yetmiş neoplastik olgunun 25'i (%35,7) benign (folliküler adenom), 45'i (%64,3) malign idi. Neoplastik olguların 5'i (%7,1) multifokal yerleşimli olup 65'i (%92,9) unifokal yerleşmiş idi (Tablo 3).

Tablo 3: Neoplastik grupta klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=70
Cinsiyet	
E	19 (%27,1)
K	51 (%72,9)
Yaş	44 ± 15 (13-82)
Yaş grupları	
≤ 60	61 (%87,1)
> 60	9 (%12,9)
Histolojik Tip	
Benign	
Folliküler adenom	25 (%35,7)
Malign	
Papiller karsinom	30 (%42,9)
Folliküler karsinom	8 (%11,4)
Medüller karsinom	5 (%7,1)
Anaplastik karsinom	2 (%2,9)
Tümör boyutu	$2,6 \pm 1,7$ (0,5-7,6)
Multifokalite	
Yok	65 (%92,9)
Var	5 (%7,1)

Cinsiyete göre; papiller karsinomlu 30 olgunun 6'sı erkek (%26,6), 24'ü kadın (%35,8), folliküler karsinomlu 8 olgunun 5'i erkek (%21,7), 3'ü kadın (%4,5), medüller karsinomlu 5 olgunun 2'si erkek (%8,7), 3'ü kadın (%4,5), anaplastik karsinomlu 2 olgunun 1'i erkek (%4,3), 1'i kadın (%1,5), folliküler adenomlu 25 olgunun 5'i erkek (%21,7), 20'si kadın (%29,9), nodüler kolloidal guatrılı 10 olgunun 2'si erkek (%8,7), 8'i kadın (%11,9) idi. Normal tiroid dokusuna sahip 10 olgunun 2'si erkek (%8,7), 8'i kadın (%11,9) idi (Tablo 4).

Tablo4: Histolojik alt tiplerin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Papiller karsinom	6 (%26,6)	24 (%35,8)	30 (%33,3)
Folliküler karsinom	5 (%21,7)	3 (%4,5)	8 (%8,9)
Medüller karsinom	2 (%8,7)	3 (%4,5)	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	1 (%4,3)	1 (%1,5)	2 (%2,2)
Folliküler adenom	5 (%21,7)	20 (%29,9)	25 (%27,8)
NKG	2 (%8,7)	8 (%11,9)	10 (%11,1)
Normal tiroid dokusu	2 (%8,7)	8 (%11,9)	10 (%11,1)
Toplam	23 (%25,6)	67 (%74,4)	90 (%100)

Otuz papiller karsinomlu olgunun 6'sı (%20) erkek, 24'ü (%80) kadındı. En genç olgu 30, en yaşlı olgu 82 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması 42.6 ± 14.8 olarak bulundu. Olguların 27'si (%90) 60 yaş ve altında, 3'ü (%10) 60 yaştan fazla idi. En küçük tümör boyutu 0,6 cm, en büyük tümör boyutu 6 cm olup tümör ortalama boyutu 1.8 ± 1.1 saptandı (Tablo 5). Papiller karsinomda yaş ve boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,005$, $r=0,49$).

Papiller karsinomlu olguların 17'si (%56,7) sağ lob, 9'u (%30) sol lob ve 4'ü (%13,3) sağ ve sol lob yerleşimli idi. Otuz olgunun 26'sı (%86,7) unifokal, 4'ü (%13,3) multifokal yerleşimli idi (Tablo 5). Erkek olguların 1'inde, kadın olguların 3'ünde tümör multifokal idi. Multifokal tümöre sahip olguların 3'ü 60 yaş ve altında, 1'i 60 yaş üstünde idi. Üç hastada non-tümöral tiroid dokusunda NKG, 1 hastada kronik lenfositik tiroidit vardı.

Papiller karsinomlu olguların 23'ünde (%76,7) kapsül olmayıp, 7'sinde (%23,3) kapsül vardı (Tablo 5). Kapsüle sahip papiller karsinomlu olgulardan 1'i erkek, 18'i kadın idi.

Papiller karsinomlu olguların 19'u (%63,3) klasik papiller karsinom olup, 4'ü (%13,3) folliküler, 2'si (%6,7) solid, 1'i (%3,3) tall cell, 1'i (%3,3) onkositik alt tipten oluşmaktaydı (Tablo 5).

Klasik papiller karsinomlu olguların 5'i (%26,3) erkek, 14'ü (%73,7) kadındı. En genç hasta 20, en yaşlı hasta 82 yaşında olup yaş ortalaması 42.11 ± 16.4 idi. Olguların 17'si (%89,5) 60 yaş ve altında, 2'si (%10,5) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 0,7 cm, en büyük tümör boyutu 6 cm olup tümör ortalama boyutu $1,8 \pm 1,1$ saptandı. Olguların 15'inde (%78,9) kapsül olmayıp, 1'inde (%33,3) kapsül vardı. Olguların 16'sı (%84,2) unifokal, 4'ü (%21,4) multifokal idi. Olguların 3'ü (%15,8) sol lob, 13'ü (%68,4) sağ lob yerleşimli, 3'ü (%15,8) hem sağ hem sol yerleşimli idi.

Folliküler alt tipli 4 olgunun tamamı kadındı. En genç hasta 23, en yaşlı hasta 53 yaşında olup yaş ortalaması $40,2 \pm 12,5$ idi. Olguların tamamı 60 yaş ve altında idi. En küçük tümör boyutu 1,2 cm, en büyük tümör boyutu 2,9 cm olup tümör ortalama boyutu $1,9 \pm 0,8$ saptandı. Olguların hiçbirinde kapsül yoktu. Olguların 3'ü

(%75) unifokal, 1'i (%25) multifokal idi. Bir olgu (%25) sol lob, 2 olgu (%50) sağ lob yerleşimli, 1 olgu (%25) hem sağ hem sol yerleşimli idi.

Solid alt tipli 2 olgunun hepsi kadındı. En genç hasta 27, en yaşlı hasta 50 yaşında olup yaş ortalaması $38,5 \pm 16,2$ idi. Hepsi 60 yaş ve altında izlendi. En küçük tümör boyutu 0,6 cm, en büyük tümör boyutu 1,3 cm olup tümör ortalama boyutu $0,9 \pm 0,4$ saptandı. Olguların hiçbirinde kapsül yoktu. Olguların tamamı unifokal idi. Hepsi sağ lob yerleşimli idi.

Tall cell alt tipli 1 kadın olgu vardı. Hasta 65 yaşında idi. Tümör 3 cm olup kapsül yoktu. Sol lob yerleşimli idi.

Onkositik alt tipli 1 erkek olgu vardı. Hasta 43 yaşında idi. Tümör 4,2 cm olup, kapsül yoktu. Sol lob yerleşimli idi.

Olguların 3'ü (%10) papiller mikrokarsinom idi. Papiller mikrokarsinomlu olguların tamamı kadındı. En genç hasta 38, en yaşlı hasta 56 yaşında olup yaş ortalaması $44,3 \pm 10,1$ idi. Hepsi 60 yaş ve altında izlendi. En küçük tümör boyutu 0,7 cm, en büyük tümör boyutu 0,8 cm olup tümör ortalama boyutu $0,7 \pm 0,05$ saptandı. Olguların 2'sinde (%66,7) kapsül yok, 1'inde (%33,3) kapsül vardı. Hepsi sol lob yerleşimli idi. Tamamı unifokaldi. İkisinde (%66,7) nontümöral tiroid dokusunda NKG, 1'inde (%33,3) kronik lenfositik tiroidit bulunmakta idi.

Tablo 5: Papiller karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=30
Cinsiyet	
E	6 (%20)
K	24 (%80)
Yaş	42.6 ± 14.8 (20-82)
Yaş grupları	
≤60	27 (%90)
>60	3 (%10)
Klasik papiller karsinom	19 (%63,3)
Histolojik Alt Tip	
Foliküler	4 (%13,3)
Solid	2 (%6,7)
Tall cell	1 (%3,3)
Onkositik	1 (%3,3)
Papiller Mikrokarsinom	3 (%10)
Boyut	1.8 ± 1.1 (0,6-6)
Multifokalite	
Yok	26 (%86,7)
Var	4 (%13,3)
Kapsül	
Yok	23 (%76,7)
Var	7 (%23,3)

Otuz papiller karsinomlu olgunun 18'inde (%60) non-tümöral tiroid dokusunda nodüler koloidal guatr, 7'sinde (%23,3) kronik lenfositik tiroidit vardı. Beşinde (%6,7) normal tiroid dokusu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Papiller karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler

Non-tümöral tiroid dokusu	n	n (%)
NKG	18	%60
Kronik Lenfositik Tiroidit	7	%23,3
Normal Tiroid Dokusu	5	%16,7
Toplam	30	%100

Foliküler karsinomlu olguların 1'i (%12,5) minimal invaziv, 5'i (%62,5) onkositik alt tip olup 2'sine (%25) sadece folliküler karsinom tanısı verilmişti. Sekiz olgunun 5'i (%62,5) erkek, 3'ü (%37,5) kadından oluşmakta idi. En genç hasta 13, en yaşlı hasta 72 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması 49.7 ± 20.6 olarak bulundu. Olguların 5'i (%62,5) 60 yaş ve altında, 3'ü (%37,5) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 1 cm, en büyük tümör boyutu 6 cm olup tümör ortalama boyutu $3,4 \pm 1.5$ saptandı. Olguların 4'ü (%50) sağ lob, 4'ü (%50) sol lob yerleşimli idi. Tümör hiçbir olguda multifokal değildi (Tablo 7).

Tablo 7: Folliküler karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=8
Cinsiyet	
E	5 (%62,5)
K	3 (%37,5)
Yaş	49,7 ± 20,6 (13-72)
Yaş grupları	
≤60	5 (%62,5)
>60	3 (%37,5)
Folliküler karsinom	2 (%25)
Minimal invaziv folliküler karsinom	1 (%12,5)
Onkositik tip folliküler karsinom	5 (%62,5)
Boyut	3,4 ± 1,5 (1-6)
Multifokalite	
Yok	8 (%100)
Var	0 %(0)

Folliküler karsinomun 1'inde (%12,5) kronik lenfositik tiroidit, 5'inde (%62,5) nodüler kolloidal guatr vardı. İkisinde (%25) ise normal tiroid dokusu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Folliküler karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler

	n	n(%)
Kronik lenfositik tiroidit	1	%12,5
NKG	5	%62,5
Normal tiroid dokusu	2	%25
Toplam	8	%100

Beş medüller karsinomlu olgunun 2'si (%40) erkek, 3'ü (%60) kadındı. En genç hasta 28, en yaşlı hasta 82 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması 49.2 ± 21.0 olarak bulundu. Olguların 4'ü (%80) 60 yaş ve altında, 1'i (%20) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 0,5 cm, en büyük tümör boyutu 7,5 cm olup tümör ortalama boyutu $2,6 \pm 3,3$ saptandı. Olguların 3'ü (%60) sağ lob, 2'si (%40) sol lob yerleşimli idi. Tümör hiçbir olguda multifokal değildi (Tablo 9).

Tablo 9: Medüller karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=5
Cinsiyet	
E	2 (%40)
K	3 (%60)
Yaş	49.2 ± 21.0 (28-82)
Yaş grupları	
≤60	4 (%80)
>60	1 (%20)
Boyut	$2,6 \pm 3,3$ (0,5-7,5)
Multifokalite	
Yok	5 (%100)
Var	0 (%0)

Medüller karsinomun 1'inde (%20) non-tümöral tiroid dokusunda kronik lenfositik tiroidit, 3'ünde (%60) nodüler koloidal guatr vardı. Birinde (%20) ise normal tiroid dokusu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: Medüller karsinomda çevre tiroid dokusundaki özellikler

	n	n (%)
Kronik lenfositik tiroidit	1	%20
NKG	3	%60
Normal tiroid dokusu	1	%20
Toplam	5	%100

İki anaplastik karsinomlu olgunun 1'i (%50) erkek, 1'i (%50) kadındı. En genç hasta 48, en yaşlı hasta 69 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması $58,5 \pm 14,8$ olarak bulundu. Olguların 1'i (%50) 60 yaş altında, 1'i (%50) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 7,5 cm, en büyük tümör boyutu 7,6 cm olup tümör ortalama boyutu $7,5 \pm 0,07$ saptandı (Tablo 11).

Olguların 1'i (%50) sol lob yerleşimli olup, diğeri tüm tiroid dokusunu kaplamıştı. Olgulardan birinde non-tümöral tiroid dokusunda rezidüel iyi differansiye tümör yoktu. Birinde ise tümör içinde papiller karsinom odağı vardı. Her iki olguda da vasküler invazyon, sinir invazyonu ve ekstratiroidal invazyon izlendi.

Tablo 11: Anaplastik karsinomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=2
Cinsiyet	
E	1 (%50)
K	1 (%50)
Yaş	$58,5 \pm 14,8$ (48-69)
Yaş grupları	
≤60	1 (%50)
>60	1 (%50)
Boyut	$7,5 \pm 0,07$ (7,5-7,6)

Yirmi beş folliküler adenomlu olgunun 5'i (%20) erkek, 20'si (%80) kadındı. En genç hasta 20, en yaşlı hasta 64 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması $41,6 \pm 11,5$ olarak bulundu. Olguların 24'ü (%96) 60 yaş ve altında, 1'i (%4) 60 yaş üstünde idi. En küçük tümör boyutu 0,9 cm, en büyük tümör boyutu 5 cm olup tümör ortalama boyutu $2,8 \pm 1,3$ saptandı. Folliküler adenomlu olguların 12'si (%48) onkositik alt tip idi. Folliküler adenomlu olguların 4'ünde (%16) non-tümöral tiroid dokusunda kronik lenfositik tiroidit ve 15'inde (%60) nodüler kolloidal guatr vardı. Altısında (%24) ise normal tiroid dokusu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: Folliküler adenomda klinikopatolojik parametrelere göre olguların dağılımı

	n=25
Cinsiyet	
E	5 (%20)
K	20 (%80)
Yaş	$41,6 \pm 11,5$ (20-64)
Yaş grupları	
≤60	24 (%96)
>60	1 (%4)
Boyut	$2,8 \pm 1,3$ (0,9-5)
Onkositik adenom	12 (%48)
Folliküler adenom	13 (%52)
Non-tümöral tiroid dokusu	
Kronik lenfositik tiroidit	4 (%16)
NKG	15 (%60)
Normal tiroid dokusu	6 (%24)

Nodüler kolloidal guatrlı hastaların 2'si (%20) erkek, 8'i (%80) kadındı. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 70 yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması $52,3 \pm 12,7$ olarak bulundu. Hastaların 7'si (%70) 60 yaş ve altında, 3'ü (%30) 60 yaş üstünde idi (Tablo 13).

Ayrıca çalışmaya 10 normal tiroid dokusu alındı. Çalışmaya alınan olguların 2'si (%20) erkek, 8'i (%80) kadındı. En genç olgu 29, en yaşlı olgu 66 olup, yaş ortalaması $43,9 \pm 11,8$ idi. Dokuzu (%90) 60 yaş ve altında, 1'i (%10) 60 yaş üstünde idi (Tablo 13).

Tablo 13: NKG ve normal tiroid olgularında klinik parametrelerin dağılımı

	NKG	Normal Tiroid
	n=10	n=10
Cinsiyet		
E	2 (%20)	2 (%20)
K	8 (%80)	8 (%80)
Yaş	$52,3 \pm 12,7$ (25-70)	$43,9 \pm 11,8$ (29-66)
Yaş grupları		
≤60	7 (%70)	1 (%10)
>60	3 (%30)	9 (%90)

Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign histolojik alttipler arasında cinsiyet ve yaş grubu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14,15).

Tablo 14: Normal, NKG, benign ve malign gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması

	Cinsiyet		Toplam n (%)	p
	Kadın n (%)	Erkek n (%)		
Normal tiroid dokusu	2 (%2,2)	8 (%8,9)	10 (%11,1)	>0,05
NKG	2 (%2,2)	8 (%8,9)	10 (%11,1)	
Benign	5 (%5,6)	20 (%22,2)	25 (%27,8)	
Malign	14 (%15,6)	31 (%34,4)	45 (%50)	
Toplam n(%)	23 (%25,6)	67 (%74,4)	90 (%100)	

Tablo 15: Normal, NKG, benign ve malign gruplar arasında yaş grubunun karşılaştırılması

	Yaş grubu		Toplam n(%)	p
	≤60 n(%)	>60 n(%)		
Normal tiroid dokusu	9 (%10)	1 (%1,1)	10 (%11,1)	>0,05
NKG	7 (%7,8)	3 (%3,3)	10 (%11,1)	
Benign grup	24(%26,7)	1(%1,1)	25 (%27,8)	
Malign grup	37(%41,1)	8(%8,9)	45(%50)	
Toplam n(%)	77 (%85,6)	13(%14,4)	90 (%100)	

Yapılan Kruskal-Wallis testi ile neoplastik gruplar arasında tümör boyutu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,002$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ikili olarak Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Anaplastik karsinom ile folliküler adenom arasında ($p=0,002$), anaplastik karsinom ile folliküler karsinom arasında ($p=0,036$), anaplastik karsinom ile papiller

karsinom arasında ($p=0,019$), folliküler adenom ile papiller karsinom arasında ($p=0,005$), folliküler karsinom ile papiller karsinom arasında ($p=0,008$) anlamlı farklılık saptandı.

Neoplastik grupta folliküler adenom ve folliküler karsinom arasında cinsiyet ve yaş grubu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 16,17). Buna göre kadın cinsiyette folliküler adenom, erkek cinsiyette folliküler karsinom daha fazlaydı. Ayrıca folliküler adenomun %72,7'si , folliküler karsinomun %15,2'si 60 yaşından genç yaşadadır.

Tablo 16: Folliküler adenom ve folliküler karsinomun cinsiyet ile ilişkisi

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
Folliküler adenom	20 (%60,6)	5 (%15,2)	25 (%75,8)	0,036
Folliküler karsinom	5 (%15,2)	3 (%9,1)	8 (%24,2)	
Toplam	25 (%75,8)	8 (%24,2)	33 (%100)	

Tablo 17: Folliküler adenom ve folliküler karsinomun yaş grubu ile ilişkisi

	≤60 n (%)	>60 n (%)	Toplam n (%)	p
Folliküler adenom	24 (%72,7)	1 (%3)	25 (%75,8)	0,036
Folliküler karsinom	5 (%15,2)	3 (%9,1)	8 (%24,2)	
Toplam	25 (%75,8)	8 (%24,2)	33 (%100)	

Benign (folliküler adenom) ve malign (tüm karsinom tipleri) gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş grubu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 18,19).

Tablo 18: Benign ve malign gruplar arasında cinsiyetin karşılaştırılması

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
Benign Grup	20 (%28,6)	5 (%7,1)	25 (%35,7)	>0,05
Malign Grup	31 (%44,3)	14 (%20)	45 (%64,3)	
Toplam	51 (%72,9)	19 (%27,1)	70 (%100)	

Tablo 19: Benign ve malign gruplar arasında yaş grubunun karşılaştırılması

	≤60 n (%)	>60 n (%)	Toplam n (%)	p
Benign Grup	24 (%34,3)	1 (%1,4)	25 (%35,7)	>0,05
Malign Grup	37 (%52,9)	8 (%11,4)	45 (%64,3)	
Toplam	61 (%87,1)	9 (%27,1)	70 (%100)	

Yapılan Pearson korelasyon analizinde malign grupta yaş ve boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,02$, $r=0,36$).

Malign olguların subtipleri arasında yapılan Ki kare testinde cinsiyet yönünden sadece papiller karsinom ve folliküler karsinom tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,031$) (Tablo 20). Papiller karsinomda kadın cinsiyet, folliküler karsinomda erkek cinsiyet çoğunlukta idi.

Tablo 20: Papiller karsinom ve folliküler karsinomun cinsiyet ile ilişkisi

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)	p
Papiller karsinom	24 (%63,2)	6 (%15,8)	30 (%78,9)	0,031
Foliküler karsinom	3 (%7,9)	5 (%13,2)	8 (%21,1)	
Toplam	27 (%71,1)	11 (%28,9)	38 (%100)	

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1. TP53 ekspresyonu

Çalışmaya alınan 90 olgunun 52'sinde (%57,8) TP53 ile immünreaktivite izlenmedi. Otuz sekiz (%42,2) olguda TP53 pozitif idi. Pozitif olguların 9'u (%10) benign (folliküler adenom), 29'u (%32,2) malign olgulara aitti. Normal tiroid dokusu, NKG, malign ve benign grup arasında TP53 ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,001$) (Tablo 21).

Tablo 21: Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında TP53 ekspresyonunun karşılaştırılması

	TP53 Negatif n (%)	TP53 Pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
Normal tiroid dokusu	10 (%11,1)	0 (%0)	10 (%11,1)	<0,05
NKG	10 (%11,1)	0 (%0)	10 (%11,1)	
Benign	16 (%17,8)	9 (%10)	25 (%27,8)	
Malign	16 (%17,8)	29 (%32,2)	45 (%50)	
Toplam n(%)	52 (%57,8)	38 (%42,2)	90 (%100)	

Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında TP53 ekspresyon skorlaması karşılaştırıldığında pozitif olguların 31'inde (%34,4) 1+ boyanma, 5'inde (%5,6) 2+ boyanma, 2'sinde (%2,2) 3+ boyanma saptandı (Tablo 22). Yapılan Kruskal Wallis testi ile normal tiroid dokusu, NKG, malign ve benign grup arasında TP53 ekspresyon skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,001$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ikili olarak Mann-Whitney U testi yapıldı. Normal ve malign grup arasında ($p = 0,001$), NKG ve malign grup arasında ($p = 0,001$) ve benign grup (folliküler adenom) ve malign grup arasında

(p=0,009) TP53 ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi.

Tablo 22: Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında TP53 ekspresyon skorlaması

TP53	Negatif	1+	2+	3+	Toplam
Normal tiroid dokusu	10 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%11,1)
NKG	10 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%11,1)
Benign	16 (%17,8)	9 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	25 (%27,8)
Malign	16 (%17,8)	22 (%24,4)	5 (%5,6)	2 (%2,2)	45 (%50)
Toplam (n)	52 (%57,8)	31 (%34,4)	5 (%5,6)	2 (%2,2)	90 (%100)

Normal tiroid - Malign grup: p=0,001

NKG - Malign grup: p=0,001

Benign grup (folliküler adenom) - Malign grup: p=0,009

Neoplastik grupta TP53 ekspresyonu karşılaştırıldığında pozitif olguların 20/30'u (%22,2) papiller karsinoma, 5/8'i (%5,6) folliküler karsinoma, 2/5'i (%2,2) medüller karsinoma, 2/2'si (%2,2) anaplastik karsinoma, 9/25'i (%10) folliküler adenoma aitti (Tablo 23).

Tablo 23: Neoplastik grupta TP53 ekspresyonu

	TP53 Negatif n (%)	TP53 Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Papiller karsinom	10 (%14,3)	20 (%28,6)	30 (%42,9)
Foliküler karsinom	3 (%4,3)	5 (%7,1)	8 (%11,4)
Medüller karsinom	3 (%4,3)	2 (%2,9)	5 (%7,1)
Anaplastik karsinom	0 (%0)	2 (%2,9)	2 (%2,9)
Foliküler adenom	16 (%22,9)	9 (%12,9)	25 (%35,7)
Toplam n (%)	32 (%45,7)	38 (%54,3)	70 (%100)

Neoplastik grupta TP53 ekspresyon skorlaması karşılaştırıldığında papiller karsinomlu (n=30) olguların 18'inde (%20) 1+, 2'sinde (%2,2) 2+ boyanma, folliküler karsinomlu (n=8) olguların 4'ünde (%4,4) 1+, 1'inde (%1,1) 2+ boyanma, medüller karsinomlu (n=5) olguların 2'sinde (%2,2) 2+ boyanma, anaplastik karsinomlu (n=2) olguların tamamında 3+ boyanma ve folliküler adenomlu (n=25) olguların 9'unda (%10) 1+ boyanma skoru saptandı (Tablo 24).

Tablo 24: Neoplastik grupta TP53 ekspresyon skorlaması

TP53	Negatif	1+	2+	3+	Toplam
Papiller karsinom	10 (%11,1)	18 (%20)	2 (%2,2)	0 (%0)	30 (%33,3)
Foliküler karsinom	3 (%3,3)	4 (%4,4)	1 (%1,1)	0 (%0)	8 (%8,9)
Medüller karsinom	3 (%3,3)	0 (%0)	2 (%2,2)	0 (%0)	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%2,2)	2 (%2,2)
Foliküler adenom	16 (%17,8)	9 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	25 (%27,8)
Toplam n (%)	32 (%35,6)	31 (%34,4)	5 (%5,6)	2 (%2,2)	70 (%100)

Pearson korelasyon analizinde neoplastik grupta yaş ve TP53 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,032$, $r=0,25$). Ayrıca tümör boyutu ve TP53 ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,01$, $r=0,37$).

Papiller karsinom, folliküler karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinomdan oluşan malign grupta TP53 ekspresyonu ve ekspresyon skorlaması tablo 23-24'de gösterilmiştir. Pearson korelasyon analizinde malign grupta tümör boyutu ve TP53 boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p=0,001$, $r=0,49$).

Malign olguların subtipleri arasında Kruskal Wallis testi ile TP53 ekspresyon skoru analiz edildi. Papiller karsinom ile anaplastik karsinom arasında ($p=0,009$), anaplastik karsinom ile medüller karsinom arasında ($p=0,040$), anaplastik karsinom ile folliküler karsinom arasında ($p=0,028$) TP53 ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Medüller karsinom ile folliküler karsinom arasında ($p=0,937$), papiller karsinom ile medüller karsinom arasında ($p=0,917$) ve papiller karsinom ile folliküler karsinom arasında ($p=1$) TP53

ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25: TP53 ekspresyon skoru bakımından malign grupların karşılaştırılması

Malign subtiplerin karşılaştırılması	p
Papiller karsinom-Anaplastik karsinom	0,009*
Papiller karsinom-Medüller karsinom	0,917
Anaplastik karsinom-Medüller karsinom	0,040*
Anaplastik karsinom-Foliküler karsinom	0,028*
Medüller karsinom-Foliküler karsinom	0,937
Papiller karsinom-Foliküler karsinom	1

***İstatistiksel olarak anlamlı**

Otuz papiller karsinomlu olgunun 10'sunda (%33,3) TP53 negatif, 20'sinde (%66,7) pozitif boyanma saptandı. Pozitif olguların 18'inde (%60) 1+ boyanma, 2'sinde (%6,7) 2+ boyanma saptandı (Tablo 23,24).

Kadınların 17'sinde (%56,7), erkeklerin 3'ünde (%10) TP53 ile pozitif boyanma vardı. Pozitif olgularda kadın hastaların 15'inde (%50) 1+, 2'sinde (%6,7) 2+ boyanma yaygınlığı izlendi. Erkeklerin hepsinde (%10) 1+ boyanma görüldü.

Yirmi pozitif olgunun 18'i (%60) 60 yaş ve altında ve 2'si (%6,7) 60 yaş üstünde idi. Altmış yaş ve altındaki pozitif olguların 16'sı 1+, 2'si 2+ boyanma yaygınlığına sahipti. Altmış yaş üstü olguların 2'sinde 1+ boyanma yaygınlığı vardı.

Tümör multifokalitesi ile TP53 boyanma yaygınlığı karşılaştırıldı. Multifokal olan 4 olgunun 3'ünde TP53 negatif saptandı. Bir olguda pozitif boyanma vardı ve 2+ boyanma izlendi. Yirmi altı unifokal olgunun 7'si (%23,3) TP53 ile negatif iken, 19'unda (%63,3) pozitif boyanma saptandı. TP53 ile pozitif boyanan olguların 18'i (%60) 1+, 1'i (%3,3) 2+ boyanma yaygınlığı gösterdi. Tümör kapsül varlığı ile p53 boyanma yaygınlığı karşılaştırıldı. Yedi kapsüle sahip olgudan 1'i (%3,3) TP53 ile negatif, 6'sı (%20) pozitif idi. Pozitif olguların 5'i (%16,7) 1+ , 1'i (%3,3) 2+ izlendi. Papiller karsinomda TP53 ekspresyonu ile cinsiyet, yaş grubu, multifokalite ve kapsül varlığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26: Papiller karsinomda cinsiyet, yaş grubu, multifokalite ve kapsül varlığının TP53 ekspresyonu ile karşılaştırılması

	TP53 negatif n (%)	TP53 pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
Cinsiyet				>0,05
Erkek	3 (%10)	3 (%10)	6 (%20)	
Kadın	7 (%23,3)	17 (%56,7)	24 (%80)	
Yaş grubu				
≤60	9 (%30)	18 (%60)	5 (%90)	
>60	1 (%3,3)	2 (%6,7)	3 (%10)	
Multifokalite				
Yok	7 (%23,3)	19 (%63,3)	26 (%89,6)	
Var	3 (%7,1)	1 (%3,3)	4 (%10,4)	
Kapsül				
Yok	9 (%30)	14 (%46,7)	23 (%76,7)	
Var	1 (%3,3)	6 (%20)	7 (%23,3)	

Papiller mikrokarsinomlu 3 olgunun 1'i (%3,3) TP53 ile negatif saptandı. İki olgu TP53 ile pozitif olup 1+ boyanma yaygınlığı izlendi.

Otuz papiller karsinomlu olguda klasik alt tipe sahip 19 olgunun 13'ünde (%43,3), folliküler alt tipe sahip 4 olgunun 2'sinde (%6,7), solid alt tipe sahip 2 olgunun 1'inde (%3,3), tall cell alt tipe sahip 1 olgunun tamamında (%3,3), onkositik alt tipe sahip 1 olgunun tamamında (%3,3) TP53 ile pozitiflik saptandı. Klasik alt tipe pozitif olguların 11'inde (%36,7) 1+ boyanma, 2'sinde (%6,7) 2+ boyanma vardı. Folliküler alt tipe pozitif olguların 2'sinde (%6,7) 1+ boyanma vardı. İki+ ve 3+ boyanma saptanmadı. Solid alt tipe pozitif olguların 1'inde (%3,3) 1+ boyanma vardı. İki+ boyanma saptanmadı. Tall cell alt tip 1 olgu vardı ve 1+ boyanma saptandı. Onkositik alt tipe pozitif 1 olgu vardı ve 1+ boyanma saptandı.

Sekiz folliküler karsinomlu olgunun 3'ünde (%37,5) TP53 negatif, 5'inde (%62,5) pozitif boyanma saptandı. Pozitif olguların 4'ünde (%50) 1+ boyanma, 1'inde (%12,5) 2+ boyanma saptanırken, 3+ boyanma görülmedi (Tablo 23,24).

Folliküler karsinomda TP53 negatif olguların 1'i (%12,5) erkek, 2'si (%25) kadın idi. Kadınların 1'inde (%12,5), erkeklerin 4'ünde (%50) TP53 ile pozitiflik vardı. Pozitif olan tek kadın olguda 1+ boyanma vardı. Erkeklerin 3'ünde (%37,5) 1+ boyanma görülürken, 1'inde (%12,5) 2+ boyanma görüldü. Pozitif olguların 2'si (%25) 60 yaş ve altında, 3'ü (%37,5) 60 yaş üstünde idi. Altmış yaş ve altı hastaların hepsinde (%25) 1+ boyanma saptandı. Altmış yaş üstü hastaların 2'sinde 1+ boyanma, 1'inde 2+ boyanma yaygınlığı izlendi. Folliküler karsinomda TP53 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Folliküler karsinomlu olguların 1'i minimal invaziv idi ve TP53 ile negatif boyanma saptandı. Beş olgu onkositik tip olup TP53 1'inde (%12,5) negatif, 4'ünde (%50) pozitif saptandı. Pozitif olguların 3'ünde (%37,5) 1+ boyanma, 1'inde (%12,5) 2+ boyanma saptandı. İki olguda tanı sadece folliküler karsinom idi ve 1 (%12,5) olguda negatif boyanma, 1 (%12,5) olguda pozitif boyanma vardı. Pozitif olguda 1+ boyanma yaygınlığı izlendi.

Beş medüller karsinomlu olgunun 3'ünde (%60) TP53 negatif, 2'inde (%40) pozitif boyanma saptandı. Pozitif olguların tamamında 2+ boyanma saptandı (Tablo 15). TP53 ile 2+ boyanan 2 olgunun 1'i kadın, 1'i erkek idi. Pozitif olguların 1'i

(%20) 60 yaş ve altında, 1'i (%20) 60 yaş üstünde idi. Hem 60 yaş ve altı hastada hem 60 yaş üstündeki hastada 2+ boyanma saptandı. Medüller karsinomda TP53 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Anaplastik karsinomlu ($n=2$) olguların tamamında TP53 ile pozitif boyanma saptandı ve hepsinde 3+ boyanma izlendi (Tablo 23,24). Pozitif boyanan 2 olgudan 1'i kadın 1'i erkek idi. Biri 60 yaş altında, 1'i 60 yaş üstünde idi.

Foliküler adenomlu 25 olgunun 16'sında (%64) TP53 ile negatif boyanma, 9'unda (%36) pozitif boyanma görüldü. Pozitif olguların hepsinde 1+ boyanma izlendi (Tablo 23,24). TP53 pozitif boyanan olguların 8'i (%32) kadın, 1'i (%4) erkek idi. Hepsinde 1+ boyanma izlendi. TP53 pozitif 9 (%36) olgunun 8'i (%32) 60 yaş ve altında, 1'i (%4) 60 yaş üstünde olup hepsi 1+ boyanma yaygınlığına sahipti. Foliküler adenomlu olguların 12'si (%48) onkositik alt tip idi. Sekizinde (%32) TP53 negatif olup 4'ünde (%16) TP53 ile 1+ boyanma saptandı. Foliküler adenomda TP53 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Foliküler adenom ile foliküler karsinom arasında TP53 ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27: Foliküler adenom ve foliküler karsinomun TP53 ekspresyonu bakımından karşılaştırılması

	TP53 negatif n (%)	TP53 pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
Foliküler adenom	24 (%72,7)	1 (%3)	25 (%75,8)	>0,05
Foliküler karsinom	5 (%15,2)	3 (%9,1)	8 (%24,2)	
Toplam	29 (%87,9)	4 (%12,1)	33 (%100)	

NKG ve normal tiroid dokulu olguların tamamında TP53 ile negatif boyanma görüldü (Tablo 21).

4.2.2 C-kit ekspresyonu

Çalışmaya alınan 90 olgunun 74'ünde (%82,2) C-kit ile immünreaktivite izlenmedi. Onaltı (%17,8) olguda C-kit pozitif idi. Bu pozitif olguların 6'sı (%6,7) papiller karsinom, 8'i (%8,9) folliküler adenom, 1'i (%1,1) NKG ve 1'i (%1,1) normal tiroid dokusuna ait idi (Tablo 28).

Tablo 28: Gruplara göre C-kit ekspresyon dağılımı

	C-kit Negatif n (%)	C-kit Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Papiller karsinom	24 (%26,7)	6 (%6,7)	30 (%33,3)
Foliküler karsinom	8 (%8,9)	0 (%0)	8 (%8,9)
Medüller karsinom	5 (%5,6)	0 (%0)	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	2 (%2,2)	0 (%0)	2 (%2,2)
Foliküler adenom	17 (%18,9)	8 (%8,9)	25 (%27,8)
NKG	9 (%10)	1 (%1,1)	10 (%11,1)
Normal tiroid dokusu	9 (%10)	1 (%1,1)	10 (%11,1)
Toplam n	74 (%82,2)	16 (%17,8)	90 (%100)

Pozitif olgularda papiller karsinomun 4'ünde (%4,4) 1+ boyanma, 2'sinde (%2,2) 2+ boyanma izlendi. Folliküler adenomun 2'sinde (%2,2) 1+ boyanma, 6'sında (%9,7) 2+ boyanma saptandı. Nodüler koloidal guatr ve normal tiroid dokusunda 1+ boyanma görüldü (Tablo 29).

Tablo 29: Gruplara göre C-kit ekspresyon skorlaması

C-Kit	Negatif	1+	2+	Toplam n (%)
Papiller karsinom	24 (%26,7)	4 (%4,4)	2 (%2,2)	30 (%33,3)
Foliküler karsinom	8 (%8,9)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%8,9)
Medüller karsinom	5 (%5,6)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	2 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%2,2)
Foliküler adenom	17 (%18,9)	2 (%2,2)	6 (%9,7)	25 (%27,8)
NKG	9 (%10)	1 (%1,1)	0 (%0)	10 (%11,1)
Normal tiroid dokusu	9 (%10)	1 (%1,1)	0 (%0)	10 (%11,1)
Toplam n (%)	74 (%82,2)	8 (%8,9)	8 (%8,9)	90 (%100)

Pozitif boyanan 6 papiller karsinomlu olgunun 1'inde (%1,1) zayıf, 2'sinde (%2,2) orta derecede, 3'ünde (%3,3) şiddetli boyanma saptandı. Foliküler adenomlu 8 olgunun 2'sinde (%2,2) zayıf, 4'ünde (%4,4) orta derecede, 2'sinde (%2,2) şiddetli boyanma görüldü. Nodüler koloidal guatr ve normal tiroid dokusunda zayıf boyanma izlendi (Tablo 30).

Tablo 30: Gruplara göre C-kit boyanma şiddeti

TP53	Negatif	Zayıf	Orta	Şiddetli	Toplam n(%)
Papiller karsinom	24 (%26,7)	1 (%1,1)	2 (%2,2)	3 (%3,3)	30 (%33,3)
Foliküler karsinom	8 (%8,9)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%8,9)
Medüller karsinom	5 (%5,6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%5,6)
Anaplastik karsinom	2 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%2,2)
Foliküler adenom	17 (%18,9)	2 (%2,2)	4 (%4,4)	2 (%2,2)	25 (%27,8)
NKG	9 (%10)	1 (%1,1)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%11,1)
Normal tiroid	9 (%10)	1 (%1,1)	0 (%0)	0 (%0)	10 (%11,1)
Toplam n (%)	74 (%82,2)	5 (%5,5)	6 (%6,6)	5 (%5,6)	90 (%100)

Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında C-kit ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 31).

Tablo 31: Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması

	C-kit Negatif	C-kit Pozitif	Toplam	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal tiroid dokusu	9 (%10)	1 (%1,1)	10 (%11,1)	>0,05
NKG	9 (%10)	1 (%1,1)	10 (%11,1)	
Benign	17 (%18,9)	8 (%8,9)	25 (%27,8)	
Malign	39 (%43,3)	6 (%6,7)	45 (%50)	
Toplam n(%)	74 (%82,2)	16 (%17,8)	90 (%100)	

NKG ve normal tiroid dokusu ile neoplastik grup arasında C-kit ekspresyon skoru ve şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yetmiş neoplastik gruba ait olgunun 56'sında (%80) C-kit negatif, 14'ünde (%20) pozitif idi (Tablo 32). Pozitif olguların 6'sında (%8,6) 1+ boyanma, 8'inde (%11,6) 2+ boyanma saptandı. Üç (%4,3) olguda zayıf, 6 (%8,6) olguda orta şiddette, 5 (%7,1) olguda şiddetli boyanma vardı.

Tablo 32: Neoplastik grupta C-kit ekspresyon dağılımı

	C-kit Negatif n (%)	C-kit Pozitif n (%)	Toplam n (%)
Papiller karsinom	24 (%34,3)	6 (%8,6)	30 (%42,9)
Foliküler karsinom	8 (%11,4)	0 (%0)	8 (%11,4)
Medüller karsinom	5 (%7,1)	0 (%0)	5 (%7,1)
Anaplastik karsinom	2 (%2,9)	0 (%0)	2 (%2,9)
Foliküler adenom	17 (%24,3)	8 (%11,4)	25 (%35,7)
Toplam n (%)	56 (%80)	14 (%20)	70 (%100)

Benign grup (folliküler adenom) ve malign gruplar arasında C-kit ekspresyonu gösteren olgu oranları yönünden farklılık yoktu. Ancak boyanma skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,048$) (Tablo 33).

Tablo 33: Benign grup (folliküler adenom) ve malign gruplar arasında C-kit boyanma skorunun karşılaştırılması

C-kit	Negatif n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	Toplam n (%)	p
Benign grup (folliküler adenom)	17 (%24,3)	2 (%2,9)	6 (%8,6)	25 (%35,7)	<0,05
Malign grup	39 (%55,7)	4 (%5,7)	2 (%2,9)	45 (%64,3)	
Toplam n (%)	56 (%80)	6 (%8,6)	8 (%11,4)	70 (%100)	

Benign grup (folliküler adenom) ve malign gruplar arasında C-kit boyanma şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,213$).

Mann-Whitney U testi ile malign olguların subtipleri arasında C-kit boyanma skoru ve şiddeti analiz edildi. Gruplar arasında C-kit boyanma skoru ve şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Otuz papiller karsinomlu olgunun 24'ünde (%80) C-kit ile negatif, 6'sında (%20) pozitif boyanma saptandı. Pozitif olguların 4'ünde (%13,3) 1+ boyanma, 2'sinde (%6,7) 2+ boyanma saptandı (Tablo 28,29).

Altı pozitif papiller karsinomlu olgunun 4'ü (%13,3) kadın, 2'si (%6,7) erkek idi. Pozitif olgularda kadın hastaların tamamında (%16,7) 1+ boyanma yaygınlığı izlendi. Birinde (%3,3) orta şiddette 3'ünde (%10) şiddetli boyanma görüldü. Erkeklerin tamamında (%6,7) 2+ boyanma izlendi. Birinde (%3,3) zayıf 1'inde (%3,3) orta şiddette boyanma vardı.

Altı pozitif olgunun tamamı 60 yaş ve altında idi. Pozitif olguların 4'ü 1+ , 2'si 2+ boyanma yaygınlığına sahipti.

Papiller karsinomda tümör multifokalitesi ile C-kit boyanma yaygınlığı karşılaştırıldı. Dört multifokaliteye sahip olgunun tamamı C-kit ile negatif saptandı.

Papiller karsinomda kapsül varlığı ile C-kit boyanma yaygınlığı ve şiddeti karşılaştırıldı. Kapsüllü 7 (%23,3) olgunun 6'sı (%20) C-kit ile negatif, 1'i (%3,3) pozitif idi. Pozitif olgu 2+ boyanma yaygınlığına sahip olup, orta şiddette boyanmış idi. Kapsül olmayan 23 (%76,7) olgunun 18'i (%60) C-kit ile negatif 5'i (%16,7) pozitif idi. Pozitif olguların 4'ü (%13,4) 1+ , 1'i (%3,3) 2+ boyanma yaygınlığına sahip idi. Biri (%4,3) zayıf, 1'i (%4,3) orta şiddette 3'ü (%13) şiddetli boyanmış idi. Papiller karsinomda C-kit ekspresyonu ile cinsiyet, yaş grubu, multifokalite ve kapsül varlığı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34: Papiller karsinomda klinikopatolojik özelliklerin C-kit ekspresyonu ile karşılaştırılması

	C-kit negatif n (%)	C-kit pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
Cinsiyet				>0,05
Erkek	4 (%13,3)	2 (%6,7)	6 (%20)	
Kadın	20 (%66,7)	4 (%13,3)	24 (%80)	
Yaş grubu				
≤60	21 (%70)	6 (%20)	27 (%90)	
>60	3 (%10)	0 (%0)	3 (%10)	
Multifokalite				
Yok	20 (%66,7)	6 (%20)	26 (%86,7)	
Var	4 (%13,3)	0 (%0)	4 (%13,3)	
Kapsül				
Yok	18 (%60)	5 (%16,7)	23 (%76,7)	
Var	6 (%20)	1 (%3,3)	7 (%23,3)	

Papiller mikrokarsinomlu olguların tamamında C-kit ile negatif boyanma saptandı. Otuz papiller karsinomlu olguda klasik alt tipe sahip 19 olgunun 4'ünde (%13,3), folliküler alt tipe sahip 4 olgunun 1'inde (%3,3), onkositik alt tipe sahip 1 olguda (%3,3) C-kit ile pozitif boyanma izlendi. Klasik alt tipte pozitif olguların 3'ünde (%10) 1+ boyanma, 1'inde (%3,3) 2+ boyanma vardı. Biri (%3,3) zayıf, 1'i (%3,3) orta şiddette 2'si (%6,7) şiddetli boyanmıştı. Folliküler alt tipte pozitif olguların 1'i (%3,3) 1+ boyanma yaygınlığına sahip olup şiddetli boyanmış idi. Solid alt tipte ve tall cell alt tipte C-kit ile boyanma saptanmadı.

Papiller karsinom onkositik alt tipte pozitif 1 olgu vardı ve 2 + boyanma yaygınlığı ile orta şiddette boyanmaya sahipti.

Altı pozitif papiller karsinomlu olgunun 1'inde (%3,3) zayıf, 4'ünde (%6,7) orta şiddette, 3'ünde (%10) şiddetli boyanma saptandı. İstatistiksel olarak papiller karsinom ile C-kit boyanma şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,610)

Folliküler karsinomlu, medüller karsinomlu ve anaplastik karsinomlu olguların tamamında C-kit negatif saptandı (Tablo 28).

Foliküler adenomlu olguların 17'sinde (%68) C-kit ile negatif boyanma, 8'inde (%32) pozitif boyanma saptandı. Pozitif boyanan olguların 2'sinde (%8) 1+ boyanma, 6'sında (%24) 2+ boyanma izlendi. İkisinde (%8) zayıf, 4'ünde (%16) orta şiddette, 2'sinde (%8) şiddetli boyanma saptandı (Tablo 22-23-24).

Foliküler adenomlu pozitif boyanan olguların 2'si (%8) erkek, 6'sı (%24) kadın idi. Kadın olguların 2'sinde zayıf, 2'sinde orta şiddette ve 2'sinde şiddetli boyanma saptandı. Pozitif boyanan olguların tamamı 60 yaş ve altında izlendi. İki zayıf, 4'ü orta şiddette ve 2'si şiddetli boyanmış idi. Foliküler adenomda C-kit ekspresyonu ve C-kit boyanma şiddeti ile cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Foliküler adenomlu olguların 12'si (%48) onkositik alt tip idi. Sekizinde (%66,7) C-kit ile negatif boyanma, 4'ünde (%33,3) pozitif boyanma saptandı. Pozitif olguların 1'inde (%8,3) 1+ boyanma, 3'ünde (%25) 2+ boyanma saptandı. Birinde (%8,3) zayıf, 1'inde (%8,3) orta şiddette, 2'sinde şiddetli (%16,7) boyanma vardı.

Pearson korelasyon analizi ile foliküler adenomda tümör boyutu ile C-kit boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p=0,034$; $r=0,42$).

On adet NKG olgusunun 9'unda (%90) C-kit ile negatif boyanma, 1'inde (%10) pozitif boyanma saptandı. Pozitif boyanan olgu kadındı, 1+ boyanma yaygınlığına ve zayıf boyanma şiddetine sahipti (Tablo 28,29).

Çalışmaya alınan 10 normal tiroid dokusunun 9'unda (%90) C-kit negatif, 1'inde (%10) pozitif saptandı. Pozitif olgu 1+ (%10) boyanma yaygınlığına sahip olup orta şiddette boyanmış idi (Tablo 28,29,30).

NKG ve normal tiroid dokusunda C-kit ekspresyonu, C-kit ekspresyon skoru ve C-kit boyanma şiddeti ile cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yapılan Ki kare testinde neoplastik grupta istatistiksel olarak TP53 ve C-kit ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 35).

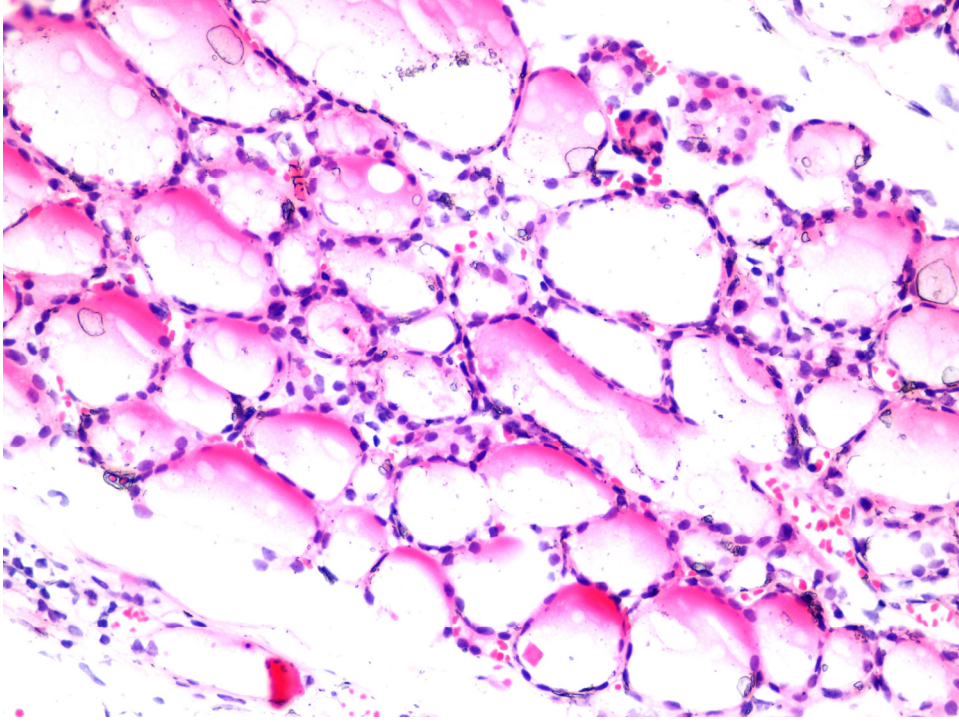
Tablo 35: Neoplastik grupta TP53 ve C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması

	C-kit Negatif n (%)	C-kit Pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
P53 Negatif n(%)	24 (%34,3)	8 (%11,4)	32 (%45,7)	>0,05
P53 Pozitif n (%)	32 (%45,7)	6 (%8,6)	38 (%54,3)	
Toplam n(%)	56 (%80)	14 (%20)	70 (%100)	

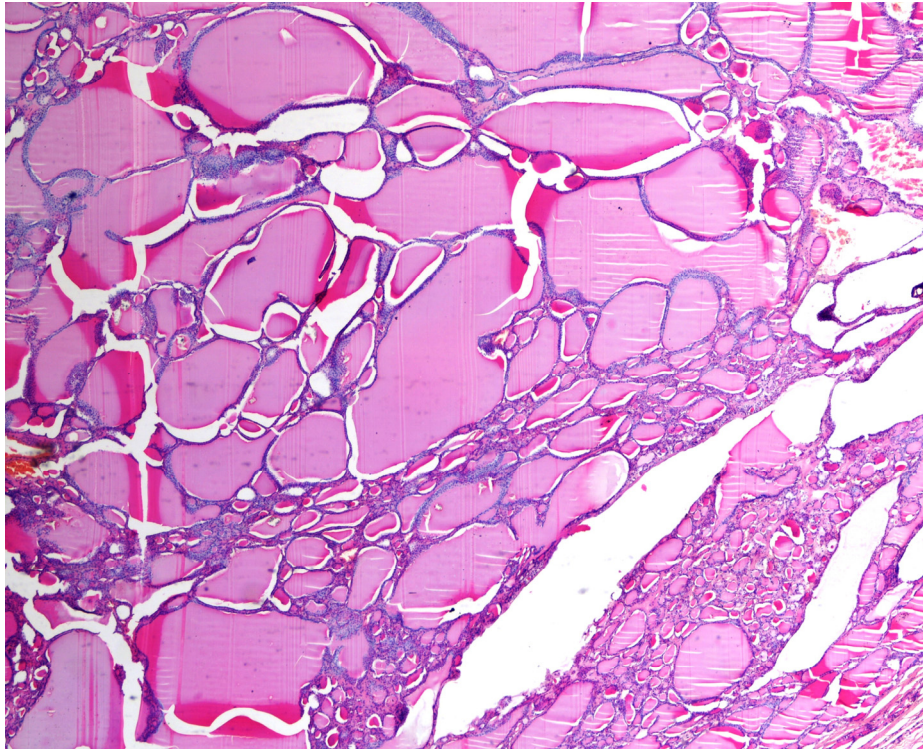
Yapılan Ki kare testinde malign grupta istatistiksel olarak TP53 ve C-kit ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 36).

Tablo 36: Malign grupta TP53 ve C-kit ekspresyonunun karşılaştırılması

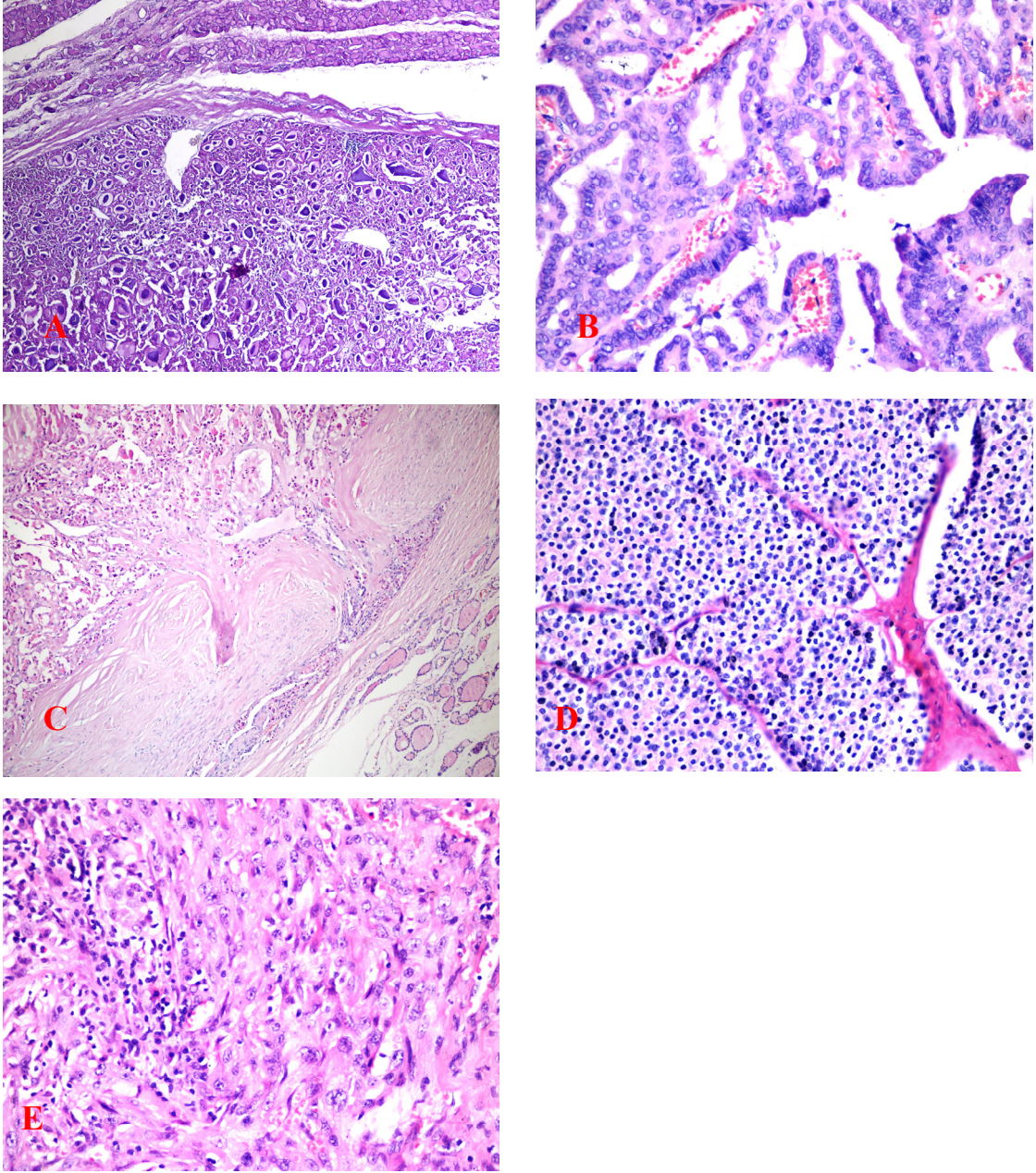
	C-kit Negatif n (%)	C-kit Pozitif n (%)	Toplam n (%)	p
P53 Negatif n(%)	14 (%31,1)	2 (%4,4)	16 (%35,6)	>0,05
P53 Pozitif n (%)	25 (%55,6)	4 (%8,9)	29 (%64,4)	
Toplam n(%)	39 (%86,7)	6 (%13,3)	45 (%100)	



Resim 1: Normal tiroid dokusu (HE x 400)



Resim 2: Nodüler Kolloidal Guatr (HE x 400)



Resim 3: Neoplastik tiroid dokuları

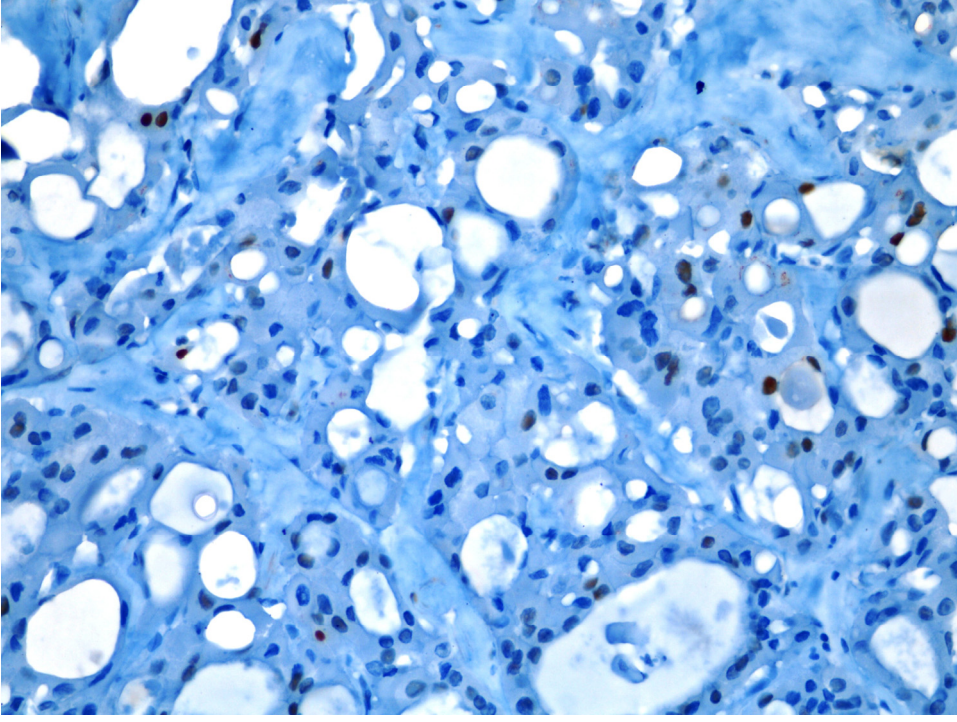
A: Folliküler Adenom (HE x 200)

B: Papiller Tiroid Karsinomu (HE x 400)

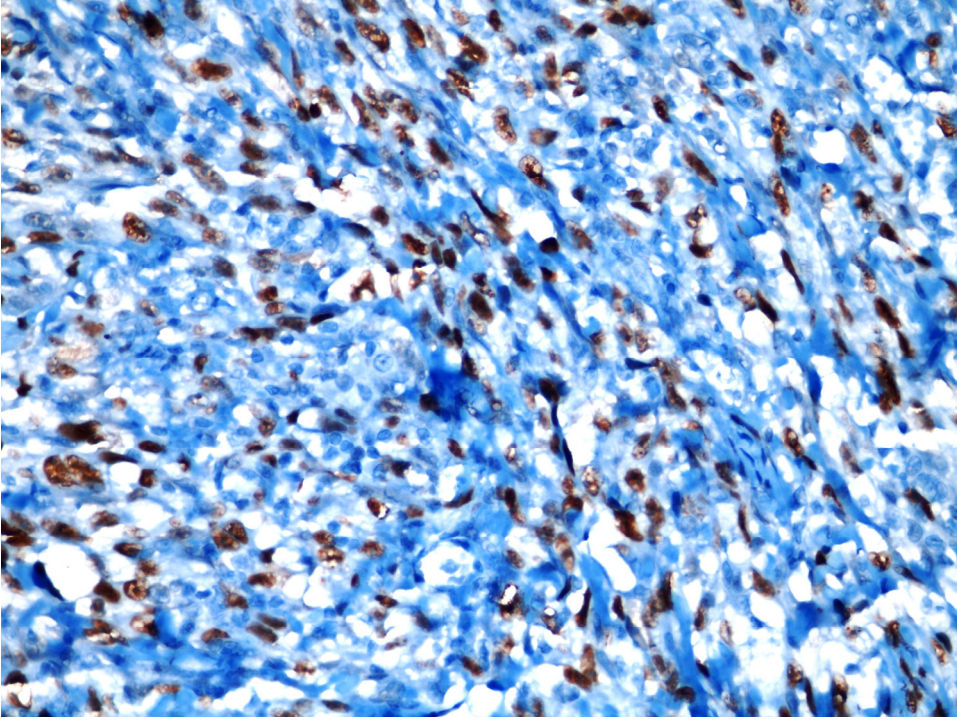
C: Folliküler Tiroid Karsinomu (HE x 400))

D: Medüller Tiroid Karsinomu (HE x 400)

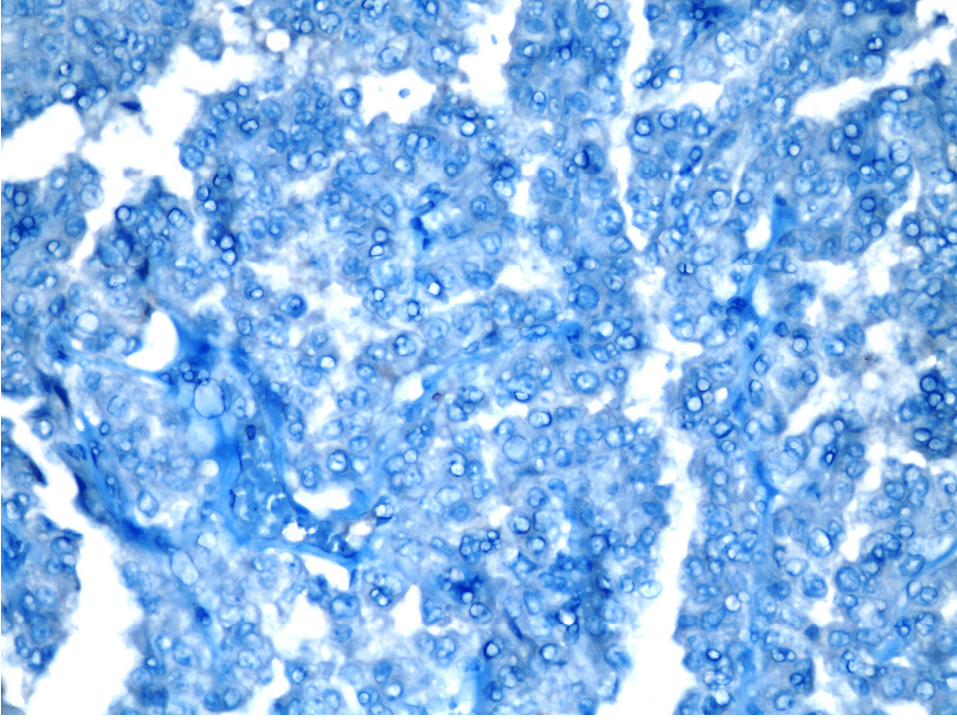
E: Anaplastik Tiroid Karsinomu (HE x 400)



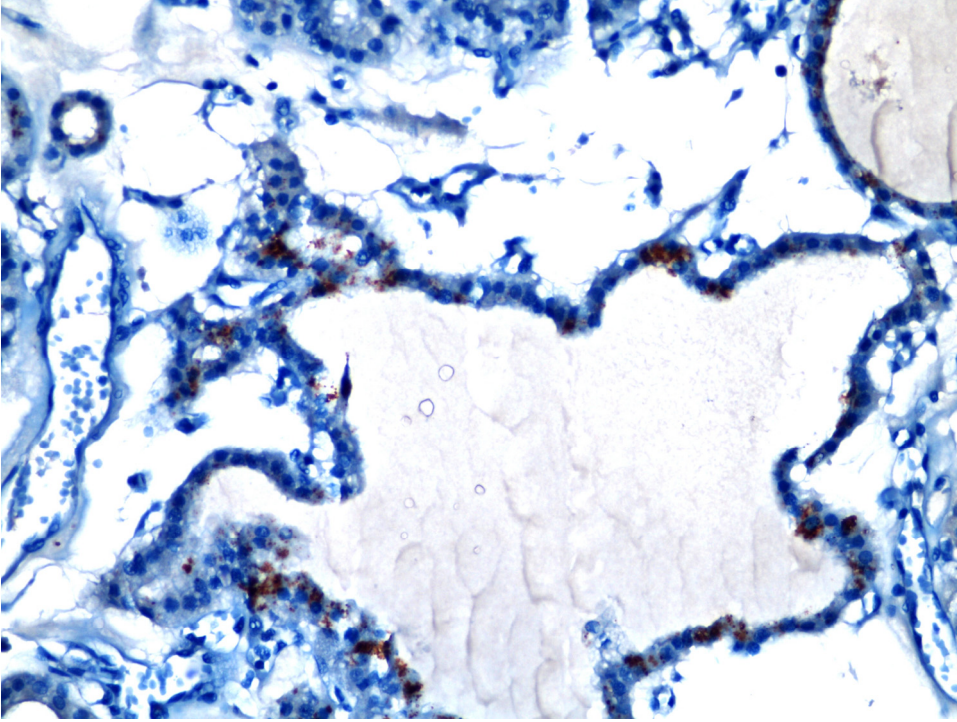
Resim 4 : Folliküler Adenomda TP53 ile zayıf boyanma yaygınlığı



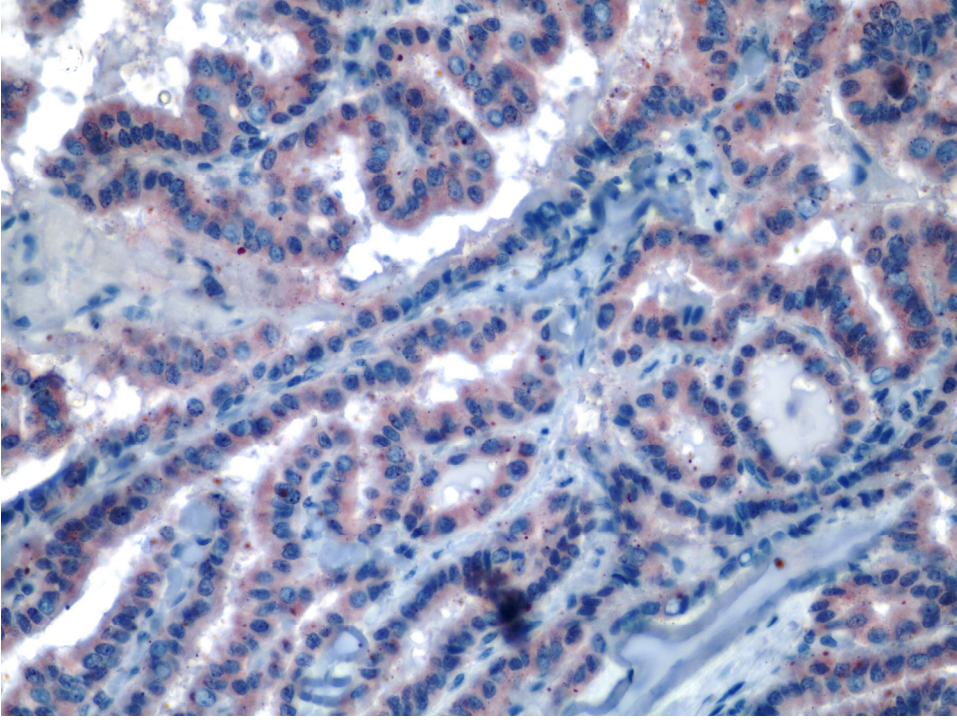
Resim 5 : Anaplastik karsinomda TP53 ile şiddetli boyanma yaygınlığı



Resim 6: Papiller karsinomda C-kit ile negatif boyanma



Resim 7: Folliküler adenomda C-kit ile % 11-50 arasında pozitif boyanma



Resim 8: Papiller karsinomda C-kit ile % 50'nin üzerinde pozitif boyanma

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid bezinde iyi sınırlı benign adenomlardan hızlı seyreden anaplastik karsinomlara kadar değişen çeşitli neoplaziler gelişebilir. Klinik olarak endişe uyandıran durum tiroid nodülü saptanan hastada neoplazi olma olasılığıdır (10). Popülasyonun %5-10'unda rutin fizik muayenede ele gelen tiroid nodülü vardır. Bu nodüllerin büyük çoğunluğu hiperplastik lezyonlar ya da folliküler adenom gibi benign lezyonlardan oluşurken yalnızca %2-5'i malign neoplastik lezyonlardır (4,73).

Tiroid karsinomları malign endokrin tümörler içerisinde en sık görülenidir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %0,2'sini oluşturur (4,7). ABD'de yıllık tiroid karsinom insidansı 4/100.000, yıllık ölüm oranı ise 4/1.000.000'tür (9). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 122.000 yeni vaka görülmektedir. Bu artışa rağmen tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak mortalite oranında bir azalma dikkati çekmiştir (4). Geniş kapsamlı araştırmalarda tiroid kanser insidansı, coğrafi farklılıklar göstermekte olup, İzlanda, Avusturya ve Finlandiya gibi bazı Avrupa ülkeleri ile Amerika ve Kanada'da yüksektir. Ülkemizde kanser sıklığına yönelik değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda tiroid kanserinin, tüm kanserler arasında son sıralarda yer aldığı görülmektedir (46,47,48).

Türkiye'de tiroid kanserinin sıklığı hakkında yeterli istatistiksel veri bulunmamaktadır. Ancak daha önceden yapılan çalışmalarda Türkiye'nin farklı yörelerinde tiroid kanser sıklığının son sıralarda olduğu belirtilmiştir (46). Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığının bildirisine göre 2005 yılında ilk on kanser sıralamasında tiroid kanseri 8,4/100.000 insidans ile kadınlarda 3. sırada yer alırken, 2008 yılında kadınlarda insidans 2,1/100.000 olup son sıralarda yer almaktadır (135,136). Sivas yöresinde Sümer ve arkadaşlarının (47) yaptığı bir çalışmada; tiroid kanserinin erkeklerde %0,3, kadınlarda %1,3 oranı ile böbrek, safra kesesi ve özefagustan sonra nadir görülen kanser türü olduğu, Mersin ilinde Aydın ve arkadaşlarının (48) yaptığı başka bir çalışmada ise %1.9 oranı ile en nadir görülen kanser olduğu tespit edilmiştir. Isparta 1984'te Ankara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmaya göre endemik guatr bölgesi olarak bildirilmiştir (39). Bu yörede sulardaki

iyot eksikliğine bağlı başta nodüler kolloidal guatr olmak üzere nodüler tiroid lezyonları diğer illere göre sık rastlanmaktadır.

Çevresel etkenlerden olan iyonize radyasyona maruziyet, DNA hasarına neden olarak tiroid kanser riskinde belirgin artışa yol açan önemli bir risk faktörüdür. Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis ve servikal tüberküloz lenfadenit gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyona bağlı olarak olguların %9'unda uygulamadan 10 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir (136). Radyasyon ile ilişkili kanser gelişme riski, radyosensitivitesi nedeniyle tiroid bezinde diğer organlardan daha yüksektir (43).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık olduğu bulunmuştur (4). Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığının bildirisine göre 2005 yılı ilk on kanser sıralamasında tiroid kanseri kadınlarda meme ve deri kanserlerinden sonra 3. sırada yer almaktadır (134). Çalışmamızda neoplastik gruba ait olguların 19'unun erkek, 51'inin kadın olduğu saptanmıştır. Bizim olgularımızın da çoğu kadın idi ve literatür ile uyumlu izlendi.

Tiroid kanseri primer olarak genç ve orta yaş erişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir (4). Tiroid kanserlerinde yaş prognoz açısından önemlidir (137). Amerika Birleşik Devletleri'nde 9 coğrafik bölgede yapılan geniş merkezli bir çalışmada, yaş arttıkça tüm histolojik tiplerde 5 ve 10 yıllık sağkalım oranının azaldığı izlenmiştir (138). Genellikle genç ve orta yaşlılarda görülen tiroid kanseri 1986 yılındaki Çernobil nükleer kazası sonrasında çocuklarda da görülmeye başlamıştır. Çocukluk çağı tiroid kanserleri değerlendirildiğinde, tanı anında çocukların %75-84'ünde lenf nodu metastazı, %18-25'inde akciğer metastazı saptanmıştır. İlginç olarak çocuklarda metastatik hastalık daha fazla olmasına rağmen, diferansiye tiroid karsinomunun prognozu erişkinlere göre daha iyidir (41,139,140,141,142). Tiroid kanseri prognozunda rol alan çeşitli parametrelerin incelendiği farklı çalışmalarda yaşa yönelik değişik gruplandırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardaki ortak görüş 50 yaş üzerindeki olgularda prognozun kötü ve sağkalımın belirgin derecede düşük olduğu yönündedir (143). Papiller mikrokarsinomlar ile yapılan birkaç çalışmada ise yaşın mortalite üzerinde bağımsız bir belirleyici olmadığı belirtilmiştir (144). Anaplastik karsinomlarında ise tanı sırasında olgu ne kadar genç ise sağ kalım şansı o kadar yüksektir (145). Bizim çalışmamızdaki en genç hasta 13, en yaşlı hasta 82

yaşındaydı. Vakaların genel yaş ortalaması 44 idi. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması genel tiroid kanseri görülme yaşı ile uyumlu idi.

Çalışmamızda normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign gruplar arasında cinsiyet ve yaş grubu açısından bir farklılık saptanmadı. Benign ve malign grup arasında da cinsiyet ve yaş grubu açısından bir farklılık saptanmadı. Malign grupta yaş arttıkça boyutun arttığı izlendi. Çalışmamızda neoplastik grupta anaplastik karsinom ile folliküler adenom, anaplastik karsinom ile folliküler karsinom, anaplastik karsinom ile papiller karsinom, papiller karsinom ile folliküler adenom ve folliküler karsinom ile papiller karsinom arasında tümör boyutu açısından anlamlı fark saptandı.

Papiller karsinomun en sık 20-50 yaş erişkinlerde görüldüğü , ancak 60 yaşında ikinci bir pik yaptığı izlenmiştir (7,73). Kadın/erkek oranı 4:1'dir. 50 yaş üzerinde kadın baskınlığı daha az bildirilmiştir (4). Bizim 30 papiller karsinomlu olgularımızda da 22 olgu 20-50 yaş arasında olup, sadece 3 olgu 60 yaş üstünde izlendi. Yirmi dördü kadınlardan oluşmakta idi. Ayrıca olguların genel yaş ortalaması 42 bulundu. Bizim olgularımızın en sık 20-50 yaş grubunda olduğunu gördük. Ayrıca kadın baskınlığı ve yaş ortalaması da literatür ile uyumlu izlendi. Ayrıca çalışmamızda papiller karsinomda yaş arttıkça boyutun arttığını saptadık.

Tiroid papiller mikrokarsinomu (TPM) okkült papiller karsinom olarak da bilinir. Tiroide 1 ve 1 cm'den küçük papiller karsinom için tanımlanmıştır. Otopsilerde yada multinodüler guatr nedeniyle opere edilen cerrahi materyallerde %0,5-35,6 oranında tesadüfen saptanır (146). Tiroid ile ilgilenen ve bu konuda söz sahibi olan araştırmacıların çalışmalarından çıkan sonuca göre; klinik olarak kuşkuLANılmayan ancak histopatolojik olarak malign tanısı alan küçük tiroid lezyonlarının %60'nın lenf nodu metastazı yaptığı saptanmıştır. Bir başka deyişle boyunda lenfadenopati ile gelen hiçbir yakınması olmayan hastaların gelen biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemelerinde tiroid kanseri metastazı saptanmıştır. Hem lenf nodu metastazlı hem ekstrakapsüler invazyonlu multifokal tümörler akciğer metastazı yapabilir. Bu gibi olgular nadirdir ancak belirgin morbidite ve mortaliteye sahiptir (147). Bazı araştırmacılar ise mikrokarsinomlarda rekürrens ve mortalite riskinin düşük olduğunu kabul etmiştir (148).

Çorapçioğlu ve arkadaşları (149) 44 papiller mikrokarsinomlu olgunun yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümörün histopatolojik özellikleri, bölgesel lenf nodu ya da

uzak organ metastaz varlığı gibi klinikopatolojik parametreler ile TP53 protein ekspresyonunu incelemişlerdir. Buna göre; kadın/erkek oranını 2,8/1, ortalama yaşı 49 saptamışlardır. Tümör en küçük boyutu 0.1 mm, en büyük boyutu 10mm olup ortalama boyutu 5,7 mm bulmuşlardır. Boyut, yaş ve cinsiyet arasında korelasyon saptamamışlardır. Olguların %72'si sağ lobda yerleşimli olup % 31,7'sinde multifokalite saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 3 papiller mikrokarsinom olgusu vardı. Ortalama yaş 44 idi. Kadın/erkek oranı 3/1 bulundu. Ortalama boyut 7mm'dir. Bizim çalışmamızda papiller mikrokarsinom olgularındaki tümör boyutu, yaş, kadın baskınlığı Çorapçıoğlu ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışma ile uyumlu idi.

Papiller karsinom tall cell alt tip, yaşlı erkek hastalarda görülür ve olağan papiller karsinomdan daha agresif klinik davranış gösterme eğilimindedir (4). Bizim bir tane tall cell alt tipli 65 yaşında kadın olgumuz vardı. Hastanın tanısı 2000 yılında konulmuş olup tez çalışması sırasında hasta sağ kalım süresine ait bilgilere ulaşılmak istenmiş ancak hastaya ya da yakınlarına ulaşılamamıştır.

Foliküler karsinom kadınlarda sık görülür. Beşinci dekatta görülme eğilimi vardır. Boyutu genellikle 1 cm'in üzerindedir (4). Bizim olgularımızda erkek baskınlığı vardı. Erkek/Kadın oranı 5/3 idi. Papiller karsinomda kadın baskınlığı vardı. Çalışmamızda papiller karsinom ile folliküler karsinom arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda erkek hakimiyetinin olması literatür ile uyumlu değildi. Ortalama yaş 49 idi. En küçük tümör boyutu 1 cm, en büyük tümör boyutu 6 cm olup tümör ortalama boyutu 3,4 saptandı. Çalışmamızda hasta yaşı ve tümör boyutu literatür ile uyumlu idi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmalarından çıkan sonuçlara göre folliküler karsinom onkositik alt tipte tanı anında ortalama yaş 61'dir ve kadın erkek oranı 6,5/3,5'tir (4). Bizim çalışmamızda onkositik alt tipli olguların yaş ortalaması 58 olup, kadın erkek oranı 4/1 idi.

Medüller tiroid karsinomu, bütün tiroid kanserlerinin %5-%10'nunu oluşturur. Klinik olarak fazlasıyla sessiz olabileceği gibi yıllar içinde yüksek mortalite oranlarına sahip agresif gidişli de olabilirler (4). Medüller tiroid kanserlerinin %80'i sporadik, %20'si ise aileseldir (8).

Ailesel medüller tiroid karsinomu tek başına (ailesel medüller tiroid kanseri) ya da multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu tip 2'nin (2A ya da 2B) bir parçası

olarak görülür. Genç yaşlarda ve hatta çocuklarda bile görülebilirler. MEN'in parçası olan ya da olmayan ailesel medüller karsinomların oluşumunda RET protoonkogeninde germ hattı mutasyonları önemli rol oynar. MEN 2A ile birlikte olanlar orta derecede kötü prognoza sahip iken, MEN 2B ile birlikte olanların prognozu en kötüdür ve bunların kan yoluyla erken metastaz yapma eğilimleri vardır (8).

Sporadik medüller tiroid karsinomları ve MEN dışı ailesel kanserler 5. ve 6. dekatlarda en fazla olmak üzere yetişkinlerde görülürler. Hafif kadın cinsiyeti baskınlığı vardır. Klinik olarak boyunda palpabl kitle olarak ortaya çıkarlar. Orta derecede kötü prognoza sahiptirler (8). Bizim olgularımızda da hafif kadın baskınlığı vardı (K/E:3/2).

Bizim beş medüller tiroid karsinomlu olgumuzdan biri 28 yaşında olup hastaya yönelik yaptığımız araştırmada MEN yoktu. Diğer dört olgu 5. ve 6. dekatta idi ve bu olgularımızda da MEN yoktu. Hiçbirinde ailede medüller karsinom öyküsü yoktu.

Sporadik medüller tiroid karsinomu genellikle unifokaldir. Bu tümörler lokal yapıları invaze edebilir. Lenf nodu tutulumu tanı anında %35-50 hastada vardır (4). Bizim olgularımız unifokaldi. Bir olguda tümör tiroid dışı fibroadipö dokuyu invaze etmişti, fokal vasküler invazyon vardı ve submental 1 adet lenf nodunda metastaz saptanmıştı.

Çalışmamızdaki beş medüller karsinomda aile öyküsü olmaması, başka tümörün olmaması, C hücre hiperplazisinin olmaması ve olgularımızın unifokal olması bizim olgularımızın sporadik olduğunu düşündürmüştür.

Anaplastik tiroid karsinomları çoğunlukla ileri yaşta görülür. Hastaların sadece %25'i tanı anında 60 yaşından küçüktür. Kadınlarda sık görülür. Kadın/erkek oranı 1,5/1' dir. Çevredeki kaslar, trakea, özofagus, laringeal sinir ve larinks sıklıkla invazedir. (4). Bizim çalışmamızdaki 2 anaplastik karsinomlu olgudan biri kadın, biri erkek idi. Biri 60 yaşından küçük (49), diğeri 60 yaşından büyük (71) idi. Her iki olguda da vasküler invazyon, sinir invazyonu ve tiroid dışı invazyon izlendi. Ancak olgu sayımız az olduğu için literatür ile sağlıklı karşılaştırma yapılamamıştır.

Foliküler adenomda kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Tümör genellikle 1-3 cm boyutundadır. Ancak daha büyük de olabilirler. Nadiren folliküler adenomlar nodüler hiperplazi zemininde gelişebilir (32). Bizim folliküler adenomlu

olgularımızda da kadın baskınlığı vardı. Tümör ortalama boyutu 2,8 cm saptandı ve 25 olgunun 15'inde nontümöral tiroid dokusunda NKG vardı. Ayrıca folliküler karsinomda erkek baskınlığı vardı ve folliküler adenom ile folliküler karsinom arasında cinsiyet ve yaş grubu yönünden anlamlı fark saptandı.

Carlos ve arkadaşları (150) yaptıkları çalışmada Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, hiperplastik nodüller ve adenomlar gibi çeşitli tiroid patolojilerinin tümörlere eşlik edebileceğini ortaya koymuşlardır. Ancak bunların tümörler ile ilişkisi net olarak tespit edilememiştir. Bir grup araştırmacı, tümör çevresinde görülen kronik tiroiditin tümöre yanıt olarak oluştuğunu iddia ederken karşıt görüşte olanlar ise tümörün bu lenfositik uyarı zemininde ortaya çıkmış olabileceğini iddia etmektedir (151,152). Bizim çalışmamızda neoplastik gruba ait olgularda non-neoplastik tiroid dokusunda en sık olarak nodüler kolloidal guatr saptanmıştır. Çeşitli oranlarda kronik lenfositik tiroidit izlenmiştir.

Multifokalitenin özellikle tiroid papiller karsinomun önemli bir kısmında lokal nüks ve mortalitede artışa neden olduğu belirtilmiştir. Ancak folliküler karsinomda anlamlı bir belirleyici olmadığı düşünülmektedir (146,153). Loh ve arkadaşlarının (154) yaptığı %89'u papiller, %11'i foliküler karsinom tanısı almış 700 tiroid karsinom olgusunun 25 yıllık takibinde, tümör nüksünün multifokal tümörlerde unifokal tümörlerden 1,7 kat fazla olduğu ve tümör multifokalitesinin bağımsız risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir. Aynı çalışmada multifokalite ve mortalite arasında ilişki bulunamamıştır (154).

Bizim çalışmamızda; olguların 5'inde (%7,1) multifokalite bulunurken, 65'inde (%92,9) multifokalite yoktu. Multifokalite izlenen olguların 4'ü papiller karsinom, 1'i anaplastik karsinom idi.

Tiroid nodüllerinin biyolojik davranışlarının belirlenmesinde en önemli metod rutin histopatolojik incelemedir. Ancak benign ve malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması, folliküler ve papiller yapının hem benign hem de malign lezyonlarda görülmesi, papiller karsinomun iyi tanımlanmış nükleer özelliklerden nükleer çentik gibi bazı özelliklerin benign lezyonlarda da görülmesi ve subjektif olması patologlar arasında ciddi değerlendirme farklarına ve aynı lezyonlar için farklı tanımlara yol açmaktadır. Bu yüzden çeşitli araştırmacılar tarafından daha farklı tanısal işaretleyicilerin etkinliği incelenmiştir (153,155,156).

TP53 geni, insan kanserlerinde en sık mutasyon gösteren genlerden biridir (8). TP53 DNA hasarı ile aktive olan bir tümör supresör genidir. Papiller ve folliküler karsinom gibi iyi differansiye tiroid karsinomları nadir TP53 inaktivasyonu gösterir. Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarında İHK'sal olarak mutant TP53 proteininin saptanması önemli ve bağımsız prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Pozitif nükleer boyanma TP53 supresör fonksiyon kaybının göstergesidir. Şaşırtıcı olmayarak TP53'ün yüksek pozitifliği indifferansiye ya da anaplastik tümörlerde görülür (15). Anaplastik tiroid karsinomları %80 üzerinde inaktive TP53 mutasyonuna sahiptir. TP53 fonksiyon kaybının papiller karsinomdan anaplastik karsinoma tiroid tümör progresyonunda önemli bir olay olduğu görüşü hakimdir (158). Bizim çalışmamızda tüm gruplar içerisinde TP53 boyanma yüzdesi en fazla neoplastik grupta (%42,2) saptandı. Normal tiroid dokusu ve NKG'da hiç boyanma görülmedi. Neoplastik grup içerisinde papiller karsinomda %66,7 oranında, folliküler karsinomda %62,5 oranında, medüller karsinomunda %40 oranında, anaplastik karsinomun %100'ünde ve folliküler adenomun %36'sında İHK'sal olarak TP53 immünpozitifliği saptandı. Bugüne kadar tiroid karsinomlarında yapılan TP53 immünreaktivite çalışmaları ile bizim çalışmamız aynı doğrultuda olup tiroid karsinomlarının papiller karsinomdan anaplastik karsinoma progresyonunda önemli bir prognostik belirteç olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca neoplastik grupta yaş grubu ile TP53 ekspresyon skoru ile anlamlı pozitif korelasyonunun saptanması yaş arttıkça TP53 ekspresyon skorunun arttığını göstermiştir.

Zou ve arkadaşları (107) 57 tiroid tümörünü polimeraz zincir reaksiyon tekniği ile incelemiştir. Çalışmalarına 8 folliküler adenom, 44 iyi diferansiye karsinom ve 5 anaplastik karsinom olgusu almışlardır. Beş anaplastik karsinomdan 1'inde (%20) ve 44 iyi differansiye karsinomdan 11'inde (%25) olmak üzere toplam olguların 12'sinde (%24,5) TP53 mutasyonu saptanmış. Sekiz folliküler adenomun hiçbirinde mutasyon saptanmamış. Zou ve arkadaşları (107) TP53 mutasyonunun tiroid karsinogenezinde var olduğunu ve tiroid tümör progresyonunda olduğu kadar tiroid hücrelerinin malign transformasyonunda da önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda 25 folliküler adenom, 2 anaplastik karsinom ve 38 iyi diferansiye karsinom vardı. İki anaplastik karsinomun tamamında (%100) , 38 iyi diferansiye karsinomun 25'inde (%27,8) ve 25 folliküler adenomun 9'unda (%10)

TP53 ekspresyonu bulundu. Ayrıca çalışmamızda neoplastik grup içerisinde TP53 boyanma skorları bakımından anaplastik karsinom ile iyi differansiye karsinomlar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Folliküler adenom ile folliküler karsinom arasında anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamız da Zou ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu idi. Zou ve arkadaşlarının (107) çalışmasında TP53 mutasyonu ile tümör boyutu karşılaştırılmış ve anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda neoplastik grupta TP53 ekspresyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde korelasyon vardı. Bu da tümör boyutu arttıkça TP53 ekspresyonunun arttığını gösterdi. Papiller karsinomda, folliküler karsinomda ve folliküler adenomda TP53 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş grubu açısından fark saptanmaması TP53 ekspresyonunun bu tümörlerde cinsiyet ve yaş grubu ile ilişkili olmadığını düşündürdü.

Papiller tiroid karsinomu tall cell alt tipi genellikle tiroid dışına invazyon, damar invazyonu ve lokal rekürrens yapan yüksek dereceli malignite olarak tanımlanmıştır. Tall cell alt tip papiller tiroid karsinomlarının %1,3-%12'sini oluşturur. Sağ kalım oranının konvansiyonel papiller karsinoma göre daha düşük olduğuna inanılır (158). Bizim olgumuzda tiroid dışına invazyon ve damar invazyonu yoktu.

Urano ve arkadaşları (158) tall cell alt tipli 2 olguda İHK'sal olarak TP53 ekspresyonunu incelemişlerdir. TP53'ü bir olguda zayıf pozitif saptarken, 1 olguda negatif bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 1 olgu tall cell alt tip idi ve TP53 ile zayıf boyanmıştı.

Onkositik ya da bir diğer deyişle Hurthle hücreli neoplaziler epitelyal tiroid tümölerinin yaklaşık %5'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Hurthle hücreli karsinomlar DSÖ tarafından folliküler karsinomun onkositik alt tipi, papiller karsinomun onkositik alt tipi, medüller karsinomun onkositik alt tipi olarak sınıflandırılmıştır. Hurthle hücreli adenomlar ise folliküler adenomun onkositik alt tipi olarak sınıflandırılmıştır (159).

Hoos ve arkadaşları (159) 69 Hurthle hücreli neoplazide ve 18 normal tiroid dokusunda hücre siklusu düzenleyicilerinin moleküler ekspresyon profillerini incelemişlerdir. Normal tiroid dokularının tamamında TP53'ü negatif bulmuşlardır. Altmış dokuz olgunun 27'si onkositik adenom olup bunların 25'inde (%92,6) TP53

pozitif, 2'sinde negatif boyanma, 14 minimal invaziv Hurthle hücreli karsinomun 12'sinde (%85,7) pozitif, 2'sinde negatif boyanma, 21 yaygın invaziv Hurthle hücreli karsinomun 15'inde (%71,4) pozitif, 4'ünde (%19) negatif boyanma saptamışlardır (159). Bizim çalışmamızda 12 onkositik adenom, 5 folliküler karsinom onkositik alt tip vardı. Onkositik adenomların 8'inde (%32) TP53 negatif olup 4'ünde (%16) TP53 ile 1+ boyanma saptandı. Beş olgu folliküler karsinom onkositik alt tip olup TP53 1'inde (%12,5) negatif, 4'ünde (%50) pozitif saptandı. Hoos ve arkadaşları (159) 27 onkositik adenomun %92,7'sinde TP53 pozitif bulurken bizim 12 olgumuzda bu oran %16 izlendi. Hurthle hücre ya da başka bir deyişle onkositik hücrelerde tümör oluşum mekanizmasında TP53 yolundaki moleküler değişikliklerin rol oynadığı, ancak tümör oluşumu için yalnızca TP53 mutasyonu başka moleküler değişikliklerin ya da mekanizmaların rol oynadığını gösterebilir (159).

İnsan kanserlerinin çoğunda saptanan TP53 gen mutasyonunun tiroid karsinomlarında da bulunduğu bilinmektedir. Birçok çalışma kötü diferansiye ve indiferansiye tiroid karsinomlarında TP53 mutasyonunun arttığını bildirmiştir (160). Bununla birlikte birçok çalışma TP53 gen ekspresyonunun onkositik neoplazilerdeki rolünün farklı olduğunu ileri sürer. Hoos ve arkadaşları (159) onkositik neoplazilerde TP53 mutasyonunu yüksek oranda bulurken Papotti ve arkadaşları (161) oldukça nadir olduğunu ileri sürmüşlerdir. Papotti ve arkadaşları (161) ile bizim çalışmamız uyumlu idi.

Wang ve arkadaşlarının (162) yaptığı bir çalışmada medüller tiroid karsinomunda birçok hücrede ve dokuda apoptozis yolunun regülatörleri olan bcl-2, c-myc, bax ve TP53 tümör supresör gen ekspresyonunu araştırmışlardır. On ikisi sporadik, 6'sı ailesel olmak üzere onsekiz medüller tiroid karsinomu ve 1 metastatik lenf nodu çalışmaya alınmıştır. İmmünohistokimyasal sonuçlara göre; sadece 2 tümör TP53 ile pozitif boyanmıştır. Ancak bu çalışmada TP53 ekspresyonu gösteren 2 olgunun sporadik mi ailesel mi olduğu belirtilmemiştir. Aynı çalışmada nöroendokrin tümörigenezisinde TP53 mutasyonu olmadığını, bu tümörlerin DNA hasarına normal cevabı düzenleyen vahşi tip TP53 proteini taşımadıklarını ileri sürülmüştür (162). Wang ve arkadaşlarının (162) 18 medüller tiroid karsinomunda yaptıkları çalışmada böylesine ses getiren önemli bir yorum yapmalarının çok doğru

olmadığını düşünmekteyiz. Böyle bir yorum için geniş serili bir çalışmanın yapılmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

Klaus ve arkadaşları (163) yaptıkları çalışmada 17 medüller tiroid karsinomunda İHK'sal olarak TP53 mutasyonunu araştırmışlardır. Tüm olgularda TP53'ü negatif saptamışlardır (163).

Yoshimoto ve arkadaşları (164) PCR ile medüller tiroid karsinomunu da içeren endokrin tümörlerde TP53 mutasyonunun rolünü araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada 8 medüller karsinomun tamamında TP53 mutasyonunun olmadığını bildirmişlerdir (164).

Bizim çalışmamızda 5 medüller tiroid karsinomunda İHK'sal olarak TP53 ekspresyonu değerlendirildi. Medüller karsinomlu olguların 2'sinde (%40) pozitif boyanma saptandı. TP53 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş grubu açısından fark saptanmadı. TP53 ekspresyonunun medüller tiroid karsinomunda daha detaylı ve geniş serilerde çalışılması gerektiğini ve moleküler çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Matias-Guiu ve arkadaşları (165) tiroid papiller karsinomundan gelişen anaplastik karsinomda TP53 ekspresyonunu araştırmışlardır. Papiller karsinomdan gelişen 4 anaplastik karsinom olgusunu incelemişlerdir. İki olguda anaplastik karsinom alanlarında TP53 ile güçlü nükleer pozitif boyanma saptamışlardır. Tümörlerden birinde yüksek (%80) pozitif nükleer boyanma olup bir tümörde düşük (%20) nükleer pozitif boyanma görülmüştür. Dört olgunun tamamında papiller karsinom alanlarında negatif boyanma saptamışlardır (165). Wang ve arkadaşları (162) TP53 mutasyonunun papiller tiroid karsinomu gelişiminden sonra olabileceğini ve malign tümör progresyonunda rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Nishida ve arkadaşları (166) TP53 protein ekspresyonunun tümör agresifliğinde yeni faktörlerden biri olduğunu ve tiroid kanserli hastaların tüm sağ kalımında bağımsız prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tiroid bezinde TP53 mutasyonu iyi differansiye karsinomlardan daha fazla sıklıkta anaplastik karsinomda olduğu bildirilmiştir. TP53 mutasyonu tiroid tümörlerinde agresif davranış ve differansiyasyon kaybı ile ilişkilidir (166). Birçok olgu önceden varolan iyi differansiye ya da kötü differansiye tiroid karsinomu kanıtı gösterir (32). Bizim çalışmamızda iki anaplastik karsinomlu olgunun tamamında

TP53 ile pozitif boyanma saptandı. Olgulardan birinde nontümöral tiroid dokusunda özellik yokken, birinde tümör içinde papiller karsinom odağı vardı. Papiller karsinom odağında TP53 negatif boyanmıştı.

C-kit proto-onkogeni, tip III tirozin kinaz reseptör proteinini (CD117) kodlar. Bu protein platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve koloni uyarıcı faktör 1 gibi diğer transmembran proteinler ile ilişkilidir (16,17). C -kit gen ürünü meme duktus epiteli, germ hücreleri, melanositler, immatür miyeloid hücreler ve mast hücreleri gibi insan hücrelerinden eksprese edilmesinin yanı sıra, GİST, seminom, anjiosarkom, Ewing sarkom, sinovyal sarkom, leiomyosarkom, akciğer ve diğer organlarda gelişen küçük hücreli karsinomda, tükrük bezinin adenoid kistik karsinomunda, böbreğin kromofob hücreli karsinomunda, çok seyrek olarak over ve meme karsinomlarında aşırı ekspresyonun arttığı görülmüştür (16,17,104,117,118,119,120,121). C-kit aşırı ekspresyonunun gösterildiği çeşitli tümörlerin imatinib mesylate tedavisine duyarlı olduğu bilinmektedir (16,167,168). GİST'lerde etkili ve başarılı tedavinin bulunması C-kit pozitif olan GİST dışındaki diğer tümörlerinde bu tedaviden faydalanıp faydalanamayacağını araştırılmasına yol açmıştır. Bugün için C-kit pozitifliği gösteren diğer tümörlerin imatinib mesylate tedavisine cevap verdiğine dair bir kanıt bulunamamıştır (169,170,171).

Son zamanlarda STI-571 gibi KIT reseptör tirozin kinaz proteinini hedefleyen spesifik ajanların gelişmesi ve ilerlemiş GİST tedavisinde bu ajanın tutarlı etkisinin bulunması diğer tümörlerde C-kit ekspresyonunun olup olmadığının araştırılmasını sağlamıştır (23,24,25,26,27,28,29).

Natali ve arkadaşları (133) çalışmalarında 14 normal tiroid dokusu, 27 guatr ve 11 folliküler adenomdan oluşan toplam 38 benign tiroid lezyonu ile 10 folliküler karsinom, 21 papiller karsinomdan oluşan toplam 31 malign tiroid lezyonunda C-kit ekspresyonunu araştırmışlar ve normal tiroid ve benign lezyonların %60'ında C-kit düşük düzeyde eksprese edilirken, folliküler karsinomların %60'ında, papiller karsinomların %90'nında C-kit ekspresyonu olmadığını saptamışlardır. Bu bulguların C-kit reseptörünün tiroid epitelinin büyüme kontrolünde rolü olabileceğine işaret ettiğini ve bu fonksiyon kaybının malign dönüşüm ile sonuçlanabileceğini vurgulamışlardır (133). Bizim çalışmamızda tüm gruplar

içerisinde C-kit boyanma yüzdesi en fazla neoplastik grupta (%15,6) saptandı. Normal tiroid dokusu ve NKG'da sadece birer olguda pozitif boyanma görüldü. Neoplastik grup içerisinde folliküler adenom ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi ve en fazla boyanma yüzdesi folliküler adenomda (%11,4) olup bunu papiller karsinom (%8,6) izlemekte idi. Biz çalışmamızda ayrıca folliküler adenomda tümör boyutu ve C-kit ekspresyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptadık. Bu bize boyutu büyük olan folliküler adenomlarda C-kit boyanma yaygınlığının da fazla olabileceğini düşündürdü.

Aydın ve arkadaşları (22) 91 papiller karsinom olgusunda C-kit ekspresyonunu araştırmışlardır. Doksan bir olgunun 76'sında (%83.51) pozitif boyanma saptamışlardır. Olgular histolojik alt tiplerine göre boyanma şiddeti ve yaygınlıkları yönünden değerlendirildiklerinde ise klasik alt tipte folliküler alt tipe göre daha şiddetli ve yaygın boyanma görmüşlerdir. Bu sonuçlar ile C-kit'in tiroid papiller karsinomlarında tanısal ve tedaviye yönelik yeni açılımlar sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (22). Bizim çalışmamızda ise 30 papiller karsinom olgusundan 6'sında (%6,7) pozitif boyanma saptandı. Papiller mikrokarsinomlu olguların tamamında C-kit ile boyanma saptanmadı. Bizim olgularımız da histolojik alt tipler C-kit boyanma şiddeti ve yaygınlıkları yönünden değerlendirildiklerinde klasik papiller karsinomda folliküler ve onkositik alt tipe göre daha şiddetli ve yaygın boyanma gördük. Vaka sayımızın az olması nedeni ile bizim çalışmamızda neoplastik tiroid lezyonlarında sağkalım ile C-kit ekspresyonu hakkında yorum yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda papiller karsinomdaki C-kit ekspresyonu ile Aydın ve arkadaşlarının (22) çalışmalarındaki C-kit ekspresyonu oranı uyumlu değildi. Papiller karsinomlarda Aydın ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada C-kit'in tanısal ve tedaviye yönelik yeni açılımlar sağlayabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Ancak böylesine hem tanısal hem de tedaviye yönelik açılım yaratacak kadar yeterince vakada çalışma yapmadıklarını özellikle de tedaviye yönelik olmasından söz edebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmaların olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte C-kit ile tiroid neoplazilerinde oldukça sınırlı sayıda çalışma olduğundan dolayı bizim çalışmamızda dahil olmak üzere bu tip çalışmada konuya olan duyarlılığı başka araştırmacıların dikkatleri üzerine çekeceği pilot çalışmalar olduklarını düşünmekteyiz.

Aydın ve arkadaşları (19) yaptıkları başka bir çalışmada 92 papiller karsinom, 19 folliküler karsinom, 31 folliküler adenom, 25 NKG, 5 Graves hastalığı, 19 lenfositik tiroidit, 13 Hashimoto tiroiditi, 1 de Quervain tiroiditi ve 25 normal tiroid dokusu olmak üzere toplam 230 tiroid dokusunda İHK'sal olarak C-kit ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışmalarında neoplastik grupta (%61,3) ve inflamatuvar grupta (%42,4) en fazla boyanma yüzdesi elde etmişlerdir. Bu gruplar içerisinde ise papiller karsinomda (%70,7) ve lenfositik tiroiditte (%57,9) en fazla boyanma oranı saptamışlardır. Ayrıca 19 folliküler karsinomdan 9'unda (%47,4), 31 folliküler adenomdan 13'ünde (%41,9), 25 NKG'dan 22sinde (%8) ve 25 normal tiroid dokusunda 2'inde (%8) C-kit ekspresyonu bulmuşlardır (19). Biz çalışmamızda C-kit ile folliküler adenomda (%11,4) ve papiller karsinomda (%8,6) en fazla boyanma oranı saptadık. Normal tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında C-kit ekspresyonu, ekspresyon skoru ve şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Kung ve arkadaşlarının (172) yaptığı çalışmada 18 papiller karsinom, 9 folliküler karsinom, 12 folliküler adenom ve 7 nodüler koloidal guatr örneklerinde C-kit, flk-1 ve flk-2 reseptörlerinin ekspresyonunu araştırmışlardır. C-kit papiller karsinomda %22 (4/18), folliküler karsinomda %22 (2/9), folliküler adenomda %25 (3/12) ve nodüler koloidal guatrda %57 (4/7) saptanmıştır. Bu sonuçlara göre; C-kit ekspresyonunun tiroid tümörigenezisinde major bir rol oynamadığını ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda folliküler karsinomlu olguların tamamında C-kit negatif saptandı. C-kit ile papiller karsinomda %6,7 (6/30), folliküler adenomda %8,9 (8/25) pozitif boyanma saptandı. Nodüler koloidal guatrlı olguların sadece %1,1'inde (1/10) pozitif boyanma görüldü. Bizim çalışmamız Kung ve arkadaşlarının (172) çalışması ve Aydın ve arkadaşlarının (19) çalışması ile karşılaştırıldığında boyanma oranları düşük izlendi. Ancak bizim çalışmamızda C-kit folliküler karsinomlu olguların tamamında negatif boyanma gösterdi. Folliküler adenomda yüksek boyanma oranının bulunması, folliküler karsinomda ise negatif boyanmanın saptanması tanı açısından kesin karar verilemeyen folliküler adenom ve folliküler karsinom vakalarında diğer morfolojik parametreler yanında C-kit'i de ayırıcı tanıda kullanabileceğimizi düşündürmüştür.

Tanaka ve arkadaşları (136) “nothern blot” yöntemi ile 7 folliküler karsinomun 2’sinde, 12 papiller karsinomun 11’inde ve 1 medüller karsinomda C-kit mRNA varlığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada 17 benign tiroid dokusunda (4 normal tiroid, 4 Graves hastalığı, 2 NKG, 7 folliküler adenom) yüksek C-kit m-RNA ekspresyonu gösterilmiştir. Sonuçlar azalmış C-kit gen ekspresyonunun tiroisitlerin dedifferansiyasyonunun göstergesi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (126). Bizim çalışmamızda folliküler karsinom, medüller karsinom ve anaplastik karsinom olgularının tamamında C-kit negatif idi. Otuz papiller karsinom olgusunun 6’sında (%6,7), 25 folliküler adenom olgusunun 8’inde (%8,9), 10 NKG ve 10 normal tiroid dokusunun 1’inde (%1,1) C-kit pozitif saptandı. Biz çalışmamızda C-kit’in normal ve hiperplastik tiroid dokuları ile iyi differansiye tiroid neoplazilerinde pozitif olduğunu saptadık. Sonuçlarımız Tanaka ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu değil idi.

Murakawa ve arkadaşları (173) 20 papiller tiroid karsinomu ve 10 anaplastik tiroid karsinomunda C-kit ekspresyonunu araştırmış ve papiller karsinomlu olguların hiçbirinde C-kit ekspresyonunun olmadığını bulmuşlardır. Tam tersi anaplastik karsinomların ise %40’ında C-kit ekspresyonunun olduğunu saptamışlar ve bu bulguları anaplastik karsinomda moleküler hedef tedavisinin etkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (142). Murakawa ve arkadaşları (173) C-kit ile yapılan tüm çalışmalara aykırı yönde sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak Murakawa ve arkadaşlarının (173) çok az sayıda olgu üzerinde çalışma yapmış olduğu gözden kaçmamalıdır. Henüz tedavi hakkında yorum yapabilmek için daha geniş seri içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda normal tiroid dokularında, NKG’de ve neoplastik tiroid dokularında histopatolojik ve klinikopatolojik parametreler incelenmiş ve immünohistokimyasal yöntemle TP53 ve C-kit immünreaktivitesi çalışılmıştır. Normal tiroid dokusu, NKG, benign (folliküler adenom) ve malign histolojik alt tipler arasında cinsiyet ve yaş grubu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Neoplastik gruplar arasında tümör boyutu bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ve bu farkın anaplastik karsinom ve papiller karsinomdan kaynaklandığı saptanmıştır. Anaplastik karsinomlar daha büyük boyuttadır. Benign (folliküler karsinom) ve malign (tüm karsinom tipleri) gruplar karşılaştırıldığında

cinsiyet ve yaş grubu yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Malign grupta yaş ve boyut arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanması yaş arttıkça boyutun arttığını düşündürmüştür.

Papiller karsinomda yaş ve boyut arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, orta şiddette pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum bize papiller karsinomda yaş arttıkça boyutun arttığını düşündürmüştür. Çalışmamızdaki folliküler karsinom olgularında erkek baskınlığı vardır ve malign olguların subtipleri arasında cinsiyet yönünden sadece papiller karsinom ve folliküler karsinom tipi arasında anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre papiller karsinom kadınlarda (%63,2) en fazla olup, folliküler karsinomda erkekler (%13,2) çoğunluktadır. Neoplastik grupta folliküler adenom ve folliküler karsinom arasında cinsiyet ve yaş grubu yönünden anlamlı fark vardır. Buna göre kadın cinsiyette folliküler adenom, erkek cinsiyette folliküler karsinom daha fazladır. Ayrıca folliküler adenomun %72,7'si, folliküler karsinomun %15,2'si 60 yaşından genç yaşadadır.

Otuz sekiz (%42,2) olguda TP53 pozitif izlenmiştir. Bu pozitif olguların tamamı neoplastik grupta olup 20'si (%22,2) papiller karsinoma (n=30), 5'i (%5,6) folliküler karsinoma (n=8), 2'si (%2,2) medüller karsinoma (n=5), 2'si (n=2) (%2,2) anaplastik karsinoma, 9'u (%10) folliküler adenoma (n=25) aittir. Normal tiroid dokusu, NKG, malign ve benign grup arasında TP53 ekspresyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Ayrıca normal ve malign grup arasında, NKG ve malign grup arasında ve folliküler adenom ve malign grup arasında TP53 ekspresyon skoru bakımından anlamlı farklılık izlenmiştir. Malign olguların subtipleri arasında TP53 ekspresyon skoru analiz edildiğinde ise papiller karsinom ile anaplastik karsinom arasında, anaplastik karsinom ile medüller karsinom arasında, anaplastik karsinom ile folliküler karsinom arasında TP53 ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Neoplastik grupta yaş ve tümör boyutu ile TP53 ekspresyon skoru karşılaştırıldığında anlamlı, pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir ve bu bize yaş ve tümör boyutu arttıkça TP53 ekspresyon skorunun arttığını düşündürmüştür.

Onaltı (%15,7) olguda C-kit pozitif idi. Bu pozitif olguların 6'sı (%6,7) papiller karsinoma (n=30) , 8'i (%8,9) folliküler adenoma (n=25), 1'i (%1,1) nodüler koloidal guatra (n=10) ve 1'i (%1,1) normal tiroid dokusuna (n=10) aittir. Normal

tiroid dokusu, NKG, benign ve malign grup arasında C-kit ekspresyonu ekspresyon skoru ve şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Benign grup (folliküler adenom) ve malign grup karşılaştırıldığında C-kit boyanma skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup şiddet bakımından fark yoktur. Ayrıca malign olguların subtipleri arasında C-kit boyanma skoru ve şiddeti analiz edildi. Gruplar arasında C-kit boyanma skoru ve şiddeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Folliküler adenomda tümör boyutu ile C-kit boyanma skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Bu bize folliküler adenomda tümör boyutu arttıkça C-kit ekspresyon yaygınlığının arttığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda TP53 ekspresyonu ile C-kit ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada TP53'ün ekspresyonunun anaplastik tiroid tümörlerde arttığı ve pozitif nükleer boyanmanın TP53 supresör fonksiyon kaybının göstergesi olduğu doğrulanmış oldu. C-kit'in folliküler adenomda ve papiller karsinomda pozitif, folliküler karsinom, anaplastik karsinom ve medüller karsinomda negatif boyanmasının C-kit'in folliküler epiteliyal karsinogeneziste rol oynayabileceğini düşündürmektedir. C-kit'in benign tümörlerde ve iyi differansiye karsinomlarda pozitif olması differansiyasyon kayboldukça C-kit ekspresyon kaybının olduğunu düşündürmüştür. Nodüler kolloidal guatr ve normal tiroid dokusunda pozitif olmasının C-kit reseptörünün tiroid epitelinin büyüme kontrolünde etkili olabileceğini göstermiştir.

Özetle çalışmamızda normal tiroid dokularında, NKG'de ve neoplastik tiroid dokularında histopatolojik parametreler incelenmiş ve immünohistokimyasal yöntemle TP53 ve C-kit immünreaktivitesi çalışılmıştır. Tiroid bezinin benign ve malign lezyonlarında bu belirteçlerin öneminin gelecekte bu konu üzerine daha çok araştırmacının odaklanarak daha geniş serili çalışmaların yapılması ve belki tedaviye yönelik çalışmaların artırılması açısından ihtiyaç duyulduğu görüşünderiz. Tedavide kullanılan tirozin kinaz inhibitörü ilaçların oldukça pahalı olması nedeniyle tedavide kullanılabilmesi için çok daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Normal, nodüler kolloidal guatr ve neoplastik tiroid dokularında TP53 ve C-kit (CD117) ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle araştırılması

Çalışmamızda normal tiroid dokusu, nodüler kolloidal guatr (NKG) ile tiroid tümörlerinde TP53 ve C-kit'in ekspresyonu, klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışma 30'u papiller, 8'i folliküler, 5'i medüller ve 2'si anaplastik karsinom, 25'i folliküler adenom, 10'nu NKG ve 10'nu normal tiroid dokusunu içeren 90 olguyu içerdi. Bu olgulara ait arşiv bloklarına immünohistokimyasal olarak TP53 ve C-kit antikorları uygulandı.

Otuz sekiz (%42,2;n=90) olguda TP53, 16 (%15,7;n=90) olguda C-kit pozitif idi. Normal tiroid dokusu, nodüler kolloidal guatr, benign ve malign tümörler arasında TP53 ekspresyonu ve ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p<0,001$). Malign tümörler subtiplerine göre analiz edildiğinde papiller karsinom ile anaplastik karsinom arasında ($p=0,009$), anaplastik karsinom ile medüller karsinom arasında ($p=0,040$), anaplastik karsinom ile folliküler karsinom arasında ($p=0,028$) TP53 ekspresyon skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Neoplastik grupta yaş ve tümör boyutu ile TP53 ekspresyon skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,032$, $r=0,25$, $p=0,01$, $r=0,37$). Folliküler adenom ve malign tümörler arasında C-kit boyanma skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,048$). Folliküler adenomda tümör boyutu ile C-kit ekspresyon skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,034$, $r=0,42$).

Sonuç olarak bu çalışmada TP53'ün anaplastik tiroid tümörlerinde daha fazla eksprese olduğu izlendi. C-kit folliküler adenomda ve papiller karsinomda pozitif bulunmuştur. Bu durum differansiyasyon kayboldukça C-kit ekspresyonunun kaybının olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Tiroid tümörleri, immünohistokimya, TP53, C-kit

SUMMARY

Investigation of immunohistochemical method TP53 and C-kit (CD117) expressions in normal, nodular colloidal goiter and neoplastic thyroid tissue

The aim of our study is to examine the immunohistochemical expression of TP53 and C-kit expression in normal thyroid tissue, nodular colloidal goitre and thyroid tumors and their relationship with clinicopathologic parameters.

A total of 90 cases (30 papillary carcinoma, 8 follicular carcinoma, 5 medullary carcinoma, 2 anaplastic carcinoma, 25 follicular adenoma, 10 nodular colloidal goitre and 10 normal thyroid tissues) were included in our study. Immunohistochemical expression of TP53 and C-kit were evaluated in archival paraffin blocks.

TP53 and C-kit were positive in 38 (42.2%;n=90) and 16 (15.7%;n=90) cases respectively. There were statistically significant differences in TP53 expression and expression score between normal thyroid tissue, nodular colloidal goitre, benign tumors and malignant tumors ($p < 0.001$). When subtypes of malignant tumors analysed, there was significant difference in TP53 expression score between papillary and anaplastic carcinomas ($p = 0.009$), between anaplastic and medullary carcinomas ($p = 0.040$), between anaplastic and follicular carcinomas ($p = 0.028$). In neoplastic group age ($p = 0.032$, $r = 0.25$) and tumor size ($p = 0.01$, $r = 0.37$) were positively correlated with TP53 expression score. There was significant difference in C-kit expression score between follicular adenoma and malignant tumors ($p = 0.048$). In follicular adenoma there was significant positive correlation between tumor size and C-kit expression score ($p = 0.034$, $r = 0.42$).

In conclusion TP53 was significantly positive in anaplastic thyroid carcinomas. There was statistically significant C-kit positivity in follicular adenomas and papillary carcinomas. These findings suggest that C-kit expression decreases with the loss of differentiation in thyroid tumors.

Key words: Thyroid tumors, immunohistochemistry, TP53, C-kit

KAYNAKLAR

1. Maitra A, Abbas AK. Tiroid Glandı. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli. 7. Baskı, 2009; s.:1164-1183
2. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Research* 1998; 58: 3015-3020
3. Rezk S, Khan A. Role of immunohistochemistry in the diagnosis and progression of follicular epithelium-derived thyroid carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13: 256-263
4. 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
5. Wenig BM, Heffess CS, Adair CF. Atlas of Endocrin Pathology, *W.B.Saunders Company* 1997; 8: 83-160.
6. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *Ca Cancer J Clin* 1996; 46: 261-283
7. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology: Thyroid gland. 9th ed. St Louis: *The CV Mosby Company* 2004; 515-594.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 1178-1180.
9. Ribeiro-Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, Zucoloto S. The relationship between p63 and TP53 expression in normal and neoplastic breast tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127: 336-340.
10. Khoo MLC, Beasley NJP, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of Cyclin D1 and Underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(4): 1814–1818.
11. Siironen P, Nordling S, Louhimo J, Haapiainen R, Haglund C. Immunohistochemical Expression of Bcl-2, Ki-67 and p21 in Patients with Papillary *Thyroid Cancer Tumor Biol* 2005; 26: 50-56.
12. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C, Martinazzi S. Relationship between TP53expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. An Immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1993;100: 213-217.
13. Hensel CH, Xiang RH, Sakaguchi AY, Naylor SL. Use of the single strand conformation polymorphism technique and PCR to detect TP53 gene mutations in small cell lung cancer. *Science* 1990;249: 912-915.
14. Kazkayasi M, Hücümenoğlu S, Siriner Gİ, Hücümenoğlu M. Over-expression of TP53and c-erbB-2 oncoproteins in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258: 329-335.
15. Taylor CR, Cote RJ. Immunomicroscopy a diagnostic tool fort he surgical pathologist. 3th ed. *W.B. Saunders Company* 2006; 177.
16. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998;29:498-504.
17. De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:898-991.

18. Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): A diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 65-69.
19. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Kandemir B. CD117 expression in normal, neoplastic, inflammatory and reactive lesions of the thyroid. *Pathology- Research and Practice* 2008; 204: 359-365.
20. Sakuma Y, Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Saito K. Alterations of the C-kit gene in testicular germ cell tumours *Cancer Sci* 2003;94(6):486-491.
21. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissue and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13 (3); 205-220
22. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Yüksel C, Süllü Y. Tiroid papiller karsinomlarında C-kit. *Türk Patoloji Dergisi* 2006; 22(1): 17-20.
23. Beppu K, Jaboine J, Merchant MS, Mackall CL, Thiele CJ. Effect of imatinib mesylate on neuroblastoma tumorigenesis and vascular endothelial growth factor expression. *J. Natl. Cancer Inst* 2004; 96 (1):46-55.
24. Butnor KJ, Burchette JL, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL. The spectrum of KIT (CD117) immunoreactivity in lung and pleural tumors: a study of 96 cases using a single-source antibody with a review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med* 2004; 128 (5):538-543.
25. Gonzalez I, Andreu EJ, Pazino A, Inoges S, Fontalba A, Fernandez-luna JL, Gaboli M, Sierrasesumaga L, Martín-Algarra S, Pardo J, Prosper F, Alava E. Imatinib inhibits proliferation of Ewing tumor cells mediated by the stem cell factor/KIT receptor pathway and sensitizes cells to vincristine and doxorubicin-induced apoptosis. *Clin. Cancer Res* 2004 ; 10 (2):751-761.
26. Komdeur R, Hoekstra HJ, Molenaar WM, Van der Berg E, Zwart N, Pras E, Plaza-Menacho I, Hofstra RMW, Van der Graff WTA. Clinicopathologic assessment of post radiation sarcomas: KIT as a potential treatment target. *Clin. Cancer Res* 2003 ; 9 :2926-2932.
27. Merchant MS, Woo CW, Mackall CL, Thiele CJ. Potential use of imatinib in Ewing's sarcoma: evidence for in vitro and in vivo activity. *J. Natl. Cancer Inst* 2002; 94 (22): 1673-1679.
28. Smithey BE, Pappo AS, Hill DA,. C-kit expression in pediatric solid tumors: a comparative immunohistochemical study. *Am. J. Surg: Pathol.* 2002; 26 (4): 723-728.
29. Vitaly R, Cesi V, Nictra MR, McDowell HP, Donfrancesco A, Mannarino O, Natali PG, Raschella G, Doinici C. C-kit is preferentially expressed in MYCN amplified neuroblastoma and effect on cell proliferation is inhibited in vitro by STI-571. *Int. J. Cancer* 2003; 106 (2): 147-152.
30. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. Moore, Persand. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi 2002: 230-231
31. Bailey BJ. Congenital Neck Masses and Cysts: Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 1rd ed, Ch:58, Lippincott Company, Philadelphia, 1993,:754-760.
32. Sadler T. W. Thyroid. Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins, 7th ed. Baltimore, Maryland, 1999; 131.
33. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology, 6th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1998; 230-232.
34. Dere F. Glandula Thyroidea ve parathyroidea. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı 1999; s: 759-763.

35. Arıncı K, Elhan A, Anatomi Kitabı. 1. Cilt 2. Baskı 1995; s.: 349-351
36. Moore K. L. Clinically Oriented Anatomy. 3th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999; 567-570
37. Hatemi H. İ.Ü.Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Endemik Guatr (Ötroid Diffüz ve Nodüler Guatr). Tiroid Hastalıkları Sempozyumu. 15 Ekim 1999; 7-14.
38. Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Bastemir M, Sav H. Türkiye'nin İyot Durumu ve Guatr Prevelansı. 1. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi. İstanbul, 2000.
39. Aydın S.N. Mineraloji-Petrografi-Jeokimya ve İnsan Sağlığı Arasındaki Bağlantılar. Jeoloji Mühendisliği 1989; 34-35, 18-27.
40. Orlo H. Clark. Predictors of Thyroid Tumor Aggressiveness. *West J Med* 1996; 165:131-138.
41. Elif Güler. Çocukluk çağı tiroid kanserleri. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi.
42. 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.
43. Faith R, Faith L. Recent Advances in Thyroid Cancer. *Curr Probl Surg.* 2008;15:148-154
44. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, Livolsi VA, Wick MR. Surgical Pathology and Cytopathology 2006;2: 2119-2149.
45. Smailyt G, Miseikyte-Kaubriene E, Kurtinaitis J. Increasing thyroid cancer incidence in Lithuania in 1978–2003. *BMC Cancer* 2006; 6; 284.
46. Gaziantep Üni Tıp Fakültesi Patoloji AD'da Gaziantep Devlet ve SSK hastaneleri laboratuvarlarında tanı konulan kanserlerin epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Patoloji Bülteni* 2001;18 (1):10-15.
47. Sümer H, Özdemir L, Koçoğlu G, Polat HH. Sivas ili kanser kayıt merkezi verilerinin değerlendirilmesi. *Türk Neoplazi Dergisi* 1999;7(1): 29-32.
48. Aydın Ö, Polat A, Düşmez D, Eğilmez R. Mersin ilinde kanser sıklığı ve dağılımı üzerine bir çalışma. *Türk Patoloji Dergisi* 2000; 16 (1-2): 48-52.
49. Gököz A. Tiroid bezi patoloji. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zengeroğlu S. Temel Patoloji. 2007; s:757-766.
50. Saraçoğlu GV. Çernobil Nükleer Kazası Sonrası Türkiye'de Kanser. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1. Baskı 2000;s:23.
51. Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. *Modern Surgical Pathology* 2003: 1659-1781.
52. Nakashima M, Takamura N, Namba H, Saenko V, Meirmanov S, Matsumoto N, Hayashi T, Maeda S, Sekine I. RET oncogene amplification in thyroid cancer: correlations with radiation-associated and high-grade malignancy. *Hum Pathol* 2007; 38(4); 621-628.
53. Rabes HM, Klugbauer S. Molecular genetics of childhood papillary thyroid carcinomas after irradiation: high prevalence of RET rearrangement. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 154:248-264.
54. Aksoy H, Alıcı S. Tiroid Nodülleri: Genel özellikleri ve tanı metodları. *Van Tıp Dergisi* 1997;4: 187192.

55. Lacroix L, Soria JC, Bidart JM, Schlumberger M. Oncogenes and thyroid tumors. *Bull Cancer* 2005; 92(1): 37-43.
56. 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.
57. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006;15; 94(8): 662-669.
58. Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 359–372
59. Vecchio G, Santoro M. Oncogenes and thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38(2): 113-6.
60. Pearce EN, Braverman LE. Editorial: Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3710–3712.
61. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh Q, Shibru D, Bastian B, Griffin A. The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 466–471.
62. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Research* 2003; 63: 4561–4567.
63. Maciel RM, Kimura ET, Cerutti JM. Pathogenesis of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular) *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49(5): 691-700.
64. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 245–262
65. 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.
66. 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.
67. Öksüz H. Tiroidin papiller karsinomlarında Galektin-3 ve sitokeratin-19 ekspresyonlarının tümör progresyonu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005, İstanbul.
68. Ott RA, McCall AR, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Am Surg* 1987;53(8): 442-5.
69. Rio PD, Cataldo S, Sommaruga L, Concione L, Arcuri MF, Sianesi M. The association between papillary carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 1-5.
70. Gandolfi PP, Frisina A, Rafa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C, Tombolini A. The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 114-117.
71. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer*.2006; 13: 427–453.
72. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: A hypothesis for better understanding of gene expression profile and genomic alternation in thyroid carcinoma. *Endocrine Journal* 2004; 51: 509-515.
73. Mills S.E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572.

74. Rossi S, Fugazzola L, Pasquale LD, Braidotti P, Cirello V, Beck-Peccoz P, Bosari S, Bastagli A. Medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases with molecular analysis and review of the literature. *Endocrine-Related Cancer*, 2005; 12: 281–289.
75. Karakaya EA. Benign ve Malign Tiroid Lezyonlarında Siklin D1, p27, Rb ve Ki-67'nin İmmünohistokimyasal Ekspresyonları (uzmanlık tezi). Cumhuriyet üniversitesi tıp fakültesi patoloji A.D. ,2008, Sivas.
76. Lin JD, Chen ST, Chao TC, Hsueh C, Weng HF. Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg*. 2005; 140: 940-945.
77. Lupoli G, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999; 353: 637-639
78. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol*. 2002 May; 3(5): 269-279
79. Onan DT, Melikoğlu B, Nuran Alı N. Cowden Sendromlu Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2009;19(3):165-9
80. Medeiros-Neto G, Gill-Da-Costa MJ, Santos CL, Medina AM, Silva JC, Tsou RM, Sobrinho-Simoes M, Silva JC. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 4162-4166.
81. Maximo V, Soares P, Lima J, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simoes M. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology: a study with emphasis on Hurthle cell tumors. *Am J Pathol*. 2002; 160: 1857-1865.
82. Zajac JD, Penschow J, Mason T, Tregear G, Coghian J, Martin TJ. Identification of calcitonin and calcitonin gene-related peptide Messenger ribonucleic acid in medullary thyroid carcinomas by hybridization histochemistry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62: 1037-1043.
83. LiVolsi VA, Feind CR. Incidental medullary thyroid carcinoma in sporadic hyperparathyroidism. An expansion of the concept of C cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 1979; 71: 595-599.
84. Thurston V, Williams ED. Experimental induction of C cell tumours in thyroid by increased dietary content of D3. *Acta Endocrinol*. 1982;100: 41-45.
85. 85- Triggs SM, Williams ED. Experimental carcinogenesis in the thyroid follicular and C cells. A comparison of the effect of variation in dietary calcium and of radiation. *Acta Endocrinol*. 1977; 85: 84-92.
86. Chang F, Syrjanen S, Kurvinen K, et al. The TP53 Tumor Suppressor Gene as a Common Cellular Target in Human Carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1993, 88(2): 174-86.
87. Bénard J, Douch-Rasy S, Ahomadegbe JC. TTP53 Family Members and Human Cancers. *Hum Mutat* 2003, 21: 182-191.
88. Srinivas V, Khan SA, Hoisington S, Varma A, Gonder MJ: Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol* 1986; 135(1): 50-52.
89. Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The TP53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991;351(6326): 453-456.
90. Liu MC, Gelmann EP. P53 gene mutations: case study of a clinical marker for solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29:246.

91. Baselga J, Norton L. Focus on breast cancer. *Cancer Cell* 2002;1:319.
92. Frebourg T, Barbier N, Yan YX, Garber JE, Dreyfus M, Fraumeni J Jr, Li FP, Friend SH. Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;56:608.
93. Onel K, Corden-Cardoc. MDM2 and prognosis. *Mol Cancer Res* 2004;2:1.
94. Shumeli A, Orem M. Regulation of p53 by MDM2: fate is in the numbers. *Mol Cell* 2004;13(1):4,5.
95. Chresta CM, Hickman JA. Oddball p53 in testicular tumors. *Nat Med* 1996;2:745.
96. Tannapfel A, Weber A. Tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck:clinical effectiveness and prognostic value. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 83-88.
97. Shin DM, Lee JS, Lippman SM, Lee JJ, Tu ZN, Choi G, Heyne K, Shin HJC, Ro JY, Goepfert H, Hong WK, Hittelman WN. TP53 expression:predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 519-529.
98. Mostafapour SM, Hockenbery DM, Rubel EW. Life and death in otolaryngology. Mechanisms of apoptosis and its role in the pathology and treatment of disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 729-737.
99. Bandoh N, Hayashi T, Kishibe K, Takahara M, Imada M, Nonaka S, Harabuchi Y. Prognostic value of TP53 mutations, bax and spontaneous apoptosis in maxillary sinus squamous cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1968-1980.
100. Sung CJ, Zheng Y, Quddus MR, Kang X, Zhangs ZF, Lauchlan SC, Zheng W. TP53 as a significant prognostic marker in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10: 119-127.
101. Saunders ME, Mackenzie R, Shipman R, Franssen E, Gilbert R, Jordan RCK. Patterns of TP53 gene mutations in head and neck cancer: full-length gene sequencing and results of primary radiotherapy. *Clinical Cancer Research* 1999;5:2455-2463.
102. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C, Martinazzi S. Relationship between TP53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. An Immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1993;100: 213-217.
103. Rogriguez MA, Ford RJ, Goodacre A, Selvanayagam P, Cabanillas F, Deisseroth AB,Chromosome 17p and TP53 changes in lymphoma. *British Journal of Haematology* 1991;79: 575-582.
104. Hall PA, Campbell SJ, O'Neill M, Royston DJ, Nylander K, Carey FA, Kernohan NM.Expression of the TP53 homologue p63 α and Δ Np63 α in normal and neoplastic cells.*Carcinogenesis* 2000;21(2):153-160.
105. Möngen E, Ekin AAE, Yergök YZ, Ergür AR, Güler A, Yıldırım Ş .Benign ve Malign Ovarian Lezyonlarda Mutant TP53 Geni İnsidansı ve Prognostik Değeri. *T Klln Jineköl Obst* 1996,6: 339-342.
106. Farid NR, Shi Y, Zou MJ. Molecular basis of thyroid cancer. *Endocr. Rev.* 1994; 15:202-232.
107. Zou M, Shi Y, Farid NR. TP53 mutations in all stages of thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77: 1054-1058.
108. Sapi Z, Lukacs G, Sztan J, Papp J, Olah E. Contribution of p53 gene alterations to development of metastatic forms of follicular thyroid carcinoma. *Diagn. Mol. Pathol.* 1995;4:256,260.

109. Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della Porta G, Pierotti MA. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:1753,1760.
110. Ito T, Seyama T, Hayashi Y, Dohi K, Akiyama M. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992; 52(5): 1369-1371.
111. Schmandt RE, Broaddus R, Lu KH, et al. Expression of c-ABL, c-KIT and platelet-derived growth factor receptor- β in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium. *Cancer* 2003; 98: 758-764.
112. Feng H, Sandlow JJ, Sandra A. Expression and function of the c-kit protooncogene protein in mouse sperm. *Biol Reprod* 1997; 57: 194-203.
113. Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). In: Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium*. 2th ed, Italy: Arnold, 2002: 145-172.
114. Tonary AM, Macdonald EA, Faught W, Senterman MK, Vanderhyden BC. Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2000; 89: 242-250.
115. Na HJ, Jeong HJ, Hwang WJ, Cho KH, Kim HM. Effect of poncirus fructus on stem cell factor-induced mast cell migration. *Pharmacol Res* 2003; 48: 267-271.
116. Palmu S, Soderstrom KO, Quazi K, Isola J, Salminen E. Expression of C-KIT and HER-2 tyrosine kinase receptors in poor-prognosis breast cancer. *Anticancer Res.* 2002; 22: 411-414
117. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, Calin GA, Liu C, Franssila K, Suster S, Kloos RT, Croce CM, Chappelle A. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *PNAS* 2005;27:190751-19080.
118. Sihto H, Sarloma-Rikala M, Tynninem O, Taner M, Andersson LC, Franssilla K, Nupponen NN, Joensuu H. KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha tyrosine kinase gene mutations and KIT amplifications in human solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:49-57.
119. Tan P-H, Jayabaskar T, Yip G. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Mod Pathol* 2005;18:1527 – 1534.
120. Z.H. Lin, E.M. Han, E.S. Lee, C.W. Kim, H.K. Kim, I.Kim, Y.S. Kim, A distinct expression pattern and point mutation of c-kit in papillary renal cell carcinomas, *Mod. Pathol.* 17 (2004) 611–616.
121. Cetin N, Diemel G, Gokden M. CD117 expression in glial tumors, *J. Neurooncol.* 75 (2005) 195–202.
122. Heinrich M.C, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations, *Hum. Pathol.* 33 (2002) 484–495.
123. Makhlof HR, Remotti HE, Ihsak KG. Expression of KIT (CD117) in angiomyolipoma, *Am. J. Surg. Pathol.* 26 (2002) 493–497.
124. NioY, Omori H, Toga T, Hashimoto K, Itakura M, Koike M, Yano S, Higami T. Immunohistochemical expression of receptor-tyrosine kinase c-kit protein in invasive ductal carcinoma of the pancreas, *Anticancer Drugs* 14 (2003) 313–319.
125. Yamazaki K, Sakamoto M, Ohta T, Kanai Y, Ohki M, Hirohashi S. Overexpression of KIT in chromophobe renal cell carcinoma, *Oncogene* 2003;22:847–852.

126. Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, Faviana P, Donati V, Camacci T, Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Pingitore R, Fontanini G. Expression and mutational status of C-kit in small cell lung cancer: prognostic relevance. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 4102-4108.
127. Naeem M, Dahiya M, Clark JI, Creech SD, Alkan S. Analysis of C-kit protein expression in small-cell lung carcinoma and its implication for prognosis. *Hum. Pathol.* 2002; 33(12): 1182-1187.
128. Fritsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, Sugahara H, Matsuzawa Y, Kitamura Y, Kanakura Y. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene C-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of C-kit product. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1736-1744.
129. Hirato S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of C-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
130. Ohashi A, Funasaka Y, Ueda M, Ichihashi M. C-kit receptor expression in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi. *Melanoma Research* 1996;6:25-30.
131. Natali PG, Nicotra MR, Sures I, Mottolose M, Botti C, Ullrich A. Breast cancer is associated with loss of the C-kit oncogene product. *Int J Cancer* 1992;52:713-717.
132. Went PT, Dirnhof S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, Dimitrijevic S, Kononen J, Lugli A, Simon R, Sauter G. Prevalence of KIT Expression in Human Tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:4514-4522.
133. Natali PG, Berlingieri MT, Nicotra MR, Santoro E, Bigotti A, Ullrich A. Transformation of thyroid epithelium is associated with loss of C-kit receptor. *Cancer Res* 1995;55:1787-91.
134. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. 2005 yılı Türkiye kanser istatistikleri.
135. Tuncer AM. Cancer control in Turkey. 2008; s: 37-38.
136. Tanaka T, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Sakamoto F, Noguchi S, et al. C-kit proto-oncogene is more likely to lose expression in differentiated thyroid carcinoma than three thyroid-specific genes: thyroid peroxidase, thyroglobulin, and thyroid stimulating hormonereceptor. *Endocr J* 1995;42:723-728.
137. 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.
138. Frank D. Gilliland, William C. Hunt, Don M. Morris, Charles R. Key. Prognostic factors for thyroid carcinoma. *Cancer* 1997;79:564-573.
139. Samuel AM, Sharma SM. Differentiated thyroid carcinomas in children and adolescents. *Cancer* 1991;67:2186-2190.
140. Gorlin JK, Stephen SE. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin N An* 1990;19:649-662
141. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long- term follow-up 1039 patients treated conservatively at one institution during three decades. *Surgery* 1988;104: 1157-1166.
142. Zohar Y, Strauss M, Laurian N. Adolescent versus adult. *Surgery* 1986;96: 555-559.

143. Arja Jukkola, Risto Bloigu, Tapani Ebeling, Pasi Salmela, Guillermo Blanco. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 571–579.
144. Öcal K, Canbaz H, Dirlik M, Aydın Ö, Türkmenoğlu Ö, Çağlıküleççi M, Süha A. Tiroid mikropapiller karsinom sıklığı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 3: 298-302.
145. Trimboli P, Ulisse S, Graziano FM, Marzullo A, Ruggieri M, Calvanese A, Piccirilli F, Cavaliere R, Fumarola A, D'Armiento M. Trend in thyroid carcinoma size, age at diagnosis, and histology in a retrospective study of 500 cases diagnosed over 20 years. *Thyroid* 2006; 16(11): 1151-1155.
146. Farooki MA: Epidemiology and pathology of cancer of the thyroid.I. Material, methods and results. *Int Surg* 1969, 51:232-43.
147. Sugino K, Ito K, Ozaki O. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Endocrinol Invest* 1998, 21:445-8
148. Moosa M, Mazzaferri EL: Occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1997; 9:87-90.
149. Corapcioglu D, Sak SD, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal AR, Kocak S, Aydintug S, Erdogan G. Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of TP53 protein in papillary microcarcinomas. *Journal of Translational Medicine* 2006; 4: 1-6)
150. Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. *Cancer Control* 2000; Vol. 7, No.3
151. Jenkins RB, Hay ID, Herath JF, et al. Frequent occurrence of cytogenetic abnormalities in sporadic nonmedullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1990;66:1213-1220.
152. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest*. 1990;86:120-125.
153. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87.
154. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, YEO PPB. Pathological Tumor-Node-Metastasis (pTNM) Staging for Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas: A Retrospective Analysis of 700 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:3553-3562
155. Franc B. Observer variation of lesions of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1177-1178.
156. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, et al. Observer variation in encapsulated follicular lesions of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1508-1514.
157. Frasca F, Rustighi A, Malaguarnea R, Altamura S, Vigneri P, Sal GD, Giacotti V, Pezzino V, Vigneri R, Manfioletti G. HMGAI inhibits the function of TP53 family members in thyroid cancer cells. *Cancer Res*. 2006; 66(6): 2980-2988.
158. Urano M, Kiriyama Y, Takakuwa Y. Kuroda am. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Its characteristic features demonstrated by fine-needle aspiration cytology and immunohistochemical study. *Diagnostic Cytopathology* 2009; 00:1-6.
159. Hoos A, Stojadinovic A, Singh B, Dudas ME, Leung DHY, Saha AR, Shah JP, Brennan MF, Cordon-Cardo C, Ghossein R. Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays. *American Journal of Pathology*. 2002; 160(1): 175-183.

160. Ito T, Seyama T, Mitzuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, Dohi K, Nakamura N, Akiyama M: Unique association of p53 mutation with undifferentiated but not differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992;52:1369–1371
161. Papotti M, Torchio B, Grassi L, Favero A, Bussolati G: Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:686–694
162. Wang D, Liu W, Johnston CF, Sloan JM, Buchanan KD: Bcl-2 and c-Myc, but not bax and TP53, are expressed during human medullary thyroid tumorigenesis. *American Journal of Pathology* 1998;152: 1407-1413.
163. Herfarth KK, Wick MR, Marshall HN, Gartner E, Lum S, Moley JF. Absence of TP53 alterations in pheochromocytomas and medullary thyroid carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;20(1):24-9.
164. Yoshimoto K, Iwahana H, Fukuda A, Sano T, Saito S, Itakura M. Role of p53 Mutations in Endocrine Tumorigenesis: Mutation Detection by Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polymorphism. *Cancer Res* 1992;52:5061-5064.
165. Matias-Guiu X, Cuatrecasas M, Musulen E, Prat J: TP53 expression in anaplastic carcinomas arising from thyroid papillary carcinomas. *J Clin Pathol* 1994, 47: 337-339.
166. Nishida T, Nakao K, Hamaji M, Nakahara MA, Tsujimoto M. Overexpression of TP53 protein and DNA content are important biologic prognostic factors for thyroid cancer. *Surgery* 1996; 119: 568-575.
167. Kruger S, Sotlar K, Kausch I, Horny HP. Expression of KIT (CD117) in renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Oncology* 2005;68:269-275.
168. Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, Sekido Y, Nishida K, Seto M, et al. Expression of the c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am J Pathol* 1993;142:339-346.
169. Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, Faviana P, Donati V, Camacci T, Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Pingitore R, Fontanini G. Expression and mutational status of c-kit in small cell lung cancer: prognostic relevance, *Clin. Cancer Res*. 10 (2004) 4101–4108.
170. Prakash S, Saran L, Socci N, DeMatteo RD, Eisenstat J, Greco AM, Maki RG, Wexler LH, LaQuaglia MP, Besmer P, Antonescu CR, Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular and genomic study of 15 cases and review of the literature, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 27 (4) (2005) 179–187.
171. Simon R, Panussis S, Maurer R, Spichtin H, Glatz K, Tapia C, Mirlacher M, Ruffle A, Torhorst J, Sauter G. KIT(CD117)—positive breast cancers are infrequent and lack KIT gene mutations, *Clin. Cancer Res*. 10 (2004) 178–183.
172. Kung S, Lee C, Yang A, Chi C, Tseng L, Wu C: Expression of C-kit, flk-1 and flk-2 receptors in benign and malignant tumors of follicular epithelial origin. *J Chin Med Assoc* 2006, 69: 74-79.
173. Mukarawa T, Tsuda H, Tanimoto T, Tanabe T, Kitahara S, Matsubara O. Expression of KIT, EGFR, HER-2 and tyrosine phosphorylation in undifferentiated thyroid carcinoma: implication for a new therapeutic approach. *Pathol. Int.* 2005;55: 757-765.