

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ

**TİROİT KARSİNOMLARINDA
SİTOKERATİN-19, YÜKSEK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL
KERATİN, GALEKTİN-3 VE HBME-1
EKSPRESYONUNUN AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim POLAT

EDİRNE-2006

TEŐEKKÜR

Eđitimimde ve tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını eksik etmeyen Hocam sayın Prof. Dr. Filiz ÖZYILMAZ'a, eğitimim ve çalışmalarımnda büyük destek veren Hocam Sayın Prof. Dr. A. Kemal KUTLU'ya, çalışmama vakalarıyla katkıda bulunan Prof. Dr. Feriha ÖZ'e ve Anabilim Dalımız diğer öğretim üyelerine, ayrıca immünohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Yük. Biyolog Muzaffer TUDAN'a ve diğer bölüm çalışanlarına, tezimin istatistik analizinde yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Hatice GÜL'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TİROİT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
TİROİT BEZİ ANATOMİSİ.....	3
TİROİT BEZİ HİSTOLOJİSİ.....	4
TİROİT BEZİ METABOLİZMASI.....	5
İMMÜNOHİSTOKİMYA.....	6
TİROİT TÜMÖRLERİ.....	6
SİTOKERATİNLER.....	18
GALEKTİN-3.....	19
HBME-1.....	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	65
SONUÇLAR.....	74
TÜRKÇE ÖZET.....	77
SUMMARY.....	79
KAYNAKLAR.....	81

SİMGE VE KISALTMALAR

ADK	: Az Diferansiye Karsinom
APK	: Anaplastik Karsinom
CK	: Cytokeratin (Sitokeratin)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Folüküler Adenom
FK	: Folüküler Karsinom
GAL-3	: Galectin-3 (Galektin-3)
HBME-1	: Mesothelioma Antibody (Mezotelyoma Antikoru)
HMWK	: High Molecular Weight Keratin (Yüksek molekül ağırlıklı keratin)
LMWK	: Low Molecular Weight Keratin (Düşük molekül ağırlıklı keratin)
MK	: Medüller Karsinom
PK	: Papiller Karsinom
PKFV	: Papiller Karsinom Folüküler Varyant
PKKV	: Papiller Karsinom Klasik Varyant
PMK	: Papiller Mikrokarsinom
TTF-1	: Thyroid Transcription Factor 1
T₃	: Tri-iodotironin
T₄	: Tiroksin

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit insan vücudunun gelişmesinde ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve endokrin organların en büyüğü olan bir iç salgı bezidir. Endokrin organlar içinde malignite en sık bu organda görülür (1-6).

Tiroit kanserleri tüm malignitelerin %1'ini teşkil eder. Dünyada her yıl tahmini olarak 122000 kişi tiroit kanseri tanısı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise her yıl 18000 yeni tiroit karsinomu tanısı konulduğu ve 1200 kişinin de bu hastalık nedeni ile kaybedildiği rapor edilmektedir (5,6).

Tiroit karsinomlarının toplumumuzdaki çok kesin insidansı bilinmese de, oldukça sık rastlanan nodüler tiroit lezyonlarının ve adenomlarının ayırıcı tanısında yer aldıklarından, kaçınılmaz şekilde klinisyen ve patoloğların ilgisini çekmektedir (7). Her ne kadar ülkemizde kanser olguları sağlıklı olarak bildirilmese de, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan 1993-94 kanser verilerine göre Türkiye'de tiroid kanserleri insidansı % 0.3 olarak belirtilmektedir (8).

Tiroit karsinomları diğer birçok kanserden farklı olarak genç yaşlardan itibaren görülürler, genellikle yavaş büyür ve geç metastaz yaparlar. Tiroit karsinomlarının fonksiyonu, davranışı, prognozu ve tedaviye cevabı büyük ölçüde morfolojik yapısına bağlıdır. Bu nedenle ayırıcı tanıları önemlidir (9).

Tiroit karsinomlarının kesin tanıları, günümüzde gelişmiş pek çok laboratuvar ve radyolojik yöntem olmasına rağmen hala histopatolojik olarak konulmaktadır (1,9).

Günümüzde tiroit tümörlerinin ayırımında kullanılan histopatolojik tanı kriterleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen, patoloğlar arasındaki tanısal uyum zayıftır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre patoloğlar arasındaki tanısal uyumluluk %5-68 arasında

değişmektedir. Tanısal uyumluluk oranı papiller ve anaplastik karsinomlarda yüksek iken, folüküler karsinomlarda düşük olduğu görülmüştür. Bu gerçek, tiroit tümörleri ayırıcı tanısında ilave tanısal belirleyicilerin gerekliliğini göstermektedir (9).

Tiroit tümörlerinin ayırımında sitokeratin-19 (CK-19: Cytokeratin-19), yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK : High molecular weight keratin), galektin-3 (GAL-3: Galectin-3) ve mezotelyoma antikoru (HBME-1: Mesothelioma Ab) ekspresyonu birçok çalışmada incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (3,4,9-31).

Bu amaçla, CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının tiroit tümörleri ayırıcı tanısında, konvansiyonel histopatolojik tanıyı destekleyici potansiyel markerler olup olmadığını araştırmak istedik.

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2005 yılları arasında tanı almış 152 tiroit karsinom olgusu arasından seçilen farklı tiplerdeki 70 tiroit karsinomu ile 2003-2005 yılları arasından rasgele seçilmiş 24 tiroit folüküler adenom yanı sıra Alman Hastanesi Patoloji Bölümü'nden temin edilen 5 folüküler karsinom vakası olmak üzere toplam 99 olgu histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TİROİT BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroit embriyonel hayatın 24. gününde ağız boşluğu döşemesinin yaptığı küçük bir çöküntüden meydana gelir. Çöküntünün yeri dilin ön ve arka taslakları arasındaki *foramen cecum*'a uyar. Buradaki endoderm hücrelerinin çoğalması sonucunda taslak ince bir boru şeklinde büyür. *Ductus tiroglossus* adı verilen bu taslağın alt ucunun yan tarafında sağlı sollu birer çıkıntı meydana getirir. Bu arada bu yapıya mezoderm kökenli parafolüküler C hücreleri de katılmaya başlar (32). Yanlardaki çıkıntılar zamanla büyüyerek tiroit bezinin yan loplarını, iki çıkıntı arasındaki bölge ise daha az büyüyerek istmusu meydana getirir. Bir müddet sonra tiroglossal duktus oblitere olarak kaybolur. Gerilemeyen tiroglossal duktus artıklarından yetişkin dönemde aksesuar, ektopik veya piramidal loplar gelişebilir. Tiroit bezi 7. haftada aşağıya doğru inerek hiyoid kemik ve larinks kırkırdakları önündeki klasik yerini alır (33,34).

Histolojik olarak tiroit bezi, 9. haftada folüküler hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10. haftada küçük folüküler lümenler belirir, 12. haftada kolloid sekresyonu görülmeye başlar, 14. haftada folüküler hücrelerle dōşeli lümenlerinde kolloid ihtiva eden tam gelişmiş folüküller izlenir (33,34).

TİROİT BEZİ ANATOMİSİ

Normal erişkinde tiroit bezi trakeanın ön bölümüne gevşek bir bağ dokusu ile tutunmuş, her iki yandan karotis damarları ve sternokleidomastoid kasları ile sınırlanmış durumda bulunur. İki lateral lop ve bunları bağlayan istmustan oluşur. Genel popülasyonun %40' ında piramidal lop adı verilen dōrdüncü bir lop bulunabilir (23,35).

Istmus, trakeanın önünde 2. ve 3. trakea halkaları hizasındadır. Yan lobların arka iç yüzleri aşağıda trakea ve ösefagus, yukarıda krikoid kıkırdağın yan kısımları ile komşudur. Yan lobların arka dış yüzlerinde damar ve sinir paketleri bulunur. İstmus ve yan loblar önde hiyoid altı kaslar ile örtülüdür. Yan lobların alt uçları 6. trakea hizasına kadar iner. Yan lobların arka yüzünde iki fasya arasında paratiroid bezleri yer alır (2,35)

Ağırlığı ortalama 25 gr olup kadınlarda erkeklerden biraz daha ağırdır. Bezin ağırlığı yaş, cinsiyet, hormonal durum ve beslenme şekline bağlı olarak değişir. Her bir lobun ortalama uzunluğu 5 cm, transvers çapı 3 cm, anteroposterior çapı ise 2 cm'dir (2,35,36).

Tiroit bezinin kanlanması *a. carotis externa*'dan çıkan *a. thyroidea superior* ile *truncus thyrocervicalis*'in dalı *a. thyroidea inferior*'dan sağlanır. Venöz kan ise *v. thyroidea superior* ve *media* ile *v. jugularis eksterna*'ya, *v. thyroidea inferior* ile de *v. Brachiocephalica*'ya dökülür. Lenfatik dolaşımı *nodi lymphatici cervicales profundi inferiores*, *nodi lymphatici paratracheales*, *nodi lymphatici pretracheales* ve *nodi lymphatici parasternales*'e drene olur. Bezin sempatik sinir lifleri *ganglion cervicale superius, medius* ve *inferius*'dan gelir. Parasempatik sinir lifleri ise *n. vagus* ile organa ulaşır (35).

TİROİT BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroit bezi iç ve dış olmak üzere iki kapsülle sarılmıştır. Dış kapsül boyun orta fasyasının bir parçasıdır. İç kapsül bezin kendi kapsülü olup, doku içine ilerleyen uzantıları ile parankimi düzensiz şekil ve büyüklükte 20-40 kadar folükülden oluşan lobüllere ayırır. Bu bölümler gerçek loplar olmayıp, parankim arasında bol damar ve sinir bulunan gevşek bir bağ doku içerirler (37-40).

Parankim, yuvarlak, oval ya da poligonal şekilli, tek sıra epitel hücreleri ile döşeli, lümeninde kolloid bulunan, 0.02-0.5 mm arasında değişen çaplara sahip folüküllerden oluşur. Folükül epitelinin yapısı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Aktif olmayan tiroit bezinde epitelin yassı, hatta endotel görünümünde olmasına karşılık, normal fonksiyona sahip bezde epitel kübik yapıdadır, aktif bezde ise prizmatik yada kolumnar yapıda olabilir. Aynı bezdeki epitel hücreleri farklı görünümde olabilirler. İnterfolüküler stromada tek tek ya da küçük gruplar halinde ve folükül epitel hücreleri arasında parafolüküler hücreler (C-hücreleri) yer alır. Folüküllerdeki C-hücreleri hiçbir zaman folükül lümenine kadar ulaşmaz. Parafolüküler hücreler tiroit folükül hücrelerinden daha açık boyanmasına rağmen H-E preparatlarda folükül hücrelerinden ayırt edilemezler (39,40).

Ultrastrüktürel olarak folükül hücrelerinin apikal yüzlerinde mikrovilluslar izlenir ve sitoplazmalarında lipozomlar belirgindir. Endoplazmik retikulum ve küçük mitokondriolar da

mevcuttur. Nukleuslar yuvarlak ve homojen kromatinlidir. Folükül hücreleri interfolüküler dokudan 350-400 angstromluk bir bazal membran ile ayrılırlar. C-hücreleri sitoplazmalarında yer alan, membranla çevrili, nörosekretuar granüllerin varlığı ile folükül hücrelerinden ayrılabilir (41).

TİROİT BEZİ METABOLİZMASI

Tiroit, salgı ürünü büyük miktarlarda depolanan yegane endokrin organdır. Tiroit bezi tiroksin (T_4) ve tri-iyodotironin (T_3) hormonlarını üretir. Bu hormonların sentez ve salgılanması, hipofizden salgılanan tiroidi uyarıcı hormon (TSH) ve sekonder olarak da hipotalamus kaynaklı, hipofizi uyaran tirotropin serbestletici faktör (TRH) tarafından kontrol edilir (40).

Hormonların sentezi çeşitli aşamalardan geçerek meydana gelir. Bu sıraya göre:

1- Tiroglobülin sentezi; kısaca kaba endoplazmik retikulumda protein sentezi, endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde karbonhidrat eklenmesi ve oluşan veziküllerdeki tiroglobülin hücrenin apikal yüzeyinden folükül lümenine salınır,

2- Oluşan her tiroglobülin molekülü 140 tirozin amino asidi içerir. Bu amino asitler, tiroit hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır,

3- Enerji gerektiren aktif bir mekanizma ile iyodürler dolaşımdan folükül hücresine nakledilir,

4- Tiroit peroksidaz enzimi ile iyodürler organik formlara okside edilir ve daha sonra tiroglobülin molekülü golgi apareyinden serbestleşerek hücrenin apikal ucundan folükül içine salgılandığında, iyot derhal tiroglobülin molekülündeki tirozin kalıntıları ile bağlanıp mono ve di-iyodotirozinleri meydana getirirler,

5- Mono ve di-iyodotirozinlerin birbirleriyle bağlanması sonucu T_3 ve T_4 oluşur,

6- Kolloidde tiroglobülin molekülüne bağlı olarak depolanan T_3 ve T_4 folükül hücrelerine pinositoz yoluyla alınır,

7- Tiroglobülin hormon kompleksine sahip pinositik veziküllerin lizozomlarla birleşip hidrolize olmasıyla açığa çıkan T_3 ve T_4 kana verilir (40,42).

Bu hormonlar kanda, bir glikoprotein olan tiroksin bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin ile taşınırlar. Hormonların bu proteinlerden serbestleşmesi hedef dokularda olur. T_3 'ün T_4 'ten daha hızlı etkimesine ve daha potent olmasına karşın T_4 bu bileşiklerden en fazla bulunanı olup kanda dolaşan tiroit hormonlarının %90'ını oluşturur. Hormonların inaktivasyonu deiyodinizasyon ile olur. Tiroit hormonlarının başlıca etkisi bazal

metabolizma hızını arttırmaktır, ayrıca nükleer reseptörlere bağlanarak büyüme faktörleri ve hormonlarının üretimini de uyarırlar (40,42).

Tiroit bezinden salgılanan diğer bir hormon da bir polipeptid olan kalsitonindir. Bu hormon C-hücreleri tarafından üretilir. Paratiroit hormonunun fizyolojik antagonisti olarak, kalsitonin kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve böbreklerden kalsiyum ve fosfatın atılımını arttırarak kanda kalsiyum seviyesini düşürür (43).

İMMÜNOHİSTOKİMYA

İmmünohistokimyasal olarak kolloid ve folükül hücrelerinin sitoplazmaları tiroglobülin, T₃ ve T₄ antikoları ile, hücrelerin aktivitesine bağlı olarak farklı yoğunluklarda boyanırlar. Hurthle hücrelerinde ise daha düşük derecelerde pozitif reaksiyon izlenir. Bu antikolar arasında en değerlisi anti-tiroglobülinidir. Ayrıca “thyroid transcription factor 1”(TTF-1) folükül hücreleri ve bundan çıkan tümörlerde pozitif reaksiyon veren değerli bir belirleyicidir. Akciğer alveol epitelinde de değişen oranlarda TTF-1 ekspresyonu izlenmektedir (44).

Folükül epitel hücreleri, “low-molecular-weight keratin” (düşük moleküler ağırlıklı keratin-LMWK), epitelyal membran antijen (EMA) ve vimentin ile de pozitif boyanırlar. Folükül epitel hücrelerinin östrojen ve progesteron reseptörü içerdikleri söylenmektedir. Folüküllerin oturduğu bazal membran laminin ve tip IV kollajen ile boyanma gösterir (44).

Parafolüküler C hücreleri ise kalsitonin, katalcalcin, nöron-spesifik enolaz (NSE), kromogranin A ve B, sekretogranin II ve sinaptofizin ile pozitif reaksiyon gösterirler (44).

TİROİT TÜMÖRLERİ

Tiroit kanserleri tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve endokrin organlardan kaynaklanan tümörlerin de en sık olanıdır. Genellikle genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Yaklaşık olarak dünyada her yıl 122000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Endokrin sistem içinde malignitenin en sık görüldüğü organdır. Tiroit tümörlerinin çok büyük bir bölümü primer ve epitelyal kaynaklıdır. Epitelyal olanların da büyük bir oranı (%95) folükül epitelinden köken alır. Folükül epitelinden kaynaklanan malignitelerin prognozu çoğunlukla iyi olup 10 yıllık hayatta kalma oranı %90'dan fazladır. Tiroit bezinde primer lenfoma seyrek görülmektedir ve diğer epitelyal olmayan tümörler ise oldukça nadirdir (5,6,44).

Tiroit tümörlerinin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2004 yılında yayınlanan son sınıflama esas alınmış olup Tablo 1'de verilmiştir. Bu sınıflamaya göre tiroit tümörleri;1- karsinomlar, 2-adenom ve benzeri tümörler ve 3-diğer tümörler olmak

üzere üç alt grupta incelenmiştir (5). Tablo 2’de tiroidin primer majör malign tümörlerinin sıklık oranları görülmektedir (2).

Tablo 1. Tiroit tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (DSÖ 2004)(5)

<p>1. TİROİT KARSİNOMLARI Papiller karsinom Folüküler karsinom Az diferansiye (insüler) karsinom Andiferansiye (anoplastik) karsinom Skvamöz hücreli karsinom Mukoepidermoid karsinom Eozinofiller içeren sklerozing mukoepidermoid karsinom, Müsinöz karsinom Medüller karsinom Medüller-folüküler mikst tümör Fuziform hücreli tümör (timüs tipi diferansiye) Karsinom (timüs tipi diferansiye)</p> <p>2. TİROİT ADENOMU VE BENZERİ TÜMÖRLER Folüküler adenom Hyalinize trabeküler tümör</p> <p>3. DİĞER TİROİT TÜMÖRLERİ Teratom Primer lenfoma ve plazmasitom Ektopik timoma Anjiosarkom Düz kas tümörleri Periferel sinir kılıfı tümörleri Paraganglioma Soliter fibröz tümör Folüküler dendritik hücreli tümör Langerhans hücreli histiyositozis Sekonder tümörler</p>

Tiroit karsinomları genellikle genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir. Ortalama yaş papiller karsinom (PK)’larda 40-50, folüküler karsinom (FK) ve medüller karsinom (MK)’larda 50, az diferansiye karsinom (ADK) ve anoplastik karsinom (APK)’larda 60 tır. Tiroit karsinomları kadınlarda erkeklerden 3-4 kat daha sık izlenmektedir (5).

Tablo 2. Tiroidin primer majör malign tümörlerinin sıklık oranları (2)

TÜMÖR TİPİ	SIKLIK ORANI (%)
Papiller karsinom	70-80
Folüküler karsinom	10-20
Medüller karsinom	5-10
Az diferansiye karsinom	0,4-10
Anaplastik karsinom	2-10
Malign lenfoma	4-5

Folüküler Adenom

Folüküler adenom (FA)'lar folükül hücre diferansiyasyonu gösteren benign kapsüllü tümörler olup tiroidin en sık görülen neoplazmlarıdır. Genellikle tek nodül olarak bulunurlar. Karakteristik özellikleri; makroskopik ve mikroskopik olarak iyi gelişmiş bir kapsül varlığı, nodül içindeki yapının kendi içinde monoton olup çevre tiroit dokusundan farklı görünümde olması ve çevre tiroit dokusunda bası bulguları oluşturmasıdır. Boyutları genellikle 1-3 cm arasındadır ya da daha büyük çapta olabilmektedir(5).

Adenomlar tek veya birkaçını aynı anda bulunduran folüküllerin boyutuna göre 3 farklı morfolojik tipe izlenmelerine karşın bunların prognostik bir değeri yoktur.

Bunlar; a-Normofolüküler (basit) tip

b-Makrofolüküler (kolloidal) tip

c-Mikrofolüküler (fetal) tip olarak sınıflanmaktadır (2).

Folüküler adenomlarda mitoz seyrek veya hiç görülmez. Büyük boyutlu adenomlarda hemoraji, ödem, fibrozis, hiyalinizasyon, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon, kırık ve kemik metaplazisi gibi sekonder dejeneratif değişiklikler görülebilir (5).

Folüküler adenomun birçok histolojik varyantı tanımlanmıştır (5). Bunlar:

1-Onkositik adenom

2-Papiller hiperplazi gösteren folüküler adenom

3-Fetal adenom

4-Taşlı yüzük hücreli folüküler adenom

5-Müsinöz folüküler adenom

6-Lipoadenom

7-Berrak hücreli folüküler adenom

8-Toksik (hiperfonksiyone) adenom

9-Atipik adenom

10-Bizar nukleuslu folüküler adenom

Folüküler adenomların ayırıcı tanısı; nodüler hiperplazideki dominant nodül, minimal invaziv folüküler karsinom ve papiller karsinom folüküler varyant ile yapılmalıdır.

Standart tedavi şekli nodülün cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

İmmünohistokimyasal olarak folüküler adenomlarda sitokeratinler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif reaksiyon görülürken, CK19, kalsitonin ve nöroendokrin belirleyiciler ile boyanma izlenmez (5).

Hyalinize Trabeküler Tümör

Hyalinize trabeküler adenom, paraganglioma benzeri adenom, yaygın sitoplazmik mikrofilament birikimi ile birlikte hyalinize hücreli tümör, hyalinize trabeküler adenom benzeri lezyon, papiller karsinom hyalinize trabeküler varyant olarak da isimlendirilmektedir (5).

Hyalinize trabeküler adenomlar folükül epitelinden kaynaklanan nadir görülen tümörler olup belirgin stromal hyalinizasyon ve trabeküler düzenlenme gösterirler. Genellikle çapları 2,5 cm altında olup iyi sınırlı veya kapsüllüdürler. İmmünohistokimyasal olarak tiroglobülin ve TTF-1 pozitif, kalsitonin negatiftir. Yapılan çalışmalarda CK19 ve HMWK ile tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (5).

Papiller Karsinom

Papiller karsinom Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin %1'inden azını ve kanser ölümlerinin de %2'sini oluşturmaktadır. Tiroit malign tümörlerinin en sık görülenidir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. En sık 20-50 yaşlar arasında görülür. On beş yaş altında nadir görüldüğü halde çocukluk çağı tiroit malignitelerinin %90'ından fazlasını oluştururlar. Prognozu çok iyidir Yirmi yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir. Tümör yayılımı lenfatik yolla olur. Venöz invazyon seyrek (%5-7) olup, boyun dışı metastaz oldukça nadirdir (5,41,44,45).

Etiyolojik faktörler: Etiyolojik faktörler iyi tespit edilememiştir ancak çevresel, genetik ve hormonal faktörler suçlanmaktadır (5,44,45)

İyot eksikliği; Avrupa'da diyeteye iyot eklenmesi, tiroit papiller ve folüküler karsinom insidansını düşürmüştür, ancak bu uygulama FK'nin etiyojisinde daha etkili olmuştur (5,44,45).

Eksternal radyasyon ile PK arasında sıkı bir ilişki vardır. Radyasyon alımı ile tümör gelişimi arasında ortalama olarak 20 yıl vardır (5,44,45).

Otoimmün hastalıklar, özellikle Graves hastalığı olanlarda PK insidansının normalden yüksek olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (5,45,46).

Hormonal ve üreme ile ilgili faktörlerin PK gelişimi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalar özellikle kadınlarda değişik hormonal faktörlerin PK gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Bunlar yüksek doğurganlık, ilk doğumun ileri yaşta olması, fertilitate ve doğum kontrol hapı kullanımınıdır (5,41,45).

Familial Adenomatözis Koli ve Cowden Sendromu gibi genetik geçişli sendromların PK oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (2,5,41).

Makroskopik özellikler: Papiller karsinomun makroskopik görünümü oldukça değişkendir. Tipik PK'nin boyutu genellikle 1-3 cm arasında olup bazen oldukça büyük çapta da olabilmektedir. Genellikle kapsülsüz, sarımsı-beyaz renkte, sert, yuvarlakça ve düzensiz sınırlıdır. Nadiren kapsüllü olup (papiller karsinom folüküler varyant) adenoma çok benzeyebilir; renk beyaz olmayıp sarımsı-pembe, açık kahve özellik gösterir. Bu özellik makroskopik inceleme sırasında "benign lezyon" şeklinde yorum yapılmasına neden olur. Bazen kistik alan içerebildiği gibi nadir olarak tamamen kistik yapıda da olabilir (2,41,47).

Mikroskopik özellikler: Mikroskopik olarak PK tanısı, bazı yapısal özelliklerin ve karakteristik nükleer değişikliklerin birlikte ya da ayrı ayrı saptanması ile konur. Papiller karsinomda dikkati çeken en önemli özellik gerçek papiller yapıların olmasıdır. Bu papiller yapılar fibrovasküler bir stroma etrafına dizilmiş tek ya da birkaç sıralı epitel hücrelerinden meydana gelirler. Bunların, folüküler adenom ve nodüler hiperplazide görülen psödöpapiller yapılardan ayırt edilmesi gerekir ki, bunlarda gerçek fibrovasküler bir sap hiç izlenmez ve küçük folüküller içeren ödemli veya miksomatöz bir stroma vardır. Ayrıca PK'de görülen nükleus özellikleri de mevcut değildir ve papiller yapıyı oluşturan hücreler tek sıralı olup nükleuslar bazalde yerleşim gösterirler. Papiller yapılar bu karsinomun karakteristiği olsa da değişik oranlarda folüküler, solid veya trabeküler alanlara da rastlanır (5,45).

Papiller karsinomda tümör hücrelerinin nükleus özellikleri en önemli tanı kriteridir. Tümöral hücrelerin nükleusu genellikle normal folükül hücre nükleusundan büyük ve daha ovaldir. Nükleus membranı biraz düzensiz ve kalın olup kromatini görülmeyecek kadar azdır. Çekirdekler bazı yerlerde birbirlerinin üzerinde yığın oluşturmaktadır. Nükleolus nadiren nükleus ortasında görülebilir de, daha sık olarak nükleer membrana yapışık bir kabarıklık

olarak izlenir. “Şeffaf nukleus”, “buzlu cam manzarası gösteren nukleus”, “boş nukleus”, “Orphan Annie nukleus” gibi çeşitli isimlerle tanımlanan bu özel nukleer görüntü, fiksasyonu ne olursa olsun parafine gömülü materyallerde dikkati çekerken, frozen kesitlerde ve sitolojik materyallerde daha az belirgindir ya da hiç izlenmez. Bu görünüm PK'nin karakteristiği olmakla birlikte Hashimoto tiroiditinde de izlenebilmektedir. PK nukleusunda dikkati çeken diğer bir özellik sitoplazmik invajinasyonları temsil eden ve nukleus içinde asidofilik yapılar olarak izlenen nukleer psödöinklüzyonlardır. Diğer bir özellik nukleer çentik tanımlanan, nukleusun uzun eksenine uzanım gösteren hücre membranının katlantısıdır. Şeffaf nukleus tüm PK'lerin %80'inde, intranukleer psödöinklüzyonlar %80-85'inde, nukleer çentik ise vakaların tümünde izlenmektedir (2,5,47).

Papiller karsinomların diğer bir özelliği vakaların yarısında görülen psammom cisimciğidir. Bunların papilla uçlarının infarksiyonu ve ölen hücreler üzerine kalsiyum çökmesi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Psammom cisimcikleri tiroidin tümöral ve non-tümöral lezyonlarında görülen distrofik kalsifikasyondan ayrılmalıdır. Psammom cisimcikleri her zaman papillaların korunda ya da tümör stromasında yer alır, hiçbir zaman folikül lümenlerinde görülmez. Psammom cisimleri PK'lerin %40-50'sinde görülmektedir (5,41).

Papiller karsinom olgularında değişen oranlarda birden fazla tümör odağına rastlanmaktadır. Olgularda %15-45 oranında skuamöz diferansiyasyon odaklarına rastlanır. PK'lerde tümör stromasında ve tümör komşuluğunda sık lenfositik infiltrasyon izlenir. PK'ler tiroit maligniteleri içinde en düşük mitotik indekse sahip tümörlerdir (5,41).

Papiller karsinomlar genellikle lenfatik yolla metastaz yaparlar. Bazen tümör lenf bezi metastazının saptanmasından sonra tespit edilir. Büyük bir seride tanı anında; olguların %67'sinde tümör sadece tiroit bezinde, %13'ünde tiroit bezi ve lenf bezinde, %20'sinde ise sadece lenf bezinde izlenmiştir (48).

Papiller karsinom tiroit tümörlerinin en yavaş seyirli olanıdır. Prognoz büyük oranda tümörün tiroit dışına yayılımı ile ilişkilidir. Erkek cinsiyet, 45 yaş üzeri, 3 cm den büyük boyut, diffüz sklerozan ve yüksek kolumnar hücreli varyant gibi özellikler prognozu kötüleştirir. Ayrıca tümörde nekroz varlığı, yüksek mitoz oranı, vasküler invazyon ve belirgin nukleer atipi de kötü prognoz göstergeleridir (5,41).

İmmünohistokimyasal incelemede PK'ler sitokeratinler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif reaksiyon verirken sinaptofizin ve kromogranin ile reaksiyon izlenmez. Papiller karsinom tanısını doğrulamak için bazı immünohistokimyasal belirleyiciler önerilmektedir. Bunlar S-100, HLA-DR, ER, HMWK, CK-19, RET, GAL-3 ve HBME-1'dir. GAL-3 ve

HBME-1 PK'lerin büyük bir kısmında eksprese olmasına rağmen bu tümör için spesifik olmadığı belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda CK-19 PK tanısında kapsamlı olarak kullanılmakla birlikte, kronik lenfositik tiroiditler ve aspirasyon biyopsi bölgelerindeki reaktif alanlarda da daha az oranda pozitiflik görülebilmektedir (5,45).

Histopatolojik varyantlar: a) Folüküler varyant: Tamamen ya da tama yakın bölümü folüküler yapıdan oluşur. Tanı klasik PK'nin nükleer ve sitolojik özelliklerinin görülmesi ile konur. Bu tümörlerin dörtte üçü kapsüllüdür. Kapsüllü tiplerde lenf bezi metastazı görülmekle birlikte uzak metastaz hemen hemen hiç yoktur. İlginç olarak bu tümörün metastazı iyi gelişmiş papiller patern yapmaktadır. Prognozu klasik PK ile aynı olmakla birlikte boyun bölgesi dışı metastaz ve kan damarı metastazı yönünden daha fazla risk taşımaktadır (49,50).

b) Makrofolüküler varyant: PK'lerin en nadir görülen varyantıdır. Makrofolüküler alanın %50 den fazla olması gerekir. Çoğunluğu kapsüllüdür ve genellikle hiperplastik nodül veya makrofolüküler adenom ile karışır. Bazı folükülleri döşeyen epitel hücreleri hiperkromatik nükleuslu olup bazı alanlarda papiller karsinomum klasik nükleer özelliklerini gösterir. Folükül lümenlerindeki kolloidde genellikle dişli tarak görünümü mevcuttur. Lenf bezi metastazı nadir görülmekle birlikte metastazları yine makrofolüküler tiptedir (5,45).

c) Onkositik (oksifilik) varyant: Bu tip hurthle hücrelerinden oluşmakta olup nükleusları klasik PK özelliğindedir. Papiller, folüküler ya da Wartin tümör benzeri görünümde olabilir. Kapsüllü veya infiltratif karakterdedir. Genellikle iyi prognoza sahiptir (45,51).

d) Berrak hücreli varyant: Papiller ya da folüküler yapılar oluşturan berrak hücrelerin baskın olduğu tiptir. Bazı tümörlerde onkositik alanlar izlenebilir. Klasik PK'nin hücresel özelliklerini gösterir. Bazen hücre içi veya hücre dışı alcian-blue ile pozitif reaksiyon veren materyal içerebilir. Metastazlarının tanısı problemlidir (5).

e) Diffüz sklerozan varyant: Seyrek görülen bir varyanttır, yaklaşık olarak tüm PK'lerin %3'ünü oluşturur. Genellikle gençlerde görülmekte olup bir veya her iki lopta diffüz yayılım gösteren, yoğun dezmoplazi, bol psammom cisimciği, geniş solid alanlar ve skuamöz metaplazi odakları içeren, yoğun lenfositik infiltrasyon ve yaygın lenfatik tutulum ile karakterize bir tümördür. Tümör dışı tiroitte lenfositik tiroidit sık görülür. Klinik olarak Hashimoto tiroiditi ile karışır. Lenf bezi metastazı hemen her zaman mevcuttur. Akciğer tutulumu sıktır. Multipl beyin metastazı görülebilir. Hayatta kalım süresi klasik PK'lerden daha düşüktür (5,52-54).

f) Yüksek silindirik hücreli (tall cell) varyant: Hawk ve Hazard tarafından tanımlandığı bildirilmektedir (41). Genellikle yaşlı erkeklerde görülen büyük çaplı (>6 cm) tümörlerdir. Tiroit dışı yayılım, mitoz oranı ve vasküler invazyon sıklığı klasik papiller karsinomdan daha yüksektir. Tümör hücre yüksekliği sitoplazma genişliğinin iki katı kadardır ve sitoplazma eozinofilik olup çekirdekler bazalde yer alır. Nükleuslar klasik PK'nin nükleer özelliklerini gösterir ve genellikle papiller yapılar oluşturur. Prognozu klasik PK'lerden kötüdür. Tanı için yüksek silindirik hücrelerin %50'den fazla olması gerekmektedir (2,5,55).

g) Silindirik hücreli (columnar cell) varyant: Bu varyant papiller organizasyon gösterir. Tümör hücreleri berrakça, uzun, silindirik sitoplazmalıdır ve çekirdek polaritesi çok bozuktur, bu nedenle psödöstratifiye görüntü verirler. Bu tümörlerde hiperkromatik nükleus baskın olup fokal alanlarda PK'nin nükleer ve sitolojik özellikleri izlenir. Mitoz sıktır, tiroit dışı yayılım ve uzak metastaz yaygındır. Kötü prognoza sahiptir. Bazı otörler bu tümörün PK grubu içinde yer almaması gerektiğine inanmaktadırlar (5,21,41,55,56).

h) Solid varyant: Bu tümörler PK'nin nükleer özelliklerini gösteren geniş alanda solid tabakalardan oluşur. Vasküler invazyon ve tiroit dışı yayılım karakteristiktir. Çocuklarda daha sıktır. Eğer solid alanlarda nükleer pleomorfizm ve nekroz mevcut ise APK grubuna dahil edilmelidir (5).

i) Kribriform karsinom: Bu tip kribriform büyüme paternine sahip olup papiller, solid, spindle ve morular alanları da içerir (5,44).

j) Nodüler fasitis tipinde stromalı papiller karsinom: Bu tipte tümörün yoğun stromal reaksiyonundan dolayı neoplastik epitelyal komponent gizlenmekte ve fark edilememektedir (5,44).

k) Fokal insüler komponent içeren papiller karsinom: PK'lerin küçük bir bölümünde fokal insüler komponent ve solid trabeküler büyüme paterni görülebilir. Fokal insüler paternin klinik önemi bilinmemektedir (5).

l) Papiller karsinom ile birlikte skuamöz hücreli veya mukoeypidermoid karsinom: Bu kombine tip skuamöz metaplazi alanları içeren PK ile karıştırılmamalıdır (5,45).

m) Kombine papiller ve medüller karsinom: Kombine tiroit karsinomunun bu formunda PK genellikle minör komponenti oluşturur (5,45).

n) Papiller mikrokarsinom: Okült PK, okült sklerozan karsinom, küçük PK ve kapsülsüz sklerozan karsinom terimleri de kullanılmaktadır. PK'lerin en sık görülen formu olup 1cm ve daha küçük boyutta olanları içerir. Sınırı düzgün ya da düzensizdir. Mikroskopik yapı saf papiller ya da papiller ve folüküler paternleri içerebilir. Çekirdek tipik PK çekirdek

özelliklerini taşımaktadır. Bu tip, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Prognozu genellikle çok iyidir (5,47).

Folüküler Karsinom

Folüküler karsinom tüm tiroit karsinomlarının %10-15'ini oluşturur. Kadınlarda daha sık olup papiller karsinomdan bir dekat daha geç görülür. Onkositik FK'ler klasik FK'lerden 10 yıl daha da geç görülürler. PK'lerden farklı olarak çocuklarda oldukça nadirdir (2,5).

Folüküler karsinomlar histolojik olarak kendi arasında invazyon derecesine göre; minimal invazyonlu ve belirgin invazyonlu olarak iki tipe ayrılmaktadır (5).

Makroskopik özellikler: Genellikle kapsüllü, oval-yuvarlak şekilli, solid, gri beyazdan kahverengiye kadar değişen renklerde, genellikle 1 cm den büyük tümörlerdir. Minimal invazyon gösteren FK'ler genellikle kapsüllüdür, makroskopik olarak folüküler adenomdan ayrılamamakla beraber FK'nin kapsülü daha kalın ve irregülerdir. Belirgin invazyon gösteren FK'ler genellikle kapsülsüz olup kapsül bulunanlarda makroskopik olarak yaygın kapsül tutulumu izlenmektedir (5,45).

Mikroskopik özellikler: İyi diferansiye folükül yapılarından solid ve trabeküler yapılara kadar değişen herhangi bir görünümde olabilir. Sitoplazmalarında fokal ya da yaygın berrak hücre değişimi görülebilir. Ayrıca kanama, nekroz ve kistik dejenere alanlar izlenebilir (5,41).

Folüküler karsinom etiyojisinde iyot eksikliği bilinen önemli bir faktördür. Yapılan çalışmalarda iyot eksikliği olan bölgelerde diyetle iyot eklendiğinde FK insidansının azaldığı bildirilmektedir (5,45).

Folüküler tümörlerin histopatolojik değerlendirmesindeki en büyük güçlük, folüküler adenom ile minimal invazyonlu FK'lerin ayırıcı tanısında yaşanmaktadır. Makroskopik olarak adenomdan farksız olup malignite tanısı ancak mikroskopik incelemede kapsül ya da vasküler invazyonun görülmesi ile konur (5,47).

Kapsül invazyonu, ince iğne aspirasyonunun yapıldığı yerin dışında bir yerde tümörün kapsülü tümüyle geçip, komşu tiroit dokusu içine infiltrasyonunun görülmesi ile tanınır. İnvazyon denilebilmesi için komşu tiroit ile infiltre tümör hücreleri arasında kapsül bulunmamalıdır (5,6).

Damar invazyonu ise tümör kapsülü içinde veya tümör kitlesi dışındaki damar lümenlerinde üzeri endotelle döşeli ya da trombus ile karışık tümör hücrelerinin görülmesi ile tanınır (5,6,47).

Folüküler karsinomlar sıklıkla kan yolu ile metastaz yaparlar. Metastaz en sık olarak akciğer ve kemik dokularına olmaktadır. Metastazlar belirgin invaziv FK'lerde, minimal invaziv FK'lere göre daha sık görülür. FK'ler kötü prognoza sahip olup kötü prognoz kriterleri; metastaz varlığı, 45 yaş üstü, tiroit dışı yayılım ve 4 cm den büyük tümör boyutudur. Onkositik FK'lerin tekrarlama oranları ve lokal invazyon göstermeleri klasik FK'lerden daha yüksektir. Bu agresif seyirlerinden dolayı prognozları daha kötüdür (5,56).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri tiroglobülin, TTF-1 ve LMWK ile pozitif reaksiyon gösterirler. Bazı FK'lerde fokal CK19 immünreaktivitesi izlenmektedir. GAL-3, HBME-1 ve CD44v6 ile de pozitif reaksiyon saptandığı rapor edilmiştir. FK'ler; E-cadherin ve beta-catenin ile normal tiroit, benign folüküler lezyonlar ve folüküler varyant papiller karsinomlarda olduğu gibi membranöz tipte immünreaktivite gösterirler (5).

Histopatolojik varyantlar: a) Onkositik varyant: Onkositik hücreler folükül hücrelerinden kaynaklanan iri, belirgin hücre sınırları olan, geniş granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollü, iri nükleuslu hücrelerdir. Ultrastrüktürel çalışmalarda sitoplazmik granülariteye, artmış ve irileşmiş mitokondriler sebep olmaktadır. Hurthle hücreleri tiroidin herhangi bir hastalığına spesifik olmayıp, nodüler guatr, nonspesifik lenfositik tiroidit, uzun süreli hipertiroidizm, Hashimoto tiroiditi, soliter nodül ve neoplazileri gibi birçok lezyonda görülebilmektedirler (41).

Hurthle hücresi %75 ten fazla olan tümörler bu kategoride değerlendirilmektedir. Aynı zamanda oksifilik veya hurthle hücreli karsinom da denilmektedir. Tüm tiroit malignitelerinin %3-4'ünü oluşturur. Median yaş 61 olup erkek/kadın oranı 6,5/3,5'tir. Etiyolojisi klasik FK'den farklı değildir (5,44,45). Bazı otörler bu tümörleri. morfolojik yapılarının ve doğal seyirlerinin FK'lerden farklı olması nedeniyle ayrı bir grup olarak ele almışlardır (44,57).

Makroskopik olarak genellikle kapsüllü, solid ve sarımsı kahve renkte izlenirler. Mikroskopik olarak folüküler, solid / trabeküler veya papiller paternde olabilirler.

Malignite kriterleri FK'ler ile aynıdır. Nükleusları pleomorfik ve hiperkromatik olup genellikle eozinofilik nükleol içerirler. Folüküllerdeki kolloid bazofilik olup psammom cisimleri ile karıştırılabilir (5,57).

b) Berrak hücreli varyant: Baskın olarak glikojen, müsin, lipid veya dilate mitokondri içeren berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan FK'lerdir (5,45).

Medüller Karsinom

Medüller karsinom tiroit C hücrelerinden (parafolüküler) köken alır ve tüm tiroit karsinomlarının % 5-10'unu oluştururlar (5,41).

Medüller karsinomların % 80'i sporadik, % 20'si ailesel geçiş gösterir. Ailesel olanlar Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu Tip II a ve II b ile birlikte görülürler. Sporadik olanlarda yaş ortalaması 50 dir ve kadınlarda daha sıktır. Ailesel olanlarda yaş ortalaması 20 olup cinsiyet ayrımı göstermez ve otozomal dominant geçiş gösterir (41,58).

Makroskopik özellikler: Tümör solid, sert, genellikle kapsülsüz ve oldukça iyi sınırlıdır. Kesit yüzü gri-sarı renktedir. Genellikle 1 cm. den büyüktür, 1 cm'den küçük olanlara medüller mikrokarsinom denilmektedir (5,44,45).

Mikroskopik özellikler: Tipik medüller karsinom, tabaka, ada veya trabeküler yapılar oluşturan oval-yuvarlak, poligonal şekilli, granüler amfofilik sitoplazmalı, orta büyüklükte nukleusa sahip hücrelerin, yüksek vaskülarizasyon gösteren hiyalinize kollajen bir stroma içinde dağılımından oluşmaktadır. Stromada amiloid birikimi genellikle izlenir. Sporadik olanlar bir lopta ve tek odak halinde, ailesel olanlar ise bir veya her iki lopta ve multipl olarak görülürler (5,41).

Medüller karsinomun çok sayıda histolojik varyantı mevcuttur (5). Bunlar:

- Papiller veya psödöpapiller varyant
- Glandüler (tübüler veya folüküler) varyant
- Dev hücreli varyant
- İğsi hücreli varyant
- Küçük hücreli ve nöroblastom benzeri varyant
- Paraganglioma benzeri varyant
- Onkositik varyant
- Berrak hücreli varyant
- Anjiosarkom benzeri varyant
- Skvamöz hücreli varyant
- Melanin pigmentli varyant
- Amphicrine varyant.

Medüller karsinomların prognozu farklılık gösterir. Multipl Endokrin Neoplazi Iİb ile birlikte olanlar agresif seyirlidir. Prognozda yaş, cinsiyet, tümör paterni, amiloid varlığı, pleomorfizm, nekroz ve mitoz oranı belirleyici faktörlerdir. Sıklıkla lenfatik ve uzak metastaz yaparlar (2,5,41,45).

İmmünohistokimyasal incelemede medüller karsinomlar kalsitonin, keratin, TTF-1, NSE, kromogranin, sinaptofizin ve LMWK ile pozitif reaksiyon verirler. Tiroglobülin ile negatif boyanırlar (5,59).

Az Diferansiye Karsinom

Az diferansiye folüküler karsinom, FK'nin solid tipi, az diferansiye PK, grade III PK, trabeküler karsinom, insular karsinom, primordial hücre komponentli ADK olarak da isimlendirilmektedirler (5,45).

Folükül epitelinden köken alan bu tümörün prognozu tiroidin iyi diferansiye karsinomları ile anaplastik karsinomları arasında yer almaktadır. Etiyolojileri bilinmemekte olup genellikle önceden var olan PK veya FK'lerden köken alırlar. Nadiren de primer olarak oluşurlar (5,41).

Makroskopik özellikler: Büyük çaplı, gri-beyaz renkte, geniş nekroz alanları içeren infiltratif görünümde tümörlerdir. Genellikle boyutları 3 cm'den büyüktür (5).

Mikroskopik özellikler: İnsüler, trabeküler ve solid olmak üzere üç farklı büyüme paterni gösterirler. Tanı bu paternler ile birlikte infiltratif büyüme paterni, nekroz ve belirgin vasküler invazyonun görülmesi ile konulur. Nükleuslar genellikle küçük, üniform, yuvarlak olup veziküler veya hiperkromatiktir. Kötü diferansiye karsinomlar papiller ya da folüküler yapılar içerebilirler. Bazılarında fokal olarak anaplastik karsinoma benzeyen nükleer pleomorfizm izlenmekte birlikte bunun önemi hala bilinmemektedir (5)

İmmünohistokimyasal olarak ADK'ler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif, kalsitonin ile negatiftirler. Normal tiroit dokusu ve iyi diferansiye tiroit karsinomlarında E-cadherin ile görülen membranöz boyanma bunlarda izlenmez (5,41).

Anaplastik (İndiferansiye) Karsinom

İğsi ve dev hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, pleomorfik karsinom, dediferansiye karsinom, metaplastik karsinom ve karsinosarkom olarak da isimlendirilmektedir (5).

Tiroit epitelinden kaynaklanan yüksek *grade*'li bir karsinom olup kötü prognoza sahiptir. Tanıdan sonra 6 aydan kısa yaşam süresine sahiptir. Genellikle yaşlı kadınlarda görülmekte (7-8. dekat) ve çok süratli gidiş göstermektedirler. Tanı aldıklarında genellikle çevre tiroit dokularına yayılmış ve lenf bezi metastazı yapmıştır (5,41,44).

Makroskopik özellikler: Tümör makroskopik olarak sert, gri renkli, sınırları net olmayan, yaygın hemoraji ve nekroz alanları içeren tipik kanser yapısındadır.

Mikroskopik özellikler: Anaplastik karsinomlar, epiteloid, iğsi ve dev hücrelerin farklı oranlardaki karışımından oluşur. İğsi hücreler ince veya dolgun olup dev hücreler ise tek veya çok nükleuslu olabilirler. Epiteloid alanlarda skuamöz diferansiyasyon izlenebilir. Mitoz oranı sık ve nekroz yaygındır. Bazı tümörlerde osseöz ve kondromatoid metaplazilerin yanısıra sarkomatoid diferansiyasyon da izlenebilir (5,60,61).

İmmünohistokimyasal incelemede APK'ler tiroglobülin ile genellikle negatif reaksiyon verirken, keratin ile %80, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile %30-50 oranında pozitiflik göstermektedir. TTF-1 ile nadiren pozitif reaksiyon görülür (5).

Başlıca özellikleri yukarıda özetlenen bu epitelyal tümörler tiroit tümörleri içinde en sık rastlanan grubu oluştururlar. Tablo 1' de başlıklar halinde gösterilmiş olan ve bu çalışmanın kapsamı dışında kalan diğer non-epitelyal tiroit tümörleri hakkında genel bilgi verilmemiştir.

SİTOKERATİNLER

Sitokeratin filamentleri epitelyal hücrelerin iskeletini oluşturan ara filamentlerdir. Epitelyal dokularda hücrelerin şekil ve bütünlüğünün desteklenmesine katkıda bulunurlar. Son veriler CK'lerin sinyal iletiminde rol aldıklarını ve hücrelerin göçünde hücrelerin şekil ve hareketine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir. Hücre sitoplazmalarında bulunurlar. İnsan epiteli 20 farklı tipte CK içerir. Bunlar da moleküler ağırlık ve izoelektrik PH değerlerine göre iki gruba ayrılırlar (62):

-Tip I : PH 'ları asidik olup CK 9-20'yi içerirler

-Tip II : PH'ları nötral veya bazik olup CK 1-8'i içerirler.

Epitelyal hücrelerde Tip I ile Tip II CK'ler genellikle karışık olarak eksprese edilirler Ayrıca CK'ler molekül ağırlıklarına göre de yüksek ve düşük olmak üzere iki grupta incelenirler:

-Düşük molekül ağırlıklı CK'ler : 7,8,17,18,19,20

-Yüksek molekül ağırlıklı CK'ler: 1,2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16

Basitleştirilerek söylenirse düşük molekül ağırlıklı CK'ler tipik olarak basit ve glandüler epitelde yüksek molekül ağırlıklı CK'ler ise stratifiye epitel hücrelerinde bulunurlar. (21, 23,62,63) Sitokeratinlerin moleküler ağırlıkları ve izoelektrik PH değerlerine göre gruplandırılmaları Tablo 3 de özetlenmiştir .

Tablo 3. Sitokeratinlerin moleküler ağırlık ve izoelektrik PH değerlerine göre tipleri(62)

	TİP I (asidik PH)	TİP II (nötral veya bazik PH)
Düşük Molekül Ağırlıklı	7,8	17,18,19,20
Yüksek Molekül Ağırlıklı	1,2,3,4,5,6	9,10,11,12,13,14,15,16

CK-19'un molekül ağırlığı 40 kD olup düşük molekül ağırlıklı keratinler grubunda yer almaktadır. Meme, akciğer ve prostat gibi glandüler epitel hücrelerinde bulunurlar. Karaciğerde olduğu gibi bazı epitel hücrelerinde yoktur. Böbrek ve tiroit folükül epitel hücrelerinde ise fokal olarak saptanırlar. Bazı yayınlarda CK-19'un meme, akciğer, kolorektal ve bazı tiroit karsinom tiplerinde eksprese edildiği belirtilmektedir (4,9,10,12,16,18,19,21 ,24a,29,62,63)

GALEKTİN-3

Beta-galaktozid bağlayan proteinlerin 31 kD ağırlıktaki bir üyesi olan galektin-3, intraselüler glikoproteinler, ekstraselüler matriks proteinleri ve hücre yüzey moleküllerinin birbiri ile etkileşime girdikleri, intraselüler ve ekstraselüler lektinlerdir (4,33,20).

Galektin-3 yaygın olarak epitelyal ve immün hücrelerde bulunur, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini sağlar. Sitoplazmada, hücre membranında ve ekstraselüler ortamda lokalizedirler (4,17,64,65).

Galektin-3, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, metastaz, hücre siklus regülasyonu, adezyon, diferansiyasyon, anjiogenezis ve apoptoz gibi çeşitli fenomenleri düzenler (11,17,64,66,67).

Neoplastik hücrelerde GAL-3 ekspresyonu ve tümör progresyonu arasındaki korelasyon tümör tiplerine göre farklılık göstermektedir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma, tiroit ve gastrik karsinomlarında GAL-3 ile pozitif korelasyon görülürken meme, over ve prostat karsinomlarında negatif korelasyon izlenmektedir (64,67).

HBME-1

HBME-1'in ilk olarak Battifora tarafından gösterildiği bildirilmektedir. Mezotel hücrelerinin mikrovilluslarındaki membran antijeni olup hedef antijeni henüz tespit edilememiştir. Genellikle mezotelyomalarda pozitif olmakla birlikte bazı adenokarsinomlarda da saptanmaktadır. Antikor pozitifliği hücre sitoplazma ve membranında bulunur (44).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı rapor arşivinden 1983-2005 yılları arasındaki tiroit bezine ait karsinomlar tarandı. Buna göre toplam 152 tiroit karsinom olgusu izlendi. Bunların tiplere göre dağılımı; 110 (%72.5)'u papiller karsinom, 21 (%13.8)'i folüküler karsinom, 14 (%9.2)'ü medüller karsinom, 2 (%1.3)'si az diferansiye karsinom, 5 (%3.2)'i anaplastik karsinom idi. Bu olgular arasından istatistiksel sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için önerilen en az sayılar dikkate alınarak 37 (%37.3)'si papiller, 14 (%14.1)'u folüküler, 12 (%12.1)'si medüller, 2 (%2)'si az diferansiye, 5 (%5.1)'i de anaplastik karsinom olmak üzere toplam 70 vaka çalışma grubuna alındı. Folüküler karsinom grubunda vaka sayımızın az olması nedeniyle 5 (%5.1) vaka Alman Hastanesi Patoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Feriha Öz 'ün izni ile çalışmaya ilave edildi. Ayrıca çalışmaya kontrol amaçlı kıyaslama için 2003-05 tarihleri arasından rasgele seçilmiş 24 (%24.3) folüküler adenom vakası eklendi. Böylece toplam vaka sayımız 99 oldu. 1983-2005 yılları arasındaki tiroit karsinomlarının dağılımı Tablo 4'de, bu vakalar arasından çalışmaya dahil edilen vakaların dağılımı ise Tablo 5'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan 99 olgunun hematoksilen + eozin kesitleri retrospektif olarak 2004 DSÖ Tiroit Tümörleri Histolojik Klasifikasyonu'na (5) göre yeniden değerlendirildi. Olgularımızda tanı değişikliği olmadı, ancak önceki sınıflamaya göre (2) hurthle hücreli adenom ve karsinom olarak tanı almış olgular, yeni sınıflamaya göre folüküler adenom ve karsinom gruplarına dahil edildi. Ayrıca olgular yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, operasyon şekli, tümör çapı, histolojik grade, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf bezi metastazı açısından patoloji raporları ve arşivdeki H-E kesitleri yeniden incelenerek değerlendirildi.

Tablo 4. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi 1983-2005 yılları arasındaki tiroit karsinom vakalarının histolojik tiplere göre dağılımı

TANI	VAKA SAYISI	%
Papiller karsinom	110	72.5
Klasik varyant	71	64.5
Folüküler varyant	16	14.5
Okult varyant	21	19.2
Diğer varyantlar	2	1.8
Folüküler Karsinom	21	13.8
Belirgin invaziv varyant	3	14
Minimal invaziv varyant	14	67
Onkositik varyant	4	19
Medüller Karsinom	14	9.2
İnsüler Karsinom	2	1.3
Anaplastik Karsinom	5	3.2
TOPLAM	152	100.0

Her olguda, tümörü en iyi yansıtan bir kesite ait parafin bloktan immünohistokimyasal inceleme için 4µm kalınlığında seri kesitler alındı. Seçilen kesitte, eğer mümkünse, immünohistokimyasal belirleyiciler için pozitif ve/veya negatif kontrol oluşturacak normal tiroit dokusu bulunmasına dikkat edildi. Tüm olgularda immünohistokimyasal olarak Avidin-Biotin Peroksidaz yöntemi kullanılarak CK-19, HMWK, GAL-3, HBME-1 ekspresyonları araştırıldı.

Tablo 5. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi 1983-2005 yılları arasındaki tiroit tümörleri arasından çalışma için seçilen vakalar.

TANI	VAKA SAYISI	%
Papiller karsinom	37	37.37
Klasik varyant	13	35.1
Folüküler varyant	14	37.8
Okult varyant	8*	21.6
Diğer varyantlar	2	5.5
Folüküler Karsinom	19†	19.19
Belirgin invaziv varyant	4	21.1
Minimal invaziv varyant	11*	57.8
Onkositik varyant	4	21.1
Medüller Karsinom	12	12.12
İnsüler Karsinom	2	2.02
Anaplastik Karsinom	5	5.05
Toplam Karsinom Vakası	75	75.75
Folüküler Adenom	24‡	24.25
TOPLAM	99	100.00

* Bir vakanın sol lobunda minimal invaziv folüküler karsinom , sağ lobunda da okult papiller karsinom vardı;
† 5 folüküler karsinom vakası Alman Hastanesi Patoloji Bölümü'nden alındı; ‡ Çalışmaya kontrol amaçlı kıyaslama için 24 folüküler adenom vakası eklendi

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünohistokimya; immünolojik ilkelere dayanılarak, varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikolar aracılığıyla dokudaki antijeni göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir (68). Çalışmamızda indirekt immunperoksidaz yöntem uygulanmıştır.

Yöntemin Uygulanışı (68).

1. Tümör ve çevre tiroit dokusunu en iyi örnekleyen kesite ait parafin bloklardan, 1/10'lük Poly-L-Lysine ile muamele edilmiş lamlara 4µm kalınlıkta kesitler alındı.
2. Kesitler 12 saat süreyle 56°C etüvde bekletilerek deparafinize edildi.
3. Boyama öncesi deparafinizasyona ksilen ile devam edildi. Bu işlem 60°C etüvde 3 kez 10'ar dakika bekletme ve her 10 dakikanın ardından 5'er dakika dışarıda soğumaya bırakma şeklinde uygulandı.
4. Ksilenin giderilmesi için %96'lık alkol muamelesine geçildi. Kesitler alkolde 60°C etüvde 4 kez 10'ar dakika tutuldu.
5. Lamlar 3 kez distile sudan geçirildi.
6. Antijen geri kazanımı için "DAKO ChemMate tm Buffer for Antigen Retrieval" (kod no. S2031 DAKO, Carpinteria, CA, ABD) solüsyonu kullanıldı. 90 ml distile suya 10 ml bu solüsyondan eklenerek sitrat buffer solüsyonu hazırlandı.
7. Kesitler hazırlanan solüsyon içerisine konularak 700 watlık mikrodalga fırında 10 dakika kaynatıldı.
8. Kesitler dışarıda oda sıcaklığına gelinceye dek 20 dakika bekletildi.
9. Dört kez 1'er dakika distile sudan geçirilen lamlara, dokularda bulunan endojen peroksiti bloke etmek için 37°C etüvde 15 dakika metanolde hazırlanmış %3'lük H₂O₂ uygulaması yapıldı.
10. Üç kez distile sudan geçirilen lamlar pH 7.4 olan PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
11. Lamlardaki kesitlerin etrafı reaktiflerin kesit dışına taşmasını engellemek için "DAKO-Pen" (Kod No. S2002) ile çizildi.
12. HMWK uygulanacak lamlara "Protease XXV For Enzyme-Induced Epitope Retrieval" (Kod No. AP-9006-002, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) kiti 2ml distile su ile sulandırılarak damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Üç kez distile sudan geçirilen lamlar pH 7.4 olan PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
13. CK-19 uygulanacak olan lamlara %0.1'lik tripsin solüsyonu hazırlanarak damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Üç kez distile sudan geçirilen lamlar pH'sı 7.4 olan PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
14. Her bir lama "Large Volume Ultra V Blok" (Kod No: TA-125-UB, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve 7 dakika bekletildi. Sonra solüsyon lamlar üzerinden uzaklaştırıldı.

15. Her bir vaka için ayrı ayrı numaralandırılmış lamlara, oda sıcaklığında, ancak nemli ortamda Keratin 19 Ab-1 (Kod No. A53-B/A2.26, same as Ks19.1, Neomarkers, Fremont, CA, ABD), Keratin HMW Ab-3 (Kod No. 34βE12, Neomarkers, Fremont, CA, ABD), Galectin 3 Ab-1 (Kod No. 9C4, Neomarkers, Fremont, CA, ABD), Mesothelioma Ab-1 (Kod No. HBME-1, Neomarkers, Fremont, CA, ABD), primer antikoları damlatıldı ve antikorun her alana eşit dağılması için lamaların üzeri lamelle kapatıldı. Keratin 19 Ab-1, Keratin HMW Ab-3 ve Galectin 3 Ab-1 antikoları 40 dakika, Mesothelioma Ab-1 antikorunu 30 dakika bekletildi (Tablo 6).
16. Lamalar üzerindeki antikolar distile su ile uzaklaştırılıp PBS solüsyonuna alınarak 5 dakika bekletildi.
17. “UltraVision Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP” kitinin (Kod No. TA 125-HL, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) 1 nolu “Biotinylated Goat Anti-Polyvalent” (Kod No. TP-125_BN, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) solüsyonu damlatıldı ve 15 dakika bekletildi.
18. PBS solüsyonu ile 5 dakika yıkanan lamlara, 2 nolu biotine bağlanacak olan işaretleyici “Streptavidin Peroxidase” (Kod No. TS-125-HR, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) damlatıldı ve 15 dakika daha bekletildi.
19. Distile su ile yıkanan lamalar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.
20. “UltraVision Detection System Large Volume AEC Substrate System (RTU)” (Kod No. TA-125-HA, Neomarkers, Fremont, CA, ABD) kitinden karıştırılarak hazırlanan renklendirici solüsyon kesitler üzerine damlatılarak 10 dakika bekletildi.
21. Distile su ile yıkanan lamalar Mayer hematoksilen solüsyonunda 1 dakika tutularak zıt boyama yapıldı.
22. Musluk suyunda yıkandı.
23. Lamalar %5’lik amonyak solüsyonuna bir kez batırılarak morartma işlemine tabi tutuldu.
24. Musluk suyunda yıkandı.
25. Gliserol jel kullanılarak lamelle kapatıldı.

Tablo 6. Kullanılan antikolar ve özellikleri

Antikor	Cinsi	Klon	Kaynak	Katalog No	Uygulama Süresi
Cytokeratin 19 Ab-1	MKL-fare	A53-B/A2.26, Ks19.1	Neomarkers	MS-198-R7	40 dk
Keratin, HMW Ab-3	MKL-fare	34βE12 (CK 1,5,10,14)	Neomarkers	MS-1447-R7	40 dk
Galectin-3 Ab-1	MKL-fare	9C4	Neomarkers	MS-1756-R7	40 dk
Mesothelioma Ab-1	MKL-fare	HBME-1	Neomarkers	MS-1494-R7	30 dk

Ab; Antibody, **HMW;** High molecular weight, **MKL;** monoklonal.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya alınan vakalar boyanmadan önce antikoların çalışıp çalışmadığını kontrol amacıyla her antikor için katalogda belirtilen kontrol dokuları arşivden temin edilerek boyama yapıldı. Bu amaçla CK-19 için deri, HMWK için skuamöz hücreli karsinom, GAL-3 için anaplastik büyük hücreli lenfoma, HBME-1 için ise mezotelyoma blokları kullanıldı. Boyamalar sonucunda antikoların çalıştığı görüldü. Bu antikordardan CK-19, HMWK ve GAL-3 sitoplazmik olup HBME-1 sitoplazmik ve membranöz boyanma göstermektedir.

Çalışmaya alınan vakalar CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ile oluşan immünohistokimyasal boyanma paternlerinin ölçülmesinde kriter olarak Prasad ve ark. (9) ile Hirokawa ve ark. (23)'ün yaptığı araştırmalar esas alınmıştır.

Buna göre antikor ekspresyonunun yaygınlığı 0'dan %100'e kadar derecelendirilerek, $\geq\%10$ olan boyanmalar pozitif, $<\%10$ olan boyanmalar ise negatif olarak kabul edilmiştir. Ayrıca boyanmanın yaygınlık ve yoğunluğuna göre de derecelendirme yapıldı (9,23)

Boyanma yaygınlığına göre;

0-%10 oranında boyanmalar (-)

%11-%50 oranında boyanmalar (1+)

%51-%90 oranında boyanmalar (2+)

%91-%100 oranında boyanmalar (3+) olarak değerlendirildi.

Boyanma yoğunluğuna göre de; zayıf, orta ve kuvvetli boyanma olmak üzere üç derece üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Olgular tümör tipi, tümör alt tipi, yaş, tümör boyutu, vasküler invazyon, lenf bezi metastazı, CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorları ile ekspresyon özellikleri açısından karşılaştırılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. İstatistiksel analizler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'nde bulunan S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: WCP 1331. 00197) program ile yapıldı.

Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkilerin önemlilik derecesini belirlemek için Student t testi, Fisher'in Exact testi, Ki-kare, Kruskall-Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen p değerinin 0.05 ve altında olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizin ikinci aşamasında; sonuçlar CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1'in ekspresyonu ve bunların ikili, üçlü, dörtlü koekspresyonuna göre ayrı ayrı değerlendirilmelerinin "Sensitivite" (duyarlık), "Spesifisite" (Özgüllük=Seçicilik), "Prediktif (Kestirim) Değeri" ve immün metodun "Tutarlılık "(Güvenilirlik = Tanısal Doğruluk) oranları hesaplandı. Bu uygulamada histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edildi.

Sensitivite; kullanılan antikorlar ile gerçek pozitif boyanma gösteren olgu sayısının, kaynak testteki gerçek olumlu olgulara oranı olarak tanımlandı, [Duyarlık = (gerçek pozitif / gerçek pozitif + yanlış negatif) X 100].

Spesifisite, antikorlar ile gerçek negatif boyanma gösteren olgu sayısının, kaynak testteki gerçek olumsuz olgulara oranı olarak tanımlandı, [Seçicilik = (gerçek negatif / yalancı pozitif + gerçek negatif) X 100]

Pozitif ve negatif kestirim değerleri sırasıyla [Pozitif Kestirim Değeri = (gerçek pozitif / gerçek pozitif + yalancı pozitif) X 100] ve [Negatif Kestirim Değeri = (gerçek negatif / yalancı negatif + gerçek negatif) X 100] olarak tanımlandı.

Tanısal doğruluk, kullanılan antikorlar ile gerçek pozitif boyanma gösteren olgu sayısı ile gerçek negatif boyanma gösteren olgu sayısı toplamının pozitif ve negatif tüm olguların toplamına oranı [Tanısal Doğruluk = (gerçek pozitif + gerçek negatif / gerçek pozitif + yalancı pozitif + yalancı negatif + gerçek negatif) X 100] olarak tanımlandı (9,69)

BULGULAR

KLİNİK VE PATOLOJİK BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 75 (%75.7) malign tiroit tümörü, 24 (%25.3) benign tiroit tümörü olmak üzere toplam 99 vakamız mevcuttu. Tüm vakalar 2004 DSÖ tiroit tümörleri histolojik klasifikasyonuna göre yeniden sınıflandırılmıştır (5). Buna göre malign 75 vakanın 37 (%49.3)'si papiller karsinom, 19 (%25.3)'u folüküler karsinom, 12 (%16)'si medüller karsinom, 2 (%2.7)'si insüler karsinom, 5 (%6.7)'i anaplastik karsinomdan oluşmakta idi. Bir vakanın sol lobunda minimal invaziv folüküler karsinom, sağ lobunda okult papiller karsinom vardı. Bunlar her iki gruba ayrı ayrı dahil edildi. İnsüler ve anaplastik karsinom vaka sayılarının az olması nedeniyle bu iki grup az diferansiye karsinom adı altında birleştirildi. Benign 24 vakadan 22 (91.7)'si klasik folüküler adenom, 2 (8.3)'si de folüküler adenom onkositik varyanttan oluşmakta idi (Tablo 5). Bazı tümör tiplerine ait makroskopik görünüm Şekil 1'de izlenmektedir.

Otuz yedi papiller karsinomun 13 (%35.2)'ü papiller karsinom klasik varyant (PKKV), 14 (%37.8)'ü papiller karsinom folüküler varyant (PKFV), 8 (%21.62)'i papiller mikrokarsinom (PMK), 1 (%2.7)'i papiller karsinom yüksek silindirik hücreli varyant, 1(%2.7)'i de papiller karsinom berrak hücreli varyant idi (Tablo 7). Papiller karsinom tiplerinin mikroskopik HE görünümleri Şekil 2'de izlenmektedir.

Tablo 7. Papiller karsinomların subtip dağılımı

TANI	VAKA SAYISI	%
Klasik varyant	13	35.2
Folüküler varyant	14	37.8
Okult varyant	8	21.6
Yüksek silindirik hücreli varyant	1	2.7
Berrak hücreli varyant	1	2.7
TOPLAM	37	100.0

On dokuz folüküler karsinomun 11 (%58)'i minimal invazyon gösteren folüküler karsinom klasik varyant, 4 (%21)'ü belirgin invazyon gösteren folüküler karsinom klasik varyant, 4 (%21)'ü de minimal invazyon gösteren folüküler karsinom onkositik varyant idi (Tablo 8). Folüküler tümörlerin HE mikroskopik görünümleri Şekil 3 A-B-C' de izlenmektedir.

Tablo 8. Folüküler karsinomların subtip dağılımı

TANI	VAKA SAYISI	%
Minimal invazyon gösteren folüküler karsinom klasik varyant	11	58
Belirgin invazyon gösteren folüküler karsinom klasik varyant	4	21
Minimal invazyon gösteren folüküler karsinom onkositik varyant	4	21
TOPLAM	19	100

On iki medüller karsinomun 11 (%91.66)'i klasik medüller karsinom, 1 (%8.34)'i küçük hücreli varyant idi (Şekil 3 D).

Az diferansiye karsinom tanısı alan 2 olguda histolojik olarak insüler ve solid paternler bir arada izlendi (Şekil 3 E). Beş anaplastik karsinomun tümü epitelooid görünüme sahip hücrelerden oluşmakta idi (Şekil 3 F).

Karsinom vakalarının 56 (%74.66)'sı kadın, 19 (%25.34)'u erkekti. Bunların yaş dağılımı 17-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 44.8 ± 15.7 idi. PK olgularının 30(%81)'u kadın, 7 (%19)'si erkekti. Bunların yaş dağılımı 17-68 arasında değişmekte olup

yaş ortalaması 40.1±11.2 idi. FK olgularının 13 (%68,4)'ü kadın, 6 (%31.6)'sı erkekti. Bunların yaş dağılımı 19-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 45.1±15.8 idi. MK olgularının 8 (%66.6)'i kadın, 4 (%33,4)'ü erkekti. Bunların yaş dağılımı 24-73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 47.25±15.3 idi. ADK olgularının 5 (%)'i kadın 2 (%)'si erkekti. Bunların yaş dağılımı 36-80 arasında olup yaş ortalaması 64.8±13.9 idi. Tablo 9 de görüldüğü gibi tüm tümörlerin kadın predominansı gösterdiği ve kadın erkek oranının 3/1 olduğu dikkati çekmiştir.

Tablo 9. Araştırma kapsamına alınan vakaların tümör tipi ve demografik özelliklerine göre dağılımı

Tanı	Yaş D	O Yaş	E/K	E Yaş	E Yaş O*	K Yaş	K Yaş O*	Vaka (%)
PK	17-68	40.1±11.2	7/30	26-68	47.3±12.8	17-56	38.4±10.4	37 (49.3)
FK	19-80	45.1±18.8	6/13	21-76	45.8±19.7	19-80	44.7±19.2	19 (25.3)
MK	24-73	47.2±15.3	4/8	24-73	47.2±22.3	25-67	47.2±12.5	12 (16)
ADK	63-80	64.8±13.9	2/5	36-63	49.5±13.5	63-80	71.1±6.1	7 (9.4)
Ca Toplam	17-80	44.8±15.7	19/56	21-79	47.1±16.3	17-80	44.1±15.6	75 (100)†
FA	8-66	41.9±12.7	5/19	29-66	46.4±15.1	8-60	40.7±12.2	24

C; Papiller karsinom, FK; Foliküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, Ca; Karsinom, FA; Foliküler adenom, Yaş D; Yaş dağılımı, O Yaş; Ortalama yaş, E/K; Erkek kadın oranı, E Yaş; Erkek yaş aralığı, E Yaş O; Erkek yaş ortalaması, K Yaş; Kadın yaş aralığı, K Yaş O; Kadın yaş ortalaması.

* Student t testi, t=1,048, p=0,297; † Malign vakalar kendi arasında yüzdelenmiştir.

Adenom vakalarının 19 (%79.16)'u kadın, 5 (%20.84)'i erkekti. Bunların yaş dağılımı 8-66 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 41,9±12,7 idi (Tablo 9).

Cinsiyete göre her iki gurubun yaş dağılımları arasında anlamlı fark yoktu (Student t testi: t=1.048 p=0.297) (Tablo 9).

Olguların 37 (%37.4)'si sağ lop, 41 (%41.4)'i sol lop, 2 (%2)'si istmus, 10 (%10.1)'u her iki lopta, 1 (%1)'i de sol lop ve istmusta lokalize idi. Sekiz olguda tümör lokalizasyonu belirtilmemiştir (Tablo 10). Tümör tipleri ile lokalizasyonları arasında anlamlı bir fark yoktu.

Vakalar prognostik değeri olan tümör boyutu, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf bezi metastazı, kapsül varlığı, tümör multisentrisitesi ve tümör bilateralitesi gibi histopatolojik parametreler açısından değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 10. Tümör tiplerinin tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

TANI	TÜMÖR LOKALİZASYONU					
	RL (%)	LL (%)	İ (%)	HL (%)	BN (%)	TOPLAM
PK	13/37 (35.1)	18/37 (48.7)	1/37 (2.7)	5/37 (13.5)	-	37
FK	8/19 (42.1)	8/19 (42.1)	-	-	3/19 (15.8)	19
MK	6/12 (50.0)	5/12 (41.7)	-	-	1/12 (8.3)	12
ADK	1/7 (14.3)	2/7 (28.6)	1/7 (14.3)	-	3/7 (42.8)	7
FA	11/24 (45.8)	12/24 (50.0)	-	-	1/24 (4.2)	24
TOPLAM	39/99 (39.4)	45/99 (45.4)	2/99 (2.0)	5/99 (5.1)	8/99 (8.1)	99

RL; Sağ lop, LL; Sol lop, İ; İstmus, HL; Her iki lop, BN; Bilinmiyor, PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, FA; Folüküler adenom.

Tablo 11. Karsinom tiplerinde prognostik histopatolojik parametreler

	Tümör çapı*				Kapsül		TMS		TBLT		LBM		Vİ		Pİ		T
	1 cm	1-2 cm	2-4 cm	>4 cm	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	
PK	8	13	11	4	26	11	31	6	32	5	2/4†	2/4†	35	2	37	-	37
FK	1	2	11	4	18	1	19	-	19	-	-	-	17	2	18	1	19
MK	-	2	5	3	12	-	7	5	12	-	-	6/6‡	7	5	12	-	12
ADK	-	-	-	1	7	-	7	-	7	-	-	-	6	1	7	-	7

PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, TMS; Tümör multisentrisitesi, TBLT; Tümör bilateralitesi, LBM; lenf bezi metastazı, Vİ; Vasküler invazyon, Pİ; Perinöral invazyon. T; Vaka toplamı

* PK' dan 1, FK' dan 1, MK' dan 2 ve ADK' dan 6 vakada tümör boyutu belirtilmemişti, † 4 vakada boyun diseksiyonu vardı, ‡ 6 vakada boyun diseksiyonu vardı.

İstatistiksel karşılaştırma yapılabilmesi için TNM sınıflandırması da göz önünde bulundurularak tümör boyutları 1 cm' den küçük, 1-2 cm arası, 2-4 cm arası ve 4 cm' den büyük olmak üzere 4 grup halinde sınıflandırıldı (Tablo 11).Tümör boyutu açısından bakıldığında PK olgularında tümör boyutu 0.15-6 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu 2.1±1.4 idi. FK olgularında tümör boyutu 1-6 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu 2.9±1.4 idi. MK olgularında tümör boyutu 1.7-10 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu 4±2.4 idi. ADK olgularından birinin tümör boyutu 8 cm olup diğer 6 olguda tümör boyutu belirtilmemişti (Tablo 12).

Tümör tipleri ile tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Kruskal Wallis testi, p=0.004). Bu fark papiller karsinom ile folüküler karsinom (p=0.044), papiller karsinom ile medüller karsinom (p=0.005) ve papiller karsinom ile folüküler adenomdan (p=0.006) kaynaklanıyordu (Mann Whitney testi), (Tablo 12).

Cinsiyete göre tümör boyutu istatistiksel olarak kıyaslandığında erkek cinsiyetinde tümör boyutunun (3.8±1.9 cm), kadın cinsine göre (2.5±1.6 cm) anlamlı derecede büyük olduğu (Student t testi: t = 3.11, p= 0.003) tesbit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör tiplerinde tümör boyutu dağılımı

TANI	Tümör boyutu * (cm)	Ortalama tümör boyutu (cm)	Cinse göre ortalama tümör boyutu (cm)†	TOPLAM
PK	0.15-6	2.1±1.5	Kadın 1.9±1.2	36‡
			Erkek 2.9±2.2	
FK	1-6	2.9±1.4	Kadın 2.6±1.3	18‡
			Erkek 3.6±1.5	
MK	1.7-10	4±2.4	Kadın 4.8±2.9	10‡
			Erkek 2.9±0.8	
ADK	8	8	Kadın -	1‡
			Erkek 8.0	
FA	1.3-6	3.1±1.4	Kadın 2.6±1.0	24
			Erkek 5.0±1.0	

PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom.

* Kruskal Wallis testi, p=0,004; † Student t testi: t= 3.11; p= 0.003;

‡ PK' dan 1, FK' dan 1, MK' dan 2 ve ADK' dan 6 vakada tümör boyutu belirtilmemişti.

Kapsül varlığı yönünden değerlendirildiğinde PK olgularının 11 (%29.7)'i, FK olgularının 15 (%78.9)'i, MK olgularının ise 1 (%8.3)'i kapsüllü olup ADK olgularının hiç

birinde kapsül yoktu .Karsinom olgularının 48 (% 64)'inde tümör kapsülü bulunmazken 27(% 36)'sinde kapsül vardı (Tablo 13).

Tablo 13. Karsinom tiplerine göre tümörde kapsül varlığının dağılımı

TANI	TÜMÖR KAPSÜLÜ		TOPLAM
	Yok (%)	Var (%)	
PK	26/37 (70.3)	11/37 (29.7)	37
FK	4/19 (21.1)	15/19 (78.9)	19
MK	11/12 (91.7)	1/12 (8.3)	12
ADK	7/7 (100)	-	7
TOPLAM	48/75 (64)	27/75 (36)	75

PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom.

Yetmiş beş karsinom olgusundan 11'inde vasküler invazyon izlenmiş olup bunlardan 2'si papiller, 2'si folüküler, 5'i medüller ve 2'si de az diferansiye karsinom idi. Tümör tipleri arasında vasküler invazyon oranı en düşük PK (%5.4) da, en yüksek olarak da MK (%41.7)'da görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Karsinom tiplerine göre vasküler invazyon varlığının dağılımı

TANI	VASKÜLER İNVAZYON		TOPLAM
	Yok (%)	Var (%)	
PK	35/37 (94.6)	2/37 (5.4)	37
FK	17/19 (89.5)	2/19 (10.5)	19
MK	7/12 (58.3)	5/12 (41.7)	12
ADK	5/7 (71.4)	2/7 (28.6)	7
TOPLAM	64/75 (85.3)	11/75 (14.7)	75

PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom.

Yetmiş beş karsinom olgusunun sadece birinde perinöral invazyon izlenmiş olup bu da minimal invaziv FK klasik tip tanımlı vaka idi.

Karsinom olgularından PK un 6 (%16.2)'sında, MK un ise 5 (%41.7)'inde multisentrik tümör izlenmiş olup diğer tümör tiplerinde multisentrisite saptanmamıştır. Tümör bilateralitesi açısından incelendiğinde ise tümör tiplerinden sadece PK olgularından 5(%13.5)'inde her iki lopta tümör mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. Karsinom tiplerine göre tümör multisentrisitesi ve bilateralitesinin dağılımı

TANI	TÜMÖR MULTİSENTRİSİTESİ		TÜMÖR BİLATERALİTESİ		TOPLAM
	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	
PK	31/64 (48.5)	6/11 (54.5)	32/70 (45.7)	5/5 (100)	37
FK	19/64 (29.7)	-	19/70 (27.1)	-	19
MK	7/64 (10.9)	5/11 (45.5)	12/70 (17.1)	-	12
ADK	7 (10.9)	-	7/70 (10.0)	-	7
TOPLAM	64/75 (85.3)	11/75 (14.7)	70/75 (93.3)	5/75 (6.7)	75

PK; Papiller karsinom, FK; Foliküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom

Yetmiş beş malign vakanın 10'unda boyun lenf bezi diseksiyonu vardı. Bunlardan 4'ü PK, 6'sı MK' a aitti. PK' a ait boyun diseksiyonu bulunan 4 olgudan 2 (%50)'sinde lenf bezi metastazı vardı. MK' a ait boyun diseksiyonu bulunan 6 olgunun tamamında (%100) lenf bezi metastazı vardı (Tablo 16).

Tablo 16. Karsinom tiplerine göre boyun diseksiyonu ve lenf bezi metastaz varlığının dağılımı

TANI	TOPLAM	BOYUN DİSEKSİYONU	LB METASTAZI
PK	37	4 vakada var	2/4 (%50)
FK	19	Yok	-
MK	12	6 vakada var	6/6 (%100)
ADK	7	Yok	-
TOPLAM	75	10	8

PK; Papiller karsinom, FK; Foliküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, LB; Lenf bezi.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Otuz yedi PK olgusunun 36 (%97.3)'sü CK-19 ile pozitif reaksiyon verdi, 1'inde boyanma izlenmedi. Pozitif reaksiyon veren 36 PK vakasının önemli bir kısmı (31 vaka-%86) diffüz yaygınlıkta (3+) boyanma gösterirken bunların 27'sinde kuvvetli şiddette reaksiyon mevcuttu (Tablo 17) (Şekil 4 A-B-C). Ekspresyon göstermeyen bir vaka PKFV idi.

Tablo 17. Tümör tiplerine göre CK-19 ekspresyon dağılımı *

TANI	Negatif (%)	Pozitif (%)	Toplam	Yaygınlık				Yoğunluk		
				-	1+	2+	3+	Z	O	K
PK	1 (2.7)	36 (97.3)	37	1	-	5	31	-	9	27
FK	14 (73.7)	5 (26.3)	19	14	2	2	1	-	3	2
MK	8 (66.7)	4 (33.3)	12	8	1	2	1	-	3	1
ADK	5 (71.4)	2 (28.6)	7	5	1	1	-	1	1	-
FA	20 (83.3)	4 (16.7)	24	20	1	3	-	-	2	2
TOPLAM	48 (48.5)	51 (51.5)	99	48	5	13	33	1	18	32

CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, **PK;** Papiller karsinom, **FK;** Folüküler karsinom, **MK;** Medüller karsinom, **ADK;** Az diferansiye karsinom, **FA;** Folüküler adenom, **(-);** 0-%10 oranında boyanma, **(1+);** %11-%50 oranında boyanma, **(2+);** %51-%90 oranında boyanma, **(3+);** %91-%100 oranında boyanma, **Z;** Zayıf boyanma, **O;** Orta şiddette boyanma, **K;** Kuvvetli boyanma.

* $\chi^2=50,613$, $p=0,000$.

On dokuz FK olgusundan 14 (%73.7)'ünde CK-19 ekspresyonu izlenmezken 5 (%26.3)'inde pozitif reaksiyon saptandı. Pozitif vakalardan sadece 1'inde diffüz yaygınlıkta (3+) boyanma görülürken diğerlerinde fokal boyanma oldu (Tablo 17) (Şekil 4 D).

On iki MK olgumuzun 8 (%66.7)'inde CK-19 ekspresyonu görülmezken, 4 (%33.3)'ünde pozitif reaksiyon izlendi. Pozitif reaksiyon verenlerin çoğunluğunda fokal yaygınlıkta (1+/2+) boyanma görülürken, boyanma yoğunlukları kuvvetli veya orta şiddette idi (Tablo 17) (Şekil 4 E).

Yedi az diferansiye karsinom olgusundan sadece 2 (%28.6)'sinde CK-19 ekspresyonu izlenmiş olup bunların boyanma paterni fokal yaygınlıkta ve zayıf veya orta şiddette idi (Tablo 17) (Şekil 4 F).

Toplam 24 FA olgumuzun önemli bir kısmında (20 vaka - %83.3) CK-19 ekspresyonu saptanmadı. Dört (%16.7) vakada pozitif reaksiyon vardı ve hepsinde reaksiyonun yaygınlığı fokal olup diffüz ekspresyon izlenmedi (Tablo 17).

Sitokeratin-19 ekspresyonu gösteren toplam 51 olgunun önemli bir kısmını (36 vaka - %70.6) PK oluşturmaktaydı. Tümör tipleri ile CK-19 immünreaktivitesinin olup olmaması açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup bu fark PK' un diğer tümörlere göre daha fazla orandaki ekspresyonundan kaynaklanmaktaydı ($X^2=50.613$, $p=0.000$), (Tablo 17).

Papiller karsinom varyantları arasında CK-19 ekspresyonuna bakıldığında bir vaka (PKFV) hariç PK varyantlarının tümünde pozitif reaksiyon izlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Papiller karsinom varyantlarında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonuna göre dağılım

	n	CK-19		HMWK		GAL-3		HBME-1	
		-	+	-	+	-	+	-	+
PKKV	13	-	13	3	10	1	12	2	11
PKFV	14	1	13	7	7	2	12	3	11
PMK	8	-	8	-	8	-	8	-	8
PKDV	2	-	2	1	1	-	2	1	1

PKKV; Papiller karsinom klasik varyant, **PKFV**; Papiller karsinom folüküler varyant, **PMK**; Papiller mikrokarsinom, **PKDV**; Papiller karsinom diğer varyantlar, **CK-19**; Cytokeratin-19 Ab-1, **HMWK**; High molecular weight keratin Ab-3, **GAL-3**; Galectin-3 Ab-1, **HBME-1**; Mesothelioma Ab-1.

Folüküler karsinom varyantları ile CK-19 ekspresyonu arasında kayda değer bir özellik izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Folüküler karsinom varyantlarında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonuna göre dağılım

	n	CK-19		HMWK		GAL-3		HBME-1	
		-	+	-	+	-	+	-	+
MİFK	11	8	3	10	1	11	-	9	2
BİFK	4	3	1	4	-	4	-	4	-
MİFKOV	4	3	1	1	3	4	-	4	-

MİFK; Minimal invaziv folüküler karsinom, **BİFK**; Belirgin invaziv folüküler karsinom, **MİFKOV**; Minimal invaziv folüküler karsinom onkositik varyant **CK-19**; Cytokeratin-19 Ab-1, **HMWK**; High molecular weight keratin Ab-3, **GAL-3**; Galectin-3 Ab-1, **HBME-1**; Mesothelioma Ab-1.

Cinsiyete göre CK-19 ekspresyonu arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu, Fisher Exact test , (p=0.191).

Tümör boyutları 1 cm' den küçük, 1-2 cm arası, 2-4 cm arası ve 4 cm' den büyük olarak gruplandırıldığında CK-19 ile boyanıp boyanmama özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($X^2=6.115$, $p=0.106$) (Tablo 20).

Tablo 20. Karsinom olgularında tümör boyutuna göre CK-19 ekspresyonu dağılımı *

Tümör boyutu	CK-19		TOPLAM†
	Boyanma yok (%)	Boyanma var (%)	
1 cm ve altında	1/21 (4.8)	8/44 (18.2)	9
1-2 cm arası	3/21 (14.3)	14/44 (31.8)	17
2-4 cm arası	11/21 (52.4)	16/44 (36.4)	27
4 cm den büyük	6/21 (28.6)	6/44 (13.6)	12
TOPLAM	21/65 (32.3)	44/65 (67.7)	65

CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1.

* $X^2=6.115$, $p=0.106$; † Tümör boyutu bilinmeyen 10 olgu tabloya dahil edilmemiştir.

Karsinom olgularının 11 (% 14.7)'inde vasküler invazyon vardı ve bunların % 27.3 (3/11)'ünde CK-19 ekspresyonu saptandı. Vasküler invazyon olan ve olmayan gruplarda CK-19 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Fisher Exact test, $p=0.012$),(Tablo 21).

Tablo 21. Karsinom olgularında vasküler invazyona göre CK-19 ekspresyonu *

Vasküler invazyon	CK-19		TOPLAM
	Boyanma yok (%)	Boyanma var (%)	
Yok	20/64 (31.3)	44/64 (68.7)	64
Var	8/11 (72.7)	3/11 (27.3)	11
TOPLAM	28/75 (37.3)	47/75 (62.7)	75

CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1.

* Fisher Exact test , $p=0.012$

Karsinom olgularının 11 (% 14.7)'inde birden fazla ve ayrı odakta tümör vardı. Multisentrik tümör olan ve olmayan gruplarda CK-19 ile boyanıp boyanmama özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Fisher Exact test, p=0.612) (Tablo 22).

Tablo 22. Karsinom olgularında tümör multisentrisitesine göre CK-19 ekspresyonu dağılımı *

Tümör multisentrisitesi	CK-19		TOPLAM
	Boyama yok (%)	Boyama var (%)	
Yok	24/64 (37.5)	40/64 (62.5)	64
Var	4/11 (36.4)	7/11 (63.6)	11
TOPLAM	28/75 (37.3)	47/75 (62.7)	75

CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1.

* Fisher Exact test, p=0.612

Karsinom olgularında, CK-19 ekspresyonu ile tümör bilateralitesi, lenf bezi metastazı ve kapsül varlığı gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlam bulunamadı.

Otuz yedi PK olgusunun 26 (%70.3)'sı HMWK ile pozitif reaksiyon verdi, 11(%29.7)'inde boyanma izlenmedi. Pozitif reaksiyon veren 26 vakada boyanmanın yaygınlık ve yoğunluğuna göre belirgin bir fark görülmedi (Tablo 23).

Papiller karsinom varyantları arasında HMWK ekspresyonuna bakıldığında papiller mikrokarsinom olgularının tamamında (8 vaka) pozitif reaksiyon görülürken PKFV vakalarının yarısında (7 vaka) boyanma izlenmemiştir (Tablo 18) (Şekil 5 A-B-C).

On dokuz FK olgusundan 15 (%78.9)'inde HMWK ekspresyonu izlenmezken 4 (%21.1)'ünde pozitif reaksiyon saptandı. Pozitif reaksiyon veren vakalardan 3'ü diffüz yaygınlıkta (3+) boyanırken reaksiyonun yoğunluğu zayıf şiddette idi (Tablo 22).

Folüküler karsinom varyantları HMWK ekspresyonu açısından incelendiğinde, BİFK vakalarının hiçbirinde reaksiyon izlenmezken MİFKOV vakalarının 3 (%75)'ünde pozitif reaksiyon saptanmıştır (Tablo 19).

On iki MK olgumuzun 10 (%83.3)'unda HMWK ekspresyonu görülmezken 2 (%16.7)'sinde pozitif reaksiyon izlendi. Pozitif reaksiyon verenlerde fokal yaygınlıkta (1+) boyanma vardı (Tablo 23) (Şekil 5 D).

Tablo 23. Tümör tiplerine göre HMWK ekspresyonu dağılımı

Tanı	Negatif (%)	Pozitif (%)	Toplam	Yaygınlık				Yoğunluk		
				-	1+	2+	3+	Z	O	K
PK	11 (29.7)	26 (70.3)	37	11	6	7	13	9	14	3
FK	15 (78.9)	4 (21.1)	19	15	1	-	3	3	-	1
MK	10 (83.3)	2 (16.7)	12	10	2	-	-	1	-	1
ADK	6 (85.7)	1 (14.3)	7	6	-	-	1	-	-	1
FA	22 (91.7)	2 (8.3)	24	22	-	-	2	1	1	-
TOPLAM	64 (64.6)	35 (35.4)	99	64	9	7	19	14	15	6

HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, PK; Papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, FA; Folüküler adenom, (-); 0-%10 oranında boyanmalar, (1+); %11-%50 oranında boyanmalar, (2+); %51-%90 oranında boyanmalar, (3+); %91-%100 oranında boyanmalar, Z; Zayıf boyanma, O; Orta şiddette boyanma, K; Kuvvetli boyanma.

Yedi az diferansiye karsinom olgusundan sadece 1 (%14.3)'inde HMWK ile pozitif reaksiyon izlendi ancak bu bir vakanın boyanma paterni diffüz yaygınlıkta (3+) ve boyanma yoğunluğu kuvvetli şiddette idi (Tablo 23).

Toplam 24 folüküler adenom olgumuzun çoğunluğunda (22 vaka - %91.7) HMWK ekspresyonu saptanmazken, 2 (%7.3) vakada pozitif reaksiyon görüldü. Bu iki vaka da zayıf ve orta şiddette boyandı (Tablo23).

HMWK ekspresyonu gösteren toplam 35 olgunun önemli bir kısmını (26 vaka - %74.2) PK oluşturmakta idi. HMWK içermeyen vakaların %34.4'ü FA idi (Tablo23).

Cinsiyete göre HMWK ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu (Fisher Exact test, p=0.318).

Tümör boyutları 1 cm' den küçük, 1-2 cm arası, 2-4 cm arası ve 4 cm' den büyük olarak gruplandırıldığında HMWK ile boyanıp boyanmama özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($X^2=9.294$, p=0.026). Bu fark 1 cm' den küçük ve 2-4 cm arası olan gruptan kaynaklanmakta idi, (Tablo 24).

Karsinom olgularında vasküler invazyon olan ve olmayan gruplarda HMWK ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, (Fisher Exact test, p=0.059) (Tablo 25).

Tablo 24. Karsinom olgularında tümör boyutuna göre HMWK ekspresyonu dağılımı *

Tümör Boyutu	HMWK		TOPLAM †
	boyanma yok (%)	boyanma var (%)	
1 cm ve altında	1/33 (3.0)	8/32 (25.0)	9
1-2 cm arası	7/33 (21.2)	10/32 (31.3)	25
2-4 cm arası	18/33 (54.5)	9/32 (28.1)	38
4 cm den büyük	7/33 (21.2)	5/32 (15.6)	17
TOPLAM	33/65 (50.8)	32/65 (49.2)	65

HMWK; High molecular weight keratin,

* $\chi^2=9.294$, $p=0.026$, † Tümör boyutu bilinmeyen 10 olgu tabloya dahil edilmemiştir.

Tablo 25. Karsinom olgularında vasküler invazyona göre HMWK ekspresyonu dağılımı*

Vasküler invazyon	HMWK		TOPLAM
	boyanma yok (%)	boyanma var (%)	
Yok	33/64 (51.6)	31/64 (48.4)	64
Var	9/11 (81.8)	2/11 (18.2)	11
TOPLAM	42/75 (56.0)	33/75 (44.0)	75

HMWK; High molecular weight keratin Ab-3.

* Fisher Exact test, $p=0.059$

Karsinom olgularının 11 (% 14.7)'inde birden fazla ve ayrı odakda tümör vardı. multisentrik tümör olan ve olmayan gruplarda HMWK ile boyanıp boyanmama özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, (Fisher Exact test, $p=0.330$). (Tablo 26).

Karsinom olgularında, HMWK ekspresyonu ile tümör bilateralitesi, lenf bezi metastazı ve kapsül varlığı gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlam bulunamadı.

Tablo 26. Karsinom olgularında tümör multisentrisitesine göre HMWK ekspresyonu dağılımı*

Tümör multisentrisitesi	HMWK		TOPLAM
	Boyama yok (%)	Boyama var (%)	
Yok	37/64 (57.8)	27/64 (42.2)	64
Var	5/11 (45.5)	6/11 (54.5)	11
TOPLAM	42/75 (56.0)	33/75 (44.0)	75

HMWK; High molecular weight keratin Ab-3.

*(Fisher Exact test, p=0.330).

Otuz yedi PK olgusunun 34 (%91.9)'ü GAL-3 ile pozitif reaksiyon verdi, 3 (%8.1) olguda boyama izlenmedi. Pozitif reaksiyon veren 34 PK olgusunun önemli bir kısmı (28 vaka - %82.3) diffüz yaygınlıkta (3+) boyama gösterirken, vakaların 30'unda orta ve kuvvetli şiddette reaksiyon mevcuttu (Tablo 27) (Şekil 5 E-F, 6 A).

Tablo 27. Tümör tipine göre GAL-3 ekspresyonu dağılımı

Tanı	Negatif (%)	Pozitif (%)	Toplam	Yaygınlık				Yoğunluk		
				-	1+	2+	3+	Z	O	K
PK	3 (8.1)	34 (91.9)	37	3	2	4	28	4	20	10
FK	19 (100.0)	-	19	19	-	-	-	-	-	-
MK	9 (75.0)	3 (25.0)	12	9	3	-	-	1	1	1
ADK	3 (42.8)	4 (57.2)	7	3	1	2	1	1	3	-
FA	24 (100.0)	-	24	24	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	58 (58.6)	41 (41.4)	99	58	6	6	29	6	24	11

GAL-3; Galectin-3 Ab-1, PK; Papiller karsinom, FK; Foliküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, FA; Foliküler adenom, (-); 0-%10 oranında boyanmalar, (1+); %11-%50 oranında boyanmalar, (2+); %51-%90 oranında boyanmalar, (3+); %91-%100 oranında boyanmalar, Z; Zayıf boyanma, O; Orta şiddette boyanma, K; Kuvvetli boyanma,

Papiller karsinom varyantları arasında GAL-3 ekspresyonuna bakıldığında 3 (%8) vakada boyama izlenmedi. Bu 3 vakadan 2' si PKFV, 1'i ise PKKV idi (Tablo 18).

On dokuz foliküler karsinom olgusundan hiç birinde GAL-3 ekspresyonu izlenmedi (Tablo 27).

On iki MK olgumuzun 9 (%75)'unda GAL-3 ekspresyonu görülmezken 3 (%25) vakada pozitif reaksiyon izlendi. Pozitif reaksiyon verenlerin hepsinde fokal yaygınlıkta (1+) boyanma görüldü (Tablo 27) (Şekil 6 B).

Yedi az diferansiye karsinom olgusundan 4 (57.2)'ünde GAL-3 ile pozitif reaksiyon izlenmiş olup bunlar arasında diffüz yaygınlıkta boyanma yoktu (Tablo 27) (Şekil 6 C).

Toplam 24 FA olgumuzun tamamında GAL-3 ile boyanma saptanmadı (Tablo 27).

Galektin-3 ekspresyonu gösteren toplam 56 olgunun önemli bir kısmını (34 vaka %82.9) PK oluşturmakta idi. GAL-3 ekspresyonu göstermeyenler içinde %41.4'ü FA, %32.8' i FK idi (Tablo 27).

Cinsiyete göre GAL-3 ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu, (Fisher Exact test, p=0.580).

Tümör boyutları 1 cm' den küçük, 1-2 cm arası, 2-4 cm arası ve 4 cm' den büyük olarak gruplandırıldığında GAL-3 ile boyanıp boyanmama özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi, ($X^2=13.745$, p=0.075). (Tablo 28).

Tablo 28. Karsinom olgularında tümör boyutuna göre GAL-3 ekspresyonu dağılımı *

Tümör Boyutu	GAL-3		TOPLAM†
	boyanma yok (%)	boyanma var (%)	
1 cm ve altında	1/29 (3.4)	8/36 (22.2)	9
1-2 cm arası	6/29 (20.7)	11/36 (30.6)	17
2-4 cm arası	15/29 (51.8)	12/36 (33.3)	27
4 cm den büyük	7/29 (24,1)	5/36 (13.9)	12
TOPLAM	29/65 (44.6)	36/65 (55.4)	65

GAL-3; Galectin-3 Ab-1.

* $X^2=13.745$ p=0.075; † Tümör boyutu bilinmeyen 10 olgu tabloya dahil edilmemiştir.

Vasküler invazyon olan ve olmayan gruplarda GAL-3 ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, (Fisher Exact test, p=0.161), (Tablo 29).

Tablo 29. Karsinom olgularında vasküler invazyona göre GAL-3 ekspresyonu dağılımı*

Vasküler invazyon	GAL-3		TOPLAM
	Boyama yok (%)	Boyama var (%)	
Yok	27/64 (42.2)	37/64 (57.8)	64
Var	7/11 (63.6)	4/11 (36.4)	11
TOPLAM	34/75 (45.3)	41/75 (54.7)	75

GAL-3; Galectin-3 Ab-1.

* Fisher Exact test, p=0.161

Karsinom olgularının 11 (% 14.7)'inde birden fazla ve ayrı odakta tümör vardı. Multisentrik tümör olan ve olmayan gruplarında GAL-3 ile boyanıp boyanmama özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, (Fisher Exact test, p=0.612), (Tablo 30).

Tablo 30. Karsinom olgularında tümör multisentrisitesine göre GAL-3 ekspresyonu dağılımı *

Tümör multisentrisitesi	GAL-3		TOPLAM
	Boyama yok (%)	Boyama var (%)	
Yok	24/64 (37.5)	40/64 (62.5)	64
Var	4/11 (36.4)	7/11 (63.6)	11
TOPLAM	28/75 (37.3)	47/75 (62.7)	75

GAL-3; Galectin-3 Ab-1.

*Fisher Exact test, p=0.612.

Karsinom olgularında, GAL-3 ekspresyonu ile tümör bilateralitesi, lenf bezi metastazı ve kapsül varlığı gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlam bulunamadı.

Otuz yedi PK olgusunun 31 (%83.8)'i HBME-1 ile pozitif reaksiyon verdi, 6 (%16.2)'sında boyanma izlenmedi. Pozitif reaksiyon veren 31 PK vakasının önemli bir kısmı boyanma yaygınlığı açısından diffüz (3+) reaksiyon (21 vaka - %82.3) ve boyanma şiddeti açısından da orta ve kuvvetli şiddette boyanma (27 vaka) gösterdi. Pozitif reaksiyon veren 31 vakanın sadece 4'ünde fokal yaygınlıkta boyanma görüldü (Tablo 31) (Şekil 6 D-E-F).

Papiller karsinom varyantları arasında HBME-1 ekspresyonu açısından bakıldığında boyanma göstermeyen vakaların yarısını (3 vaka) PKFV oluşturuyordu. PMK vakalarının tamamında boyanma izlendi (Tablo 18).

On dokuz folüküler karsinom olgusundan 2'sinde HBME-1 ekspresyonu saptandı. Pozitif reaksiyon veren bu iki vaka fokal yaygınlıkta (1+) ve zayıf şiddette boyanma gösterdi (Tablo 31).

On iki medüller karsinom olgularımızın tamamında HBME-1 ile reaksiyon izlenmedi (Tablo 31).

Yedi az diferansiye karsinom olgusundan 1 (%14.3)'inde HBME-1 ekspresyonu izlenmiş olup bu da fokal (1+) yaygınlıkta ve orta şiddetteydi (Tablo 31).

Tablo 31. Tümör tipine göre HBME-1 ekspresyonu dağılımı

Tanı	Negatif (%)	Pozitif (%)	Toplam	Yaygınlık				Yoğunluk		
				-	1+	2+	3+	Z	O	K
PK	6 (16.2)	31 (83.8)	37	6	4	6	21	4	17	10
FK	17 (89.5)	2 (10.5)	19	17	2	-	-	2	-	-
MK	12 (100)	-	12	12	-	-	-	-	-	-
ADK	6 (85.7)	1 (14.3)	7	6	1	-	-	-	1	-
FA	23 (95.8)	1 (4.2)	24	23	1	-	-	1	-	-
TOPLAM	64 (64.6)	35 (35.4)	99	64	8	6	21	7	18	10

HBME-1; Mesothelioma Ab-1, **PK;** Papiller karsinom, **FK;** Folüküler karsinom, **MK;** Medüller karsinom, **ADK;** Az diferansiye karsinom, **FA;** Folüküler adenom, (-); 0-%10 oranında boyanmalar, **(1+);** %11-%50 oranında boyanmalar, **(2+);** %51-%90 oranında boyanmalar, **(3+);** %91-%100 oranında boyanmalar, **Z;** Zayıf boyanma, **O;** Orta şiddette boyanma, **K;** Kuvvetli boyanma,

Toplam 24 FA olgumuzun yalnız 1 (%4.3)'inde HBME-1 ile pozitif reaksiyon görüldü. Bu tek vakada fokal (1+) yaygınlıkta ve zayıf şiddette reaksiyon izlendi (Tablo 31).

HBME-1 ekspresyonu gösteren toplam 35 olgunun büyük bir kısmını (31 vaka - %88.6) PK oluşturmakta idi. Diğer tiroit tümör gruplarının önemli bir kısmında HBME-1 ile reaksiyon yoktu (Tablo 31).

Cinsiyete göre HBME-1 ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu, (Fisher Exact test, p=0.318).

Tümör boyutları 1 cm' den küçük, 1-2 cm arası, 2-4 cm arası ve 4 cm' den büyük olarak gruplandırıldığında HBME-1 ile boyanıp boyanmama özelliklerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi , ($X^2=18.945$ $p=0.006$). Bu fark tüm gruplardan kaynaklanmakta idi (Tablo 32).

Tablo 32. Karsinom olgularında tümör boyutuna göre HBME-1 ekspresyonu dağılımı *

Tümör Boyutu	HBME-1		TOPLAM †
	boyanma yok (%)	boyanma var (%)	
1 cm ve altında	1/32 (3.1)	8/33 (24.2)	9
1-2 cm arası	6/32 (18.8)	11/33 (33.3)	17
2-4 cm arası	15/32 (46.8)	12/33 (36.4)	27
4 cm den büyük	10/32 (31.3)	2/33 (6.1)	12
TOPLAM	32/65 (49.2)	33/65 (50.8)	65

HBME-1; Mesothelioma Ab-1.

* $X^2=18.945$ $p=0.006$; † Tümör boyutu bilinmeyen 10 olgu tabloya dahil edilmemiştir.

Karsinom olgularında, vasküler invazyon olan ve olmayan gruplarda HBME-1 ile boyanıp boyanmama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Fisher Exact test, $p=0.049$), (Tablo 33).

Tablo 33. Karsinom olgularında vasküler invazyona göre HBME-1 ekspresyonu dağılımı *

Vasküler invazyon	HBME-1		TOPLAM
	boyanma yok (%)	boyanma var (%)	
Yok	32/64 (50.0)	32/64 (50.0)	64
Var	9/11 (81.8)	2/11 (18.2)	11
TOPLAM	41/75 (54.7)	34/75 (45.3)	75

HBME-1; Mesothelioma Ab-1.

* Fisher Exact test, $p=0.049$.

Karsinom olgularının 11 (% 14.7)'inde birden fazla ve ayrı odakda tümör vardı. Multisentrik tümör olan ve olmayan gruplarda HBME-1 ile boyanıp boyanmama özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, (Fisher Exact test, p=0.366), (Tablo 34).

Tablo 34. Karsinom olgularında tümör multisentrisitesine göre HBME-1 ekspresyonu dağılımı *

Tümör multisentrisitesi	HBME-1		TOPLAM
	Boyama yok (%)	Boyama var (%)	
Yok	28/64 (43.7)	36/64 (56.3)	64
Var	6/11 (54.5)	5/11 (45.5)	11
TOPLAM	34/75 (45.3)	41/75 (54.7)	75

HBME-1; Mesothelioma Ab-1

* Fisher Exact test, p=0.366

Karsinom olgularında, HBME-1 ekspresyonu ile tümör bilateralitesi, lenf bezi metastazı ve kapsül varlığı gibi prognostik parametreler arasında istatistiksel açıdan anlam bulunamadı.

Tüm tümör tiplerine uyguladığımız CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikor ekspresyonlarının toplu sonuçları Tablo 35'te görülmektedir.

Tablo 35. Tümör tiplerine göre CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyon dağılımı

TANI	n	CK-19		HMWK		GAL-3		HBME-1	
		-	+	-	+	-	+	-	+
PK	37	1 (2.7)	36 (97.3)	11 (29.7)	26 (70.3)	3 (8.1)	34 (91.9)	6 (16.2)	31 (83.8)
FK	19	14 (73.7)	5 (26.3)	15 (78.9)	4 (21.1)	19 (100)	-	17 (89.5)	2 (10.5)
MK	12	8 (66.7)	4 (33.3)	10 (83.3)	2 (16.7)	10 (8.3)	2 (16.7)	12 (100)	-
ADK	7	5 (71.4)	2 (28.6)	6 (85.7)	1 (14.3)	2 (42.8)	5 (28.6)	6 (71.4)	1 (14.3)
FA	24	20 (83.3)	4 (16.7)	22 (91.7)	2 (8.3)	24 (100)	-	23 (95.8)	1 (4.2)

PK; Papiller karsinom, FK; Foliküler karsinom, MK; Medüller karsinom, ADK; Az diferansiye karsinom, FA; Foliküler adenom, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1.

Tablo 35’de görüldüğü gibi papiller karsinom olgularında, diğer tiroit karsinom olgularına (folüküler, medüller ve az diferansiye karsinom) oranla CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikörleri dikkat çekecek derecede fazla eksprese edilmektedir. Bu nedenden dolayı karsinom olgularını papiller karsinom ve diğer tiroit karsinomları adı altında iki grupta topladık. Karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikörleri ile boyanıp boyanmama özelliklerine göre, PK ve diğer tip tiroit karsinomları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü, (Fisher Exact test, p=0.000) (Tablo 36).

Tablo 36. Papiller karsinom ile diğer tiroit karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının kıyaslanması

ANTİKOR	EKPRESYON	PK	DİĞER CA'LAR	TOPLAM	p*
CK-19+	Yok	1 (2.7)	27 (71.1)	28	0.000
	Var	36 (97.3)	11 (28.9)	47	
HMWK+	Yok	11 (29.7)	31 (81.6)	42	0.000
	Var	26 (70.3)	7 (18.4)	33	
GAL-3+	Yok	3 (8.1)	31 (81.6)	34	0.000
	Var	34 (91.9)	7 (18.4)	41	
HBME-1+	Yok	6 (16.2)	35 (92.1)	41	0,000
	Var	31 (83.8)	3 (7.9)	34	
TOPLAM		37	38		

PK; Papiller karsinom, CA; karsinom, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1, p; p değeri, * Fisher Exact test

Ayrıca PK ile diğer tiroit karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının ikili, üçlü ve dörtlü birlikteliklerine (Koekspresyon) göre de karşılaştırmasını yaptık (Tablo 37).

Tablo 37. Papiller karsinom ile diğer tiroit karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 koekspressyonlarının kıyaslanması

ANTİKOR	KOEKSPRESYON	PK	DİĞER CA'LAR	TOPLAM	p*
CK-19+ HMWK+	Yok	11 (29.7)	34 (89.5)	45	0.000
	Var	26 (70.3)	4 (10.5)	30	
CK-19+ GAL-3+	Yok	3 (8.1)	36 (94.7)	39	0.000
	Var	34 (91.9)	2 (5.3)	36	
CK-19+ HBME-1+	Yok	6 (16.2)	35 (92.1)	41	0.000
	Var	31 (83.8)	3 (7.9)	34	
HMWK+ GAL-3+	Yok	12 (32.4)	38 (100)	50	0.000
	Var	25 (67.6)	-	25	
HMWK+ HBME-1+	Yok	14 (37.8)	38 (100)	52	0.000
	Var	23 (62.2)	-	23	
GAL-3+ HBME-1+	Yok	6 (16.2)	37 (97.4)	43	0.000
	Var	31 (83.8)	1 (2.6)	32	
Herhangi ikisi	Yok	1 (2.7)	33 (86.8)	34	0.000
	Var	36 (97.3)	5 (13.2)	41	
CK-19+ HMWK+ GAL-3+	Yok	12 (32.4)	37 (97.4)	73	0.000
	Var	25 (67.6)	1 (2.6)	26	
CK-19+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	7 (18.9)	37 (97.4)	68	0.000
	Var	30 (81.1)	1 (2.6)	31	
HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	13 (35.1)	38 (100)	75	0.000
	Var	24 (64.9)	-	24	
Herhangi üçü	Yok	5 (13.5)	36 (94.7)	41	0.000
	Var	32 (86.5)	2 (5.3)	34	
CK-19+ HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	14 (37.8)	38 (100)	76	0.000
	Var	23 (62.2)	-	23	
TOPLAM		37	38	75	

PK; Papiller karsinom, CA; karsinom, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1, p; p değeri, * Fisher Exact test

Antikor koekspressyonlarının kıyaslanması sonucunda papiller karsinomlarda en yüksek pozitiflik (34 vaka - %91.9) oranı ile CK-19 + GAL-3 birlikteliğinde görülürken, diğer karsinomlar grubunda en yüksek negatiflik (38 vaka - %100) oranı (HMWK+ GAL-3), (HMWK+HBME-1), (HMWK+GAL-3+HBME-1) ve (CK-19+HMWK+ GAL-3 +HBME-1) birlikteliklerinde görüldü (Tablo 37).

Papiller karsinom ve diğer karsinom olguları ile CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ikili, üçlü ve dördü koekspresyonları arasında tüm gruplarda istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark saptandı, (Fisher Exact test, p=0.000), (Tablo 37).

Papiller karsinom ve diğer karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının ayrı ayrı, ikili, üçlü ve dördü koekspresyonlarına göre duyarlık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri ile tanı doğruluğu değerleri hesaplandı (Tablo 38).

Tablo 38. Papiller karsinom ile diğer tiroit karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının ekspresyon ve koekspresyonlarının duyarlık, seçicilik ve tamsal doğruluk açısından kıyaslanması

EKSPRESYON	DUYARLIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	(+) KD (%)	(-) KD (%)	T DOĞRULUK (%)
CK-19+	97.3	71.0	76.7	96.4	84.0
HMWK+	70.2	81.6	78.8	73.8	76.0
GAL-3+	91.8	81.6	82.9	91.2	86.7
HBME-1+	83.8	92.1	91.2	85.4	88.0
CK-19+HMWK+	70.3	89.5	86.7	75.5	80.0
CK-19+GAL-3+	91.2	94.7	94.4	92.3	93.3
CK-19+HBME-1+	83.8	92.1	91.1	85.4	88.0
HMWK+GAL-3+	67.6	100	100	76.0	84.0
HMWK+HBME-1+	62.2	100	100	73.0	81.3
GAL-3+HBME-1+	83.8	97.4	96.7	86.0	90.6
Herhangi ikisi	97.3	86.9	87.8	97.0	92.0
CK-19+ HMWK+ GAL-3+	67.6	97.4	96.1	75.5	82.7
CK-19+ GAL-3+ HBME-1+	81.1	94.7	94.1	87.8	90.6
HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	64.5	100	100	74.5	82.7
Herhangi üçü	86.5	94.7	94.1	87.8	90.6
CK-19+ HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	62.1	100	100	73.1	81.3

KD; Kestirim değeri, T;Tamsal, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1

Tablo 38’de görüldüğü gibi PK ve diğer tiroit karsinom olgularında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 koekspresyonları birlikte değerlendirildiğinde, her bir antikorun tek başına değerlendirilmesinde duyarlık değerleri seçicilik değerlerine göre yüksek iken, bu antikorların ikili, üçlü ve dördü birlikteliğine bakıldığında antikorun tek başına değerlendirilmesine göre duyarlık düşerken, seçicilik yükselmektedir. Antikorların tek başına ekspresyonlarına bakıldığında CK-19’un duyarlığının (%97.3) diğer antikora göre en

yüksek orana sahip olmasına karşın, seçiciliğinin nispeten (%71) düşük olduğu saptandı. İkili kombinasyona bakıldığında hem duyarlık hem de seçicilik oranlarının yüksekliği nedeniyle en uygun bu grubun olduğu görüldü. Bu grup içinden de en yüksek duyarlık (%97.3), seçicilik (%86.9) ve tanı doğruluğu (%92) değerleri herhangi ikisi antikör grubunda izlendi. Üçlü ve dördü kombinasyonda ise ikili kombinasyona kıyasla seçicilikte yükselme izlenirken duyarlıkta düşme dikkati çekmiştir. Tanı doğruluğu açısından bakıldığında ise tüm kombinasyonlarda tanı doğruluğu oranı %80 üzerinde olup CK-19 ve GAL-3 kombinasyonunda (%93.3) en yüksek idi. Ayrıca bu grupta duyarlık %91.2 ve seçicilik %94.7 gibi yüksek oranlara sahipti (Tablo 38).

Histopatolojik incelemede folüküler patern yapan tiroit tümörlerinde bazen tanı zorluğu yaşanmaktadır. Bu tür tümörlerin ayırıcı tanısına katkı sağlamak amacıyla çalışmamızda folüküler patern yapan tümörler (14 PKFV, 19 FK ve 24 FA) kendi aralarında, uygulanan dört antikörün tek başına ekspresyonları açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda; PKFV olgularının, FK ve FA olgularına göre CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikörlerini daha fazla oranda eksprese ettiği saptandı (Tablo 39).

Tablo 39. Folüküler patern yapan benign ve malign tiroit tümörlerinde CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının kıyaslanması

ANTİKÖR	EKSPRESYON	PKFV	FK	FA	TOPLAM	p*
CK-19+	Yok	1 (7.1)	14 (73.7)	20 (83.3)	35	0,000
	Var	13 (92.9)	5 (26.3)	4 (16.7)	22	
HMWK+	Yok	7 (50.0)	15 (78.9)	21 (87.5)	43	0,032
	Var	7 (50.0)	4 (21.1)	3 (12.5)	14	
GAL-3+	Yok	2 (14.3)	19 (100.0)	24 (100.0)	45	-
	Var	12 (85.7)	-	-	12	
HBME-1+	Yok	3 (21.4)	17 (89.5)	23 (95.8)	43	0,000
	Var	11 (78.6)	2 (10.5)	1 (4.2)	14	
TOPLAM		14	19	24	57	

PKFV; Folüküler varyant papiller karsinom, FK; Folüküler karsinom, FA; Folüküler adenom, Ca; Karsinom, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1, p; p değeri.

* Fisher Exact test.

Tablo 39'daki bulgulara dayanarak PKFV olguları ile diğer folüküler patern yapan tümörler (FK ve FA grupları) tek grup (diğer folüküler patern yapan tümörler: DFPYT) haline getirilerek tekrar karşılaştırıldı. Bu analiz ile PKFV olgularının, diğer folüküler patern yapan tümörlere göre en yüksek oranda CK-19 (% 92.9)'u eksprese ettiği bulundu. PKFV ile DFPYT arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının tek olarak ekspresyonlarına göre her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Fisher Exact test, p=0.000) (Tablo 40).

Tablo 40. Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörlerinde CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonu kıyaslanması

ANTİKOR	EKSPRESYON	PKFV	DFPYT	TOPLAM	p*
CK-19+	Yok	1 (7.1)	34 (79.0)	35	0,000
	Var	13 (92.9)	9 (21.0)	24	
HMWK+	Yok	7 (50.0)	36 (83.7)	43	0,000
	Var	7 (50.0)	7 (16.3)	16	
GAL-3+	Yok	2 (14.3)	43 (100)	45	0,000
	Var	12 (85.7)	-	14	
HBME-1+	Yok	3 (21.4)	40 (93.0)	43	0,000
	Var	11 (78.6)	3 (7.0)	16	
TOPLAM		14	43	57	

PKFV; Papiller karsinom folüküler varyant, DFPYT; Diğer folüküler patern yapan tümörler, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1, p; p değeri.

* Fisher Exact test.

Ayrıca, aynı tümör gruplarında (PKFV ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri) CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının, ikili, üçlü ve dördü birlikliliğine (koekspresyon) göre de kıyaslama yapıldı (Tablo 41).

Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının ikili birlikliliklerine bakıldığında tüm kombinasyonlarda %43 ve üzerinde pozitivite görüldü. Bunlar içinde en yüksek orana , herhangi iki antikorun birlikliliği (%92.9) ile CK-19 ve GAL-3 (%85.7) pozitifliği olan gruplar sahipti (Tablo 41).

Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının üçlü birlikliliklerine

bakıldığında tüm kombinasyonlarda %50 ve üzerinde pozitivite görüldü. Bunlar içinde en yüksek değerde olan herhangi üç antikorun birlikteliği (%78.6) olan gruptu (Tablo 41).

Tablo 41. Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri arasındaki CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının ikili, üçlü ve dördü koekspressyonlarının kıyaslanması

ANTİKOR	KOEKSPRESYON	PKFV n (%)	DFPYT n (%)	TOPLAM	p*
CK-19+ HMWK+	Yok	7 (50.0)	42 (97.7)	49	0.000
	Var	7 (50.0)	1 (2.3)	8	
CK-19+ GAL-3+	Yok	2 (14.3)	43 (100)	45	0.000
	Var	12 (85.7)	-	12	
CK-19+ HBME-1+	Yok	3 (21.4)	41 (95.3)	44	0.000
	Var	11 (78.6)	2 (4.7)	13	
HMWK+ GAL-3+	Yok	7 (50.0)	43 (100)	50	0.000
	Var	7 (50.0)	-	7	
HMWK+ HBME-1+	Yok	8 (57.1)	42 (97.7)	50	0.000
	Var	6 (42.9)	1 (2.3)	7	
GAL-3+ HBME-1+	Yok	3 (21.4)	43 (100)	46	0.000
	Var	11 (78.6)	-	11	
Herhangi ikisi	Yok	1 (7.1)	41 (95.3)	42	0.000
	Var	13 (92.9)	2 (4.7)	15	
CK-19+ HMWK+ GAL-3+	Yok	7 (50.0)	43 (100)	50	0.000
	Var	7 (50.0)	-	7	
CK-19+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	4 (28.6)	43 (100)	47	0.000
	Var	10 (71.4)	-	10	
HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	7 (50.0)	43 (100)	50	0.000
	Var	7 (50.0)	-	7	
Herhangi üçü	Yok	3 (21.4)	43 (100)	46	0.000
	Var	11 (78.6)	-	11	
CK-19+ HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	Yok	8 (57.1)	43 (100)	51	0.000
	Var	6 (42.9)	-	6	
TOPLAM		14	43	57	

PKFV; Papiller karsinom folüküler varyant, DFPYT; Diğer folüküler patern yapan tümörler, CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1, p; p değeri.

* Fisher Exact test.

Antikor kombinasyonlarının tamamı incelendiğinde PKFV olgularında en yüksek pozitiflik herhangi ikisi birlikteliğinde izlendi. Buna karşılık diğer folüküler patern yapan tiroit tümör olgularında en yüksek negatiflik (%100), CK-19 ve GAL-3, HMWK ve GAL-3,

GAL-3 ve HBME-1, CK-19+HMWK ve GAL-3, CK-19+HBME-1 ve GAL-3, herhangi üçü ve CK-19+HMWK+GAL-3 ve HBME-1 birlikteliklerinde görüldü, (Tablo 41).

Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikörlerinin ikili, üçlü ve dördü koekspresyonlarına göre tüm kombinasyonlarda istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark tespit edildi, (Fisher Exact test, p=0.000), (Tablo 41).

Her iki grupta (PKFV ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri), tek antikör ekspresyonu açısından gerek duyarlık gerekse seçicilik oranlarının %50 ve üzeri olduğu, buna bağlı tanı doğruluğu değerlerinin ise %75 ve üzeri olduğu gözlemlendi. Bunlar içerisinde duyarlık, seçicilik ve tanısallık doğruluğun tümü birden göz önüne alındığında Gal-3'ün diğer antikörlere göre daha anlamlı derecede yüksek değerler (sırasıyla %85.7, %100, %100) gösterdiği saptandı, (Tablo 42).

Tablo 42. Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikörlerinin ekspresyon ve koekspresyonlarındaki duyarlık, seçicilik ve tanısallık doğruluk açısından kıyaslanması

EKSPRESYON	DUYARLIK (%)	SEÇİCİLİK (%)	(+) KD (%)	(-) KD (%)	T DOĞRULUK (%)
CK-19+	92.9	79.1	59.1	97.1	82.5
HMWK+	50.0	83.7	50.0	83.7	75.4
GAL-3+	85.7	100.0	100.0	95.5	96.5
HBME-1+	78.6	93.0	78.6	93.0	89.5
CK-19+HMWK+	50.0	97.7	87.5	85.7	86.0
CK-19+GAL-3+	85.7	100.0	100.0	95.5	96.5
CK-19+HBME-1+	78.6	95.5	84.6	93.2	91.2
HMWK+GAL-3+	50.0	100.0	100.0	86.0	90.1
HMWK+HBME-1+	42.9	97.7	85.7	84.0	84.2
GAL-3+HBME-1+	78.6	100.0	100.0	93.5	94.5
Herhangi ikisi	92.9	95.5	86.7	97.6	94.7
CK-19+ HMWK+ GAL-3+	50.0	100.0	100.0	86.0	87.7
CK-19+ GAL-3+ HBME-1+	71.4	100.0	100.0	91.5	93.0
HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	50.0	100.0	100.0	86.0	87.7
Herhangi üçü	78.6	100.0	100.0	93.5	94.7
CK-19+ HMWK+ GAL-3+ HBME-1+	42.8	100.0	100.0	84.3	89.5

PKFV; Papiller karsinom folüküler varyant, KD; Kestirim değeri, T;Tanı , CK-19; Cytokeratin-19 Ab-1, HMWK; High molecular weight keratin Ab-3, GAL-3; Galectin-3 Ab-1, HBME-1; Mesothelioma Ab-1.

Her iki tümör grubu ikili antikor kombinasyonu açısından değerlendirildiğinde herhangi iki antikor seçiminin tanı doğruluğunu %94.7 oranında sağladığı görülmektedir. Şayet bu iki antikor CK-19 ve GAL-3 ise duyarlık %85.7, seçicilik %100 olup tanısallık doğruluk %96.5'e çıkmaktadır (Tablo 42).

Her iki tümör grubunda herhangi üç antikor uygulanmasında tanısallık doğruluk %94.7 oranında sağlanmakta iken özellikle CK-19+GAL-3 ve HBME-1 kombinasyonunun seçilmesi diğer üçlü kombinasyonlara göre gerek duyarlık (%71.4), gerek seçicilik (%100) gerekse tanısallık doğruluk (%93) açısından daha yüksek oranlar göstermekte idi (Tablo 42).

Tablo 43. Çalışmaya alınan olguların klinik ve histopatolojik bulguları

OLGU NO	BiOPSİ NO	AD SOYAD	YAŞ	CİNS	TANI	VI	PI	KV	TMS	TBL	LBM	TLOK	TM BOYUTU	CK-19	HMWK	GAL-3	HBME-1
1	3346-93	B.Y.	56	K	PK	-	-	-	-	-		R	4,5 cm	+	-	+	-
2	5897-96	M.U	31	K	PK	-	-	-	-	-	-	R	BN	+	-	+	-
3	5823-98	M.A.	53	E	PK	-	-	-	-	-	-	İst	5 cm	+	-	+	+
4	6654-98	B.E.	27	K	PK	-	-	-	-	-	3 (+)	L	1,5 cm	+	-	+	-
5	1624-00	N.A.	40	E	PK	-	-	+	-	-	-	R	3,5 cm	-	-	-	-
6	2189-00	F.U.	21	K	PK	-	-	-	+	-	1 (-)	L	1,2-0,3 cm	+	+	-	-
7	3154-00	E.G.	42	K	PK	-	-	-	-	+	-	R,L	1,2-0,3 cm	+	+	+	+
8	3819-00	Z.H.	26	E	PK	-	-	+	-	-	-	L	3,5 cm	+	-	+	+
9	3365-01	M.P.	40	K	PK	-	-	-	-	-	-	R	2 cm	+	-	+	+
10	5307-01	M.Ö.	17	K	PK	-	-	+	-	-	-	L	2,5 cm	+	-	+	+
11	7360-01	G.S.	45	K	PK	-	-	-	-	-	-	L	1,3 cm	+	+	+	+
12	7915-01	H.Ü.	42	K	PK	-	-	-	+	+	-	R,L	3-2,5 cm	+	+	+	+
13	3678-02	B.A.	23	K	PK	+	-	-	-	-	1 (+)	L	2 cm	+	+	+	+
14	4111-02	G.Ç.	41	K	PK	-	-	-	+	+	34 (-)	R,L	1,5-0,4cm	+	+	+	+
15	4535-02	D.T.	42	K	PK	-	-	-	+	+	-	R,L	1,1-0,6 cm	+	+	+	+
16	6216-02	S.S.	36	K	PK	-	-	+	-	-	-	L	2,5 cm	+	+	+	+
17	6590-02	N.K.	28	K	PK	-	-	-	-	-	-	R	2,1 cm	+	+	+	+
18	7998-02	E.A.	22	K	PK	-	-	-	-	-	-	L	3,5 cm	+	+	+	+
19	3069-03	B.E.	42	K	PK	-	-	+	+	+	17 (-)	R,L	1,8-0,3 cm	+	-	-	+
20	3746-03	B.B.	36	K	PK	-	-	-	-	-	-	L	3 cm	+	-	+	+
21	4144-03	H.A.	55	K	PK	-	-	+	-	-	-	R	4,5 cm	+	+	+	+
22	4480-03	R.K.	33	K	PK	-	-	+	-	-	1 (-)	R	1,7 cm	+	+	+	+
23	4498-03	N.K.	51	E	PK	-	-	+	-	-	-	R	1,4 cm	+	+	+	+
24	6081-03	Ö.Ö.	46	E	PK	-	-	+	-	-	-	L	6 cm	+	+	+	-
25	7526-04	G.Ç.	37	K	PK	+	-	-	-	-	-	L	3 cm	+	-	+	+

Tablo 43'ün devamı

OLGU NO	BİOPSİ NO	AD SOYAD	YAŞ	CİNS	TANI	Vİ	Pİ	KV	TMS	TBL	LBM	TLOK	TM BOYUTU	CK-19	HMWK	GAL-3	HBME-1
26	7786-04	H.G.	50	K	PK	-	-	-	-	-	1 (+),23 (-)	R	2,5 cm	+	+	+	+
27	8141-04	A.G.T.	39	K	PK	-	-	-	-	-	1 (+)	L	1,7 cm	+	+	+	+
28	8624-04	H.K.	39	K	PK	-	-	-	-	-	3 (+)	L	3,5 cm	+	+	+	+
29	9223-04	F.I.	42	K	PK	-	-	-	-	-	-	L	1,2 cm	+	+	+	+
30	6775-00	Ş.T.	49	K	PMK	-	-	-	-	-	1 (-)	L	0,3 cm	+	+	+	+
31	721-01	R.K.	47	E	PMK	-	-	+	-	-	-	R	0,4 cm	+	+	+	+
32	693-03	N.B.	46	K	PMK	-	-	-	-	-	-	L	0,3 cm	+	+	+	+
33	4240-03	F.G.	68	E	PMK	-	-	+	-	-	-	R	0,5 cm	+	+	+	+
34	8268-03	F.Ö.	44	K	PMK	-	-	-	-	-	-	L	0,4 cm	+	+	+	+
35	4249-04	S.A.	49	K	PMK	-	-	-	-	-	-	L	1,5 mm	+	+	+	+
36	4572-04	G.İ.	26	K	PMK	-	-	-	-	-	-	R	2,5 mm	+	+	+	+
37	4577-04	M.P.	53	K	PMK	-	-	-	+	-	-	R	2,5-3,5 mm	+	+	+	+
38	1680-88	E.O.	76	E	FK	-	-	-	-	-	-	BN	BN†	-	-	-	-
39	397-94	A.U.	61	K	FK	-	-	-	-	-	-	R	2,5 cm	+	-	-	-
40	721-97	V.Ö.	75	K	FK*	-	-	+	-	-	-	R	2,5 cm	+	-	-	+
41	235-99	D.E.	24	K	FK*	-	-	+	-	-	-	BN	2,2 cm	-	-	-	-
42	330-01	A.E.	42	K	FK*	-	-	+	-	-	-	L	1,3 cm	-	-	-	-
43	721-01	R.K.	47	E	FK	+	-	+	-	-	-	L	2,5 cm	-	-	-	-
44	3312-01	A.Ö.	45	K	FK*	-	-	+	-	-	-	BN	3,1 cm	-	-	-	-
45	6466-01	R.K.	80	K	FK	+	-	-	-	-	-	L	5,5 cm	-	-	-	-
46	7361-01	E.K.	37	E	FK	-	-	+	-	-	-	L	5 cm	-	+	-	-
47	8330-01	A.T.	35	K	FK	-	-	+	-	-	-	R	2,5 cm	-	+	-	-
48	2711-02	H.Ç.	60	E	FK	-	-	+	-	-	-	R	2,5 cm	+	+	-	-
49	4662-02	G.N.	35	K	FK	-	-	+	-	-	-	R	4 cm	-	-	-	-
50	8024-02	S.B.	49	K	FK	-	-	+	-	-	-	L	5 cm	-	+	-	-

Tablo 43'ün devamı

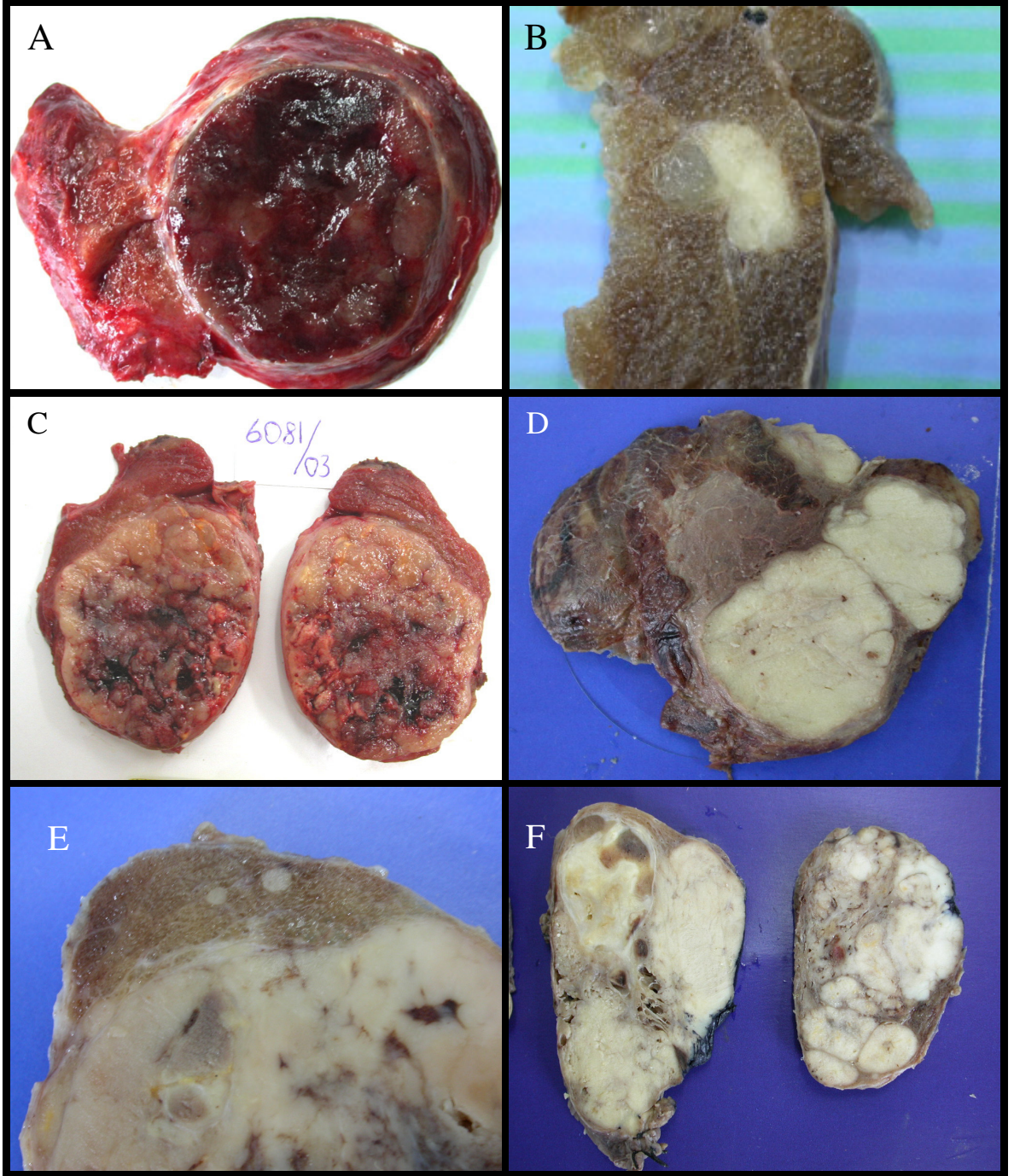
OLGU NO	BİOPSİ NO	AD SOYAD	YAŞ	CİNS	TANI	Vİ	Pİ	KV	TMS	TBL	LBM	TLOK	TM BOYUTU	CK-19	HMWK	GAL-3	HBME-1
51	6271-03	M.A.	21	E	FK	-	-	+	-	-	-	L	5,5 cm	-	-	-	-
52	8093-03	İ.E.	58	K	FK	-	+	+	-	-	-	R	6 cm	-	-	-	-
53	6106-04	D.A.	19	K	FK	-	-	+	-	-	-	R	1,7 cm	+	-	-	-
54	6718-04	Z.B.	33	K	FK	-	-	-	-	-	-	R	1 cm	-	-	-	-
55	7505-04	B.T.	34	E	FK	-	-	+	-	-	-	L	2,5 cm	+	-	-	+
56	2573-05	Y.Y.	25	K	FK	-	-	+	-	-	-	L	3,2 cm	-	-	-	-
57	1435-92	S.G.	25	K	MK	-	-	-	-	-	1 (+)	L	3 cm	-	-	-	-
58	3067-96	S.B.	67	K	MK	-	-	-	-	-	3 (+)	R	10 cm	+	-	-	-
59	445-00	G.D.	35	K	MK	+	-	-	+	-	11 (+)	R	1,7-0,5 cm	-	-	-	-
60	4008-00	S.T.	24	E	MK	+	-	-	+	-	-	L	2,5-0,5 cm	-	-	-	-
61	6253-00	A.Y.G.	49	K	MK	+	-	-	-	-	-	R	5,5 cm	-	-	-	-
62	5241-01	H.Ö.	49	K	MK	-	-	-	-	-	2 (+),14 (-)	L	5-3 cm	+	+	-	-
63	4392-04	F.K.	52	K	MK	-	-	-	-	-	-	L	3,5 cm	+	-	-	-
64	7965-04	E.D.	58	E	MK	-	-	+	-	-	-	L	3,2 cm	-	-	+	-
65	8416-04	F.K.	52	K	MK	-	-	-	-	-	2 (+),9 (-)	L	BN†	-	-	-	-
66	1698-05	K.C.	73	E	MK	+	-	-	+	-	2 (+)	R	3,8-2 cm	+	+	+	-
67	3898-05	S.K.	49	K	MK	-	-	-	+	-	-	R	BN‡	-	-	-	-
68	8067-05	A.D.	34	E	MK	+	-	-	+	-	7 (+)	R	2-1,5 cm	-	-	-	-
69	2813-00	K.A.	36	E	ADK	+	-	-	-	-	-	L	8 cm	-	-	+	-
70	4285-00	N.K.	63	E	ADK	-	-	-	-	-	-	L	BN†	+	-	+	+
71	1907-90	Z.Ç.	63	K	APK	-	-	-	-	-	-	BN	BN†	-	-	+	-
72	1769-91	A.G.	70	K	APK	-	-	-	-	-	-	İst	BN†	-	-	+	-
73	878-96	M.T.	72	K	APK	-	-	-	-	-	-	BN	BN†	-	-	-	-
74	1187-99	S.Ç.	80	K	APK	-	-	-	-	-	-	R	BN†	+	+	-	-
75	2528-99	C.Ü.	70	K	APK	-	-	-	-	-	-	BN	BN†	-	-	+	-

Tablo 43'ün devamı

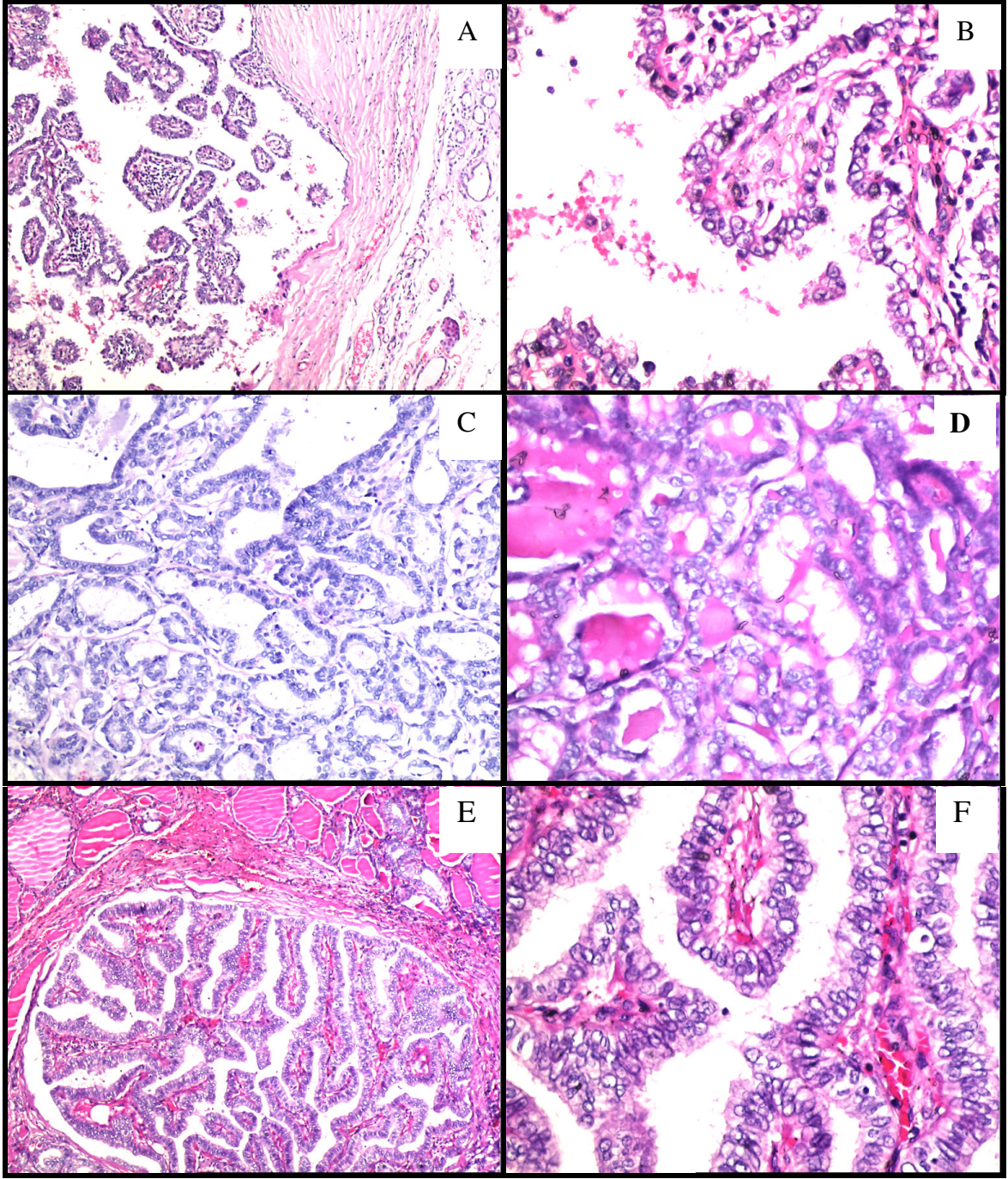
OLGU NO	BİOPSİ NO	AD SOYAD	YAŞ	CİNS	TANI	Vİ	Pİ	KV	TMS	TBL	LBM	TLOK	TM BOYUTU	CK-19	HMWK	GAL-3	HBME-1
76	3186-03	Z.K.	42	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	2 cm	+	-	-	-
77	3369-03	H.A.	50	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	3 cm	-	-	-	-
78	5121-03	P.A.	40	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	2,4 cm	-	-	-	-
79	5190-03	A.B.	46	E	FA	-	-	-	+	-	-	L	6-4 cm	-	-	-	-
80	5260-03	G.Ş.	39	K	FA	-	-	-	-	-	-	BN	1,5 cm	+	-	-	-
81	7405-03	M.Ö.	39	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	4 cm	-	-	-	-
82	118-04	Ç.Ü.	33	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	1,3 cm	-	-	-	-
83	4851-04	N.Ö.	45	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	3 cm	-	-	-	-
84	5035-04	F.E.	51	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	1,5 cm	-	-	-	-
85	6463-04	İ.A.	24	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	3 cm	-	-	-	-
86	6533-04	G.K.	44	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	2 cm	-	-	-	-
87	6942-04	Y.Ö.	39	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	4 cm	-	-	-	-
88	7873-04	A.Ç.	45	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	1,8 cm	-	+	-	+
89	8126-04	G.G.	35	E	FA	-	-	-	-	-	-	L	3,7 cm	-	-	-	-
90	55-05	H.Ç.	56	E	FA	-	-	-	-	-	-	R	5 cm	-	-	-	-
91	353-05	Ö.Y.	29	E	FA	-	-	-	-	-	-	R	4,5 cm	-	-	-	-
92	717-05	M.E.	59	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	2,2 cm	+	-	-	-
93	979-05	G.T.	27	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	3 cm	-	-	-	-
94	1363-05	E.N.K.	8	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	2 cm	-	-	-	-
95	1806-05	N.K.	35	K	FA	-	-	-	-	-	-	R	2,5 cm	+	-	-	-
96	2119-05	S.G.	45	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	3,5 cm	-	-	-	-
97	2231-05	D.Ö.	66	E	FA	-	-	-	-	-	-	L	6 cm	-	+	-	-
98	4958-05	H.Y.	49	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	4,9 cm	-	-	-	-
99	5114-05	H.B.	60	K	FA	-	-	-	-	-	-	L	2 cm	-	+	-	-

Vİ; Vasküler invazyon, **Pİ;** Perinöral invazyon, **KV;** Kapsül varlığı, **TMS;** Tümör multisentrisitesi, **TBL;** Tümör bilateralitesi, **LBVM;** Lenf bezi varlığı ve metastazı, **TLOK;** Tümör lokalizasyonu, **CK-19;** Cytokeratin-19 Ab-1, **HMWK;** High molecular weight keratin Ab-3, **GAL-3;** Galectin-3 Ab-1, **HBME-1;** Mesothelioma Ab-1, **PK;** Papiller karsinom, **PMK;** Papiller mikrokarsinom, **FK;** Folüküler karsinom, **MK;** Medüller karsinom, **ADK;** Az diferansiye karsinom, **APK;** Anaplastik karsinom, **FA;** Folüküler karsinom, **BN;**Bilinmiyor, **E;** Erkek, **K;** Kadın, (-); Yok, (+); Var, **R;** Sağ lop, **L;** Sol lop, **İst;** İstmus, * Alman Hastanesi Patoloji Bölümü'nden temin edilen olgular, † İnsizyonel biyopsi materyali, ‡ Konsültasyon materyali.

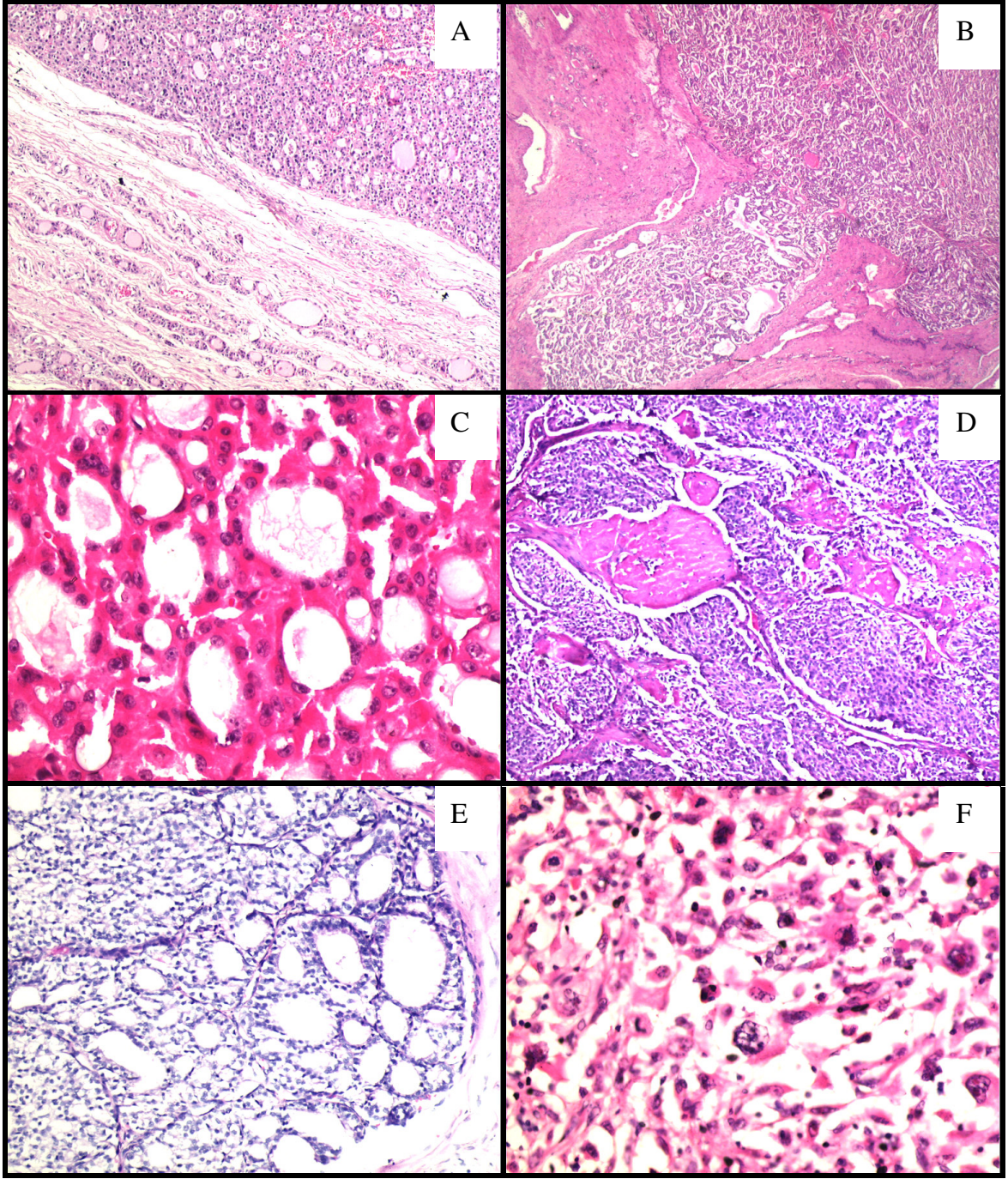
ŞEKİLLER



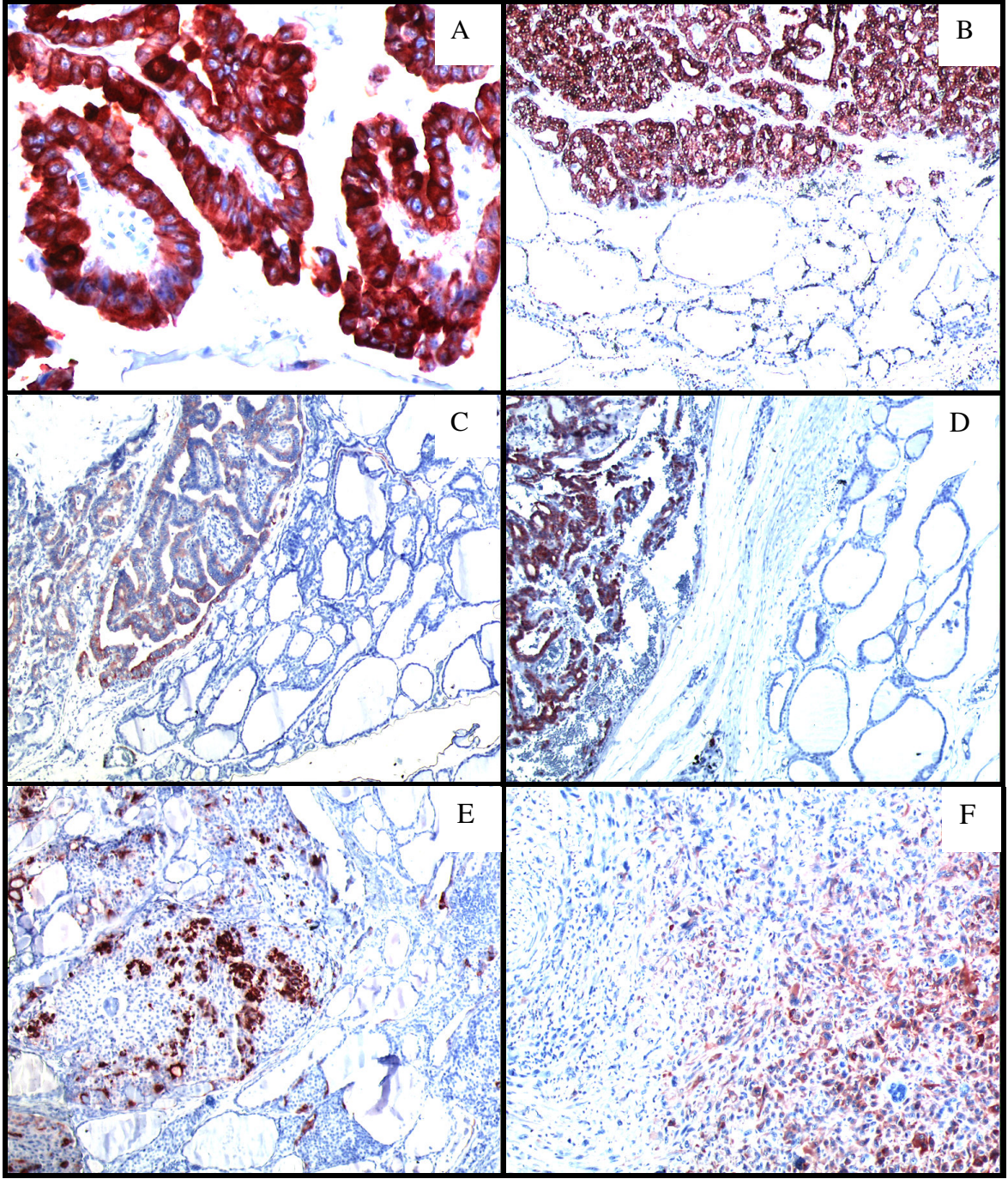
Şekil 1. A: Olgu 85'in (Folüküler adenom), B: Olgu 14'ün (Papiller karsinom klasik varyant), C: Olgu 24'ün (Yüksek silindirik hücreli PK), D-E: Olgu 74'ün (Az diferansiye karsinom), F: Olgu 70'in (Anaplastik karsinom) makroskopik görünümleri.



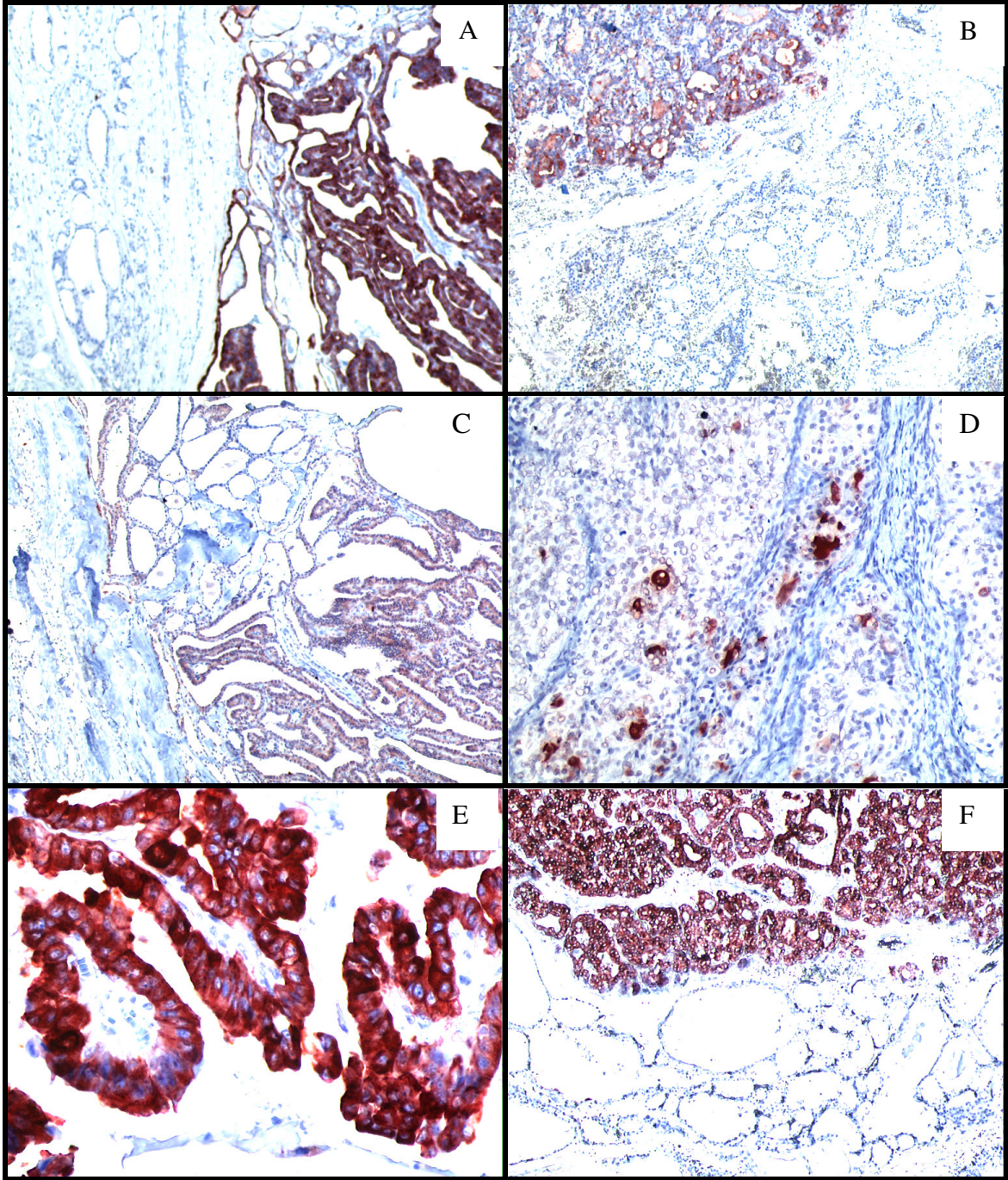
Şekil 2. A-B: Papiller karsinom klasik varyant, olgu 18 (HE X 50-200); C-D: Papiller karsinom folüküler varyant, olgu 15-30 (HE X 100-200); E-F: Papiller mikrokarsinom, olgu 36 (HE X 100-200).



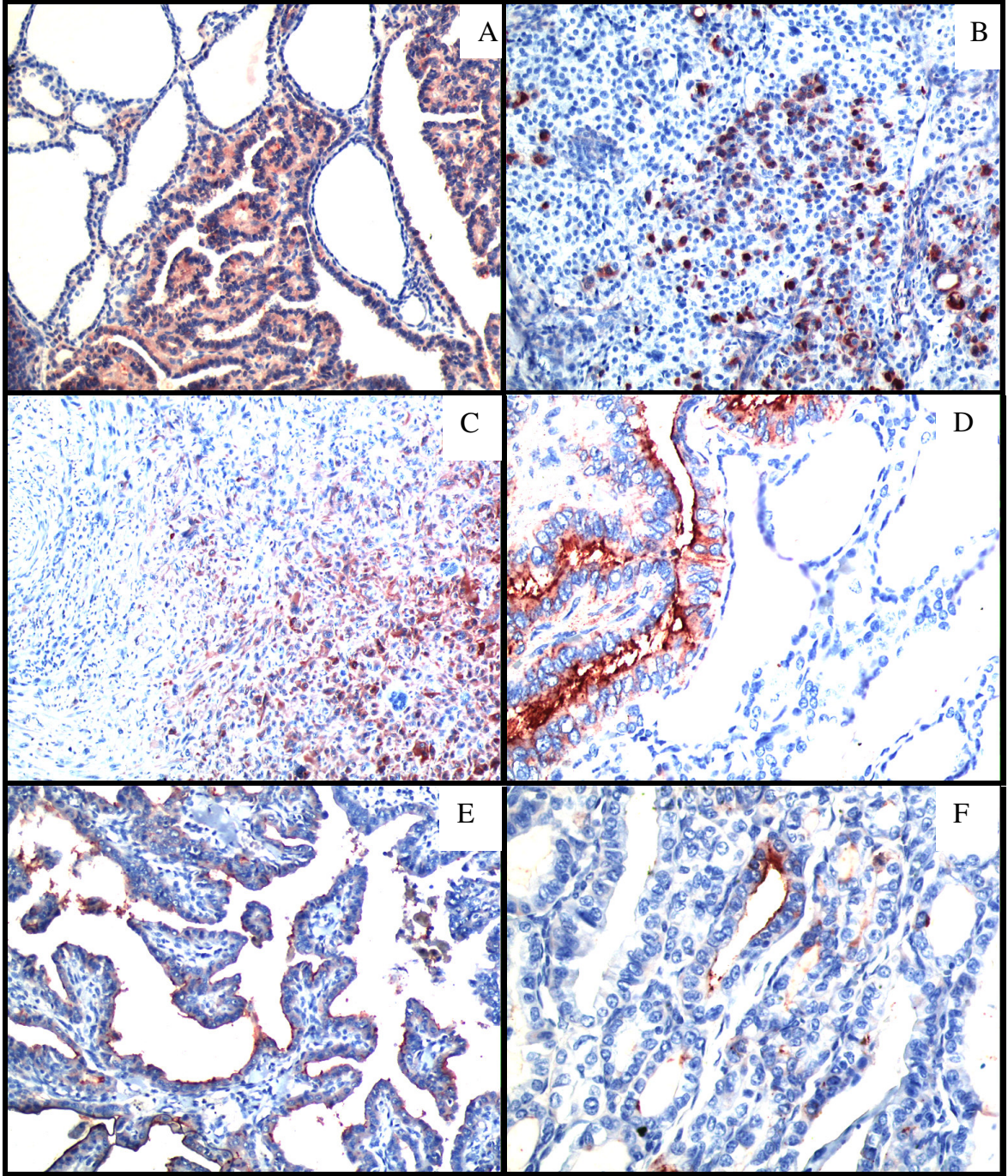
Şekil 3. A: Foliküler adenom, olgu 91 (HE X 50); B: Minimal invaziv foliküler karsinom, olgu 51 (HE X 50); C: M Minimal invaziv foliküler karsinom onkositik varyant, olgu 47 (HE X 200); D: Medüller karsinom, olgu 66 (HE X 50); E: Az diferansiye karsinom, olgu 75 (HE X 100); F: Anaplastik karsinom, olgu 96 (HE X 200).



Şekil 4. A:PKKV'de CK-19 ile diffüz (3+) ve kuvvetli boyanma, olgu 29 (immünoperoksidaz x 200); B: PMK'de CK-19 ile diffüz (3+) ve orta şiddette boyanma, olgu 32 (immünoperoksidaz x 50); C: PMK'de CK-19 ile diffüz (3+) ve zayıf boyanma, olgu 36 (immünoperoksidaz x 50); D: MIFK'da CK-19 ile diffüz (3+) ve kuvvetli boyanma, olgu 53 (immünoperoksidaz x 50); E: MK'de CK-19 ile fokal (1+) ve kuvvetli boyanma. Olgu 66 (immünoperoksidaz x 50); F: APK'de CK-19 ile fokal (2+) ve orta şiddette boyanma. Olgu 72 (immünoperoksidaz x 200).



Şekil 5. A: PKKV'de HMWK ile diffüz (3+) ve kuvvetli boyanma, olgu 17 (immünoperoksidaz x 50); B: PMK'de HMWK ile diffüz (3+) ve orta şiddette boyanma, olgu 32 (immünoperoksidaz x 50); C: PMK'de HMWK ile diffüz (3+) ve zayıf boyanma, olgu 12 (immünoperoksidaz x 50); D: MK'de HMWK ile fokal (1+) ve kuvvetli boyanma. Olgu 66 (immünoperoksidaz x 100); E: PKKV'de GAL-3 ile diffüz (3+) ve kuvvetli boyanma, olgu 23 (immünoperoksidaz x 50); F: PKKV'de GAL-3 ile diffüz (3+) ve orta şiddette boyanma, olgu 26 (immünoperoksidaz x 100);



Şekil 6. A: PKKV'de GAL-3 ile fokal (2+) ve zayıf boyanma, olgu 1 (immünoperoksidaz x 100); B: MK'de GAL-3 ile fokal (1+) ve kuvvetli boyanma. Olgu 66 (immünoperoksidaz x 100); C: APK'de GAL-3 ile fokal (2+) ve orta şiddette boyanma. Olgu 73 (immünoperoksidaz x 50); D: PMK'de HBME-1 ile diffüz (3+) ve kuvvetli boyanma, olgu 32 (immünoperoksidaz x 200); E: PKFV'de HBME-1 ile diffüz (3+) ve orta şiddette boyanma, olgu 32 (immünoperoksidaz x 100); F: PKFV'de ile fokal (1+) ve kuvvetli boyanma, olgu 18 (immünoperoksidaz x 200).

TARTIŞMA

Tiroit karsinomları en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır (4). Papiller karsinom tiroit tümörleri içinde en sık görüleni olup tüm tiroit kanserlerinin %70-80 ini oluşturur. İkinci sıklıkta ise folüküler karsinom (%10-20) gelmektedir (2,5).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2005 yılları arasındaki tiroit karsinomu nedeniyle total veya subtotal tiroidektomi yapılan vakaların sayısı 152 dir. Bunların %73'ü papiller karsinom, %11'i folüküler karsinom, %9'u medüller karsinom, %1.3'ü az diferansiye karsinom ve %3.2'si anaplastik karsinom olup bu oranlar literatür bilgileri ile uyumluluk göstermektedir (2,5).

Tiroit kanserleri genellikle 40-60 yaşları arasında görülmekte olup yaş dağılımı kanser tiplerine göre farklılık göstermektedir. Ortalama yaş PK'lerde 40-50, FK ve MK'lerde 50, ADK ve APK'lerde 60 olduğu bildirilmektedir (5) . Olgularımızın yaş ortalamaları PK' de 40.1 ± 11.2 , FK' de 45.1 ± 18.8 , MK'de 47.2 ± 15.3 , ADK'de 64.8 ± 13.9 olup literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Karsinom olgularımız cinsiyet yönünden incelendiğinde 56'sının (K/E;3/1, % 75) literatür bilgileriyle uyumlu olarak kadın olduğu gözlemlendi (5). Cinsiyetin tümör gruplarına göre dağılımı incelendiğinde tümör grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Student t testi: $t=1.048$ $p=0.297$ - Tablo 9).

Tiroit karsinomlarında büyük tümör boyutu, erkek cinsiyet, ileri yaş ve tümör dışı yayılım kötü prognoz göstergeleridir (5,41). Olgularımız tümör boyutu açısından incelendiğinde literatür bilgileri ile uyumlu olarak iyi prognoza sahip PK'den prognozu kötü olan ADK'ye doğru gidildikçe ortalama tümör boyutunun arttığı izlenmiştir.

Tiroit karsinomlarında erkek cinsiyetinde genellikle kadınlara göre prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (4,41,70). Çalışmamızda karsinom olgularında tümör boyutu ile cinsiyet kıyaslandığında, prognozun daha kötü olduğu erkek cinsinde tümör boyutunun (3.8 ± 1.9 cm) , kadın cinsine göre (2.5 ± 1.6 cm) anlamlı derecede büyük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tiroit karsinomları tiroit soliter lezyonlarının %1'inden azını oluştururlar ve mortalite oranları genellikle düşüktür. Buna rağmen oldukça sık rastlanan tiroit nodüllerinin ayırıcı tanısında yer aldıklarından klinisyen ve patologlar arasında oldukça ilgi çeken lezyonlardır. Tiroit nodüler lezyonlarında benign ile malign karakterli olanlarının ayırılması kadar, karsinomlarında tip ayrımının yapılması da prognostik olarak büyük önem taşımaktadır. Çünkü farklı histolojik tipler değişen mortalite oranlarına ve değişik tedavi özelliklerine sahiptir (1,4,16,29).

Günümüzde patolojik incelemelerde tiroit tümörlerinin tanısında altın standart halen rutin hematoksil-eozin incelemesidir. Bununla birlikte benign ile malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler sık olup foliküler ve papiller yapılar her iki lezyonda da görülebilmektedir. Tiroit tümörlerinin tanısında histopatolojik tanı kriterleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen yapılan çoğu çalışmada patolog grupları arasında malign benign ayırımında tanısal uyumluluk %5-68 arasında değişmekte olup pek iç açıcı görülmemektedir (4,9). Patologlar arasındaki tanısal güçlük genellikle FK ile PKFV ve MİFK ile FA'lar arasında yaşanmaktadır. Bu nedenlerden dolayı tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında ilave tanısal belirleyicilere gereksinim duyulmaktadır (9,29).

Yapılan birçok çalışmada CK-19, HMWK, Galectin-3 ve HBME-1 antikörlerinin tiroit karsinomları ayırıcı tanısındaki yeri incelenmiştir (4,9-15,17,19,20,22,24-29). Bu incelemeler neticesinde araştırmacılar bu konuda üç farklı sonuç ileri sürmektedirler. Bir grup CK-19 ve GAL-3 antikörlerinin tiroit tümörleri ayırıcı tanısında kullanılmayacağını ileri sürerken (1,21), diğer bir grup CK-19, GAL-3 ve HBME-1 antikörlerinin tiroit tümörlerinde benign ile malign olguları ayırmada faydalı olduğunu belirtmektedirler (9,13,20,22,24,29,55). Üçüncü grup ise CK-19, HMWK, Galectin-3 ve HBME-1 antikörlerini kullanarak tiroit papiller karsinom olgularını diğer benign veya malign tiroit lezyonlarından ayırabildiklerini bildirmektedirler (4,10-12,14,15,19,25-28).

Biz de araştırmacılar arasındaki bu fikir ayrılığından dolayı çalışmamızda CK-19, HMWK, Galectin-3 ve HBME-1 antikörlerinin tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilirliğinin ne kadar olduğunu saptamak istedik. Bu çalışmada PK, FK, MK, ADK ve

FA olgularında CK-19, HMWK, Galectin-3 ve HBME-1 ekspresyonlarının ayrı ayrı, ikili, üçlü ve dörtlü kombinasyonları incelendi.

Yapılan birçok çalışmada CK-19'un papiller karsinom tanısında değerli olduğu belirtilmektedir. Bu otörler FVPK'de dahil PK vakalarının büyük bir kısmında CK-19 antikörünün diffüz kuvvetli (3+) eksprese edildiğini bildirmektedirler (4,10,12,19,,23,26).

Beesley ve ark. (4) çalışmalarında PK'lerin %92'sinde diffüz ve kuvvetli boyanma izlerken diğer tiroit karsinom ve benign lezyonlarının büyük bir kısmında CK-19 ekspresyonunun olmadığını veya daha zayıf eksprese edildiğini tespit etmişlerdir. Khurana ve ark. (10) tiroit aspirasyon hücre blok materyallerinde yaptıkları çalışmada PK vakalarının %95'inde CK-19 ile kuvvetli ve yaygın (3+) ekspresyon saptamışlardır. Guyetant ve ark. (19)'nın çalışmasında papiller karsinom klasik varyant olgularında %100, papiller karsinomun diğer varyantlarında ise %63 oranında CK-19 ile pozitif reaksiyon tespit etmelerine karşın diğer tiroit karsinom ve adenom vakalarında CK-19 ekspresyonunun genellikle daha düşük oranda ve zayıf olduğunu belirtilmektedirler. Hirokava ve ark. (23) PK olgularının %100'ünde CK-19 ile 2+ ila 3+ yaygınlıkta kuvvetli ekspresyon saptadıklarını bildirmektedirler.

Buna karşılık bazı çalışmalarda CK-19'un benign lezyonlar ile normal tiroit dokularında da yüksek ekspresyon gösterdiği ve bu antikörün PK ayırımında kullanılamayacağı bildirilmektedir (18,21).

Çalışmamızda PK olgularının %97'sinde CK-19 ile 2+ ila 3+ yaygınlığında pozitif ekspresyon saptarken diğer tiroit karsinom ve adenom olgularında genellikle CK-19 ekspresyonunun olmadığını veya fokal ve zayıf eksprese edildiğini izledik. Sonuçlarımız Beesley ve ark. (4), Khurana ve ark. (10), Guyetant ve ark. (19), Hirokava ve ark. (23)'nın yaptığı çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Uchida ve ark. (12) tiroidin faklı benign ve malign lezyonlarında doku fiksasyonunun antikör ekspresyonuna etkisini araştırmak amacıyla, taze ya da formolin ve carnoy's solüsyonunda tespit edilmiş dokulara CK-19 antikörü uygulamışlardır. Frozen kesitlerde benign ve malign vakaların tümünde CK-19 ile kuvvetli ve yaygın ekspresyon izlendiği, buna karşılık formolinde fikse edilmiş aynı vakalarda bazı PK olguları haricinde CK-19 antijenitesinin kaybolduğunu görmüşlerdir. Formolin tespiti sonrasında kaybolan antijeni kazanmak amacıyla aynı olgular %1'lik tripsin solüsyonunda inkübe edildikten sonra tekrar CK-19 antikörü uygulanmış ve özellikle PK vakalarında belirgin oranda antijen kazanımı olduğu izlenmiştir. Ayrıca carnoy's fiksasyon materyalinde fikse edilmiş aynı olgularda antijen geri kazanımının formolin fiksasyonuna göre belirgin derecede daha fazla olduğu

belirtilmektedir (12). Çalışmamızda olgularımızın tamamı formolinde fikse edilmiş olup CK-19 immünohistokimya uygulaması sırasında tüm vakalara %0.1'lik tripsinizasyon uygulanmıştır. Sonuçlarımız Uchida ve ark. (12)'nin yaptığı çalışmayı desteklemekle birlikte çalışmamızda CK-19 immünreaktivitesinin PK olgularında diğer tiroit tümörlerine göre belirgin derecede yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda toplam 99 olgumuzun 38'inde çevre normal tiroit folükül epitel hücrelerinde CK-19 ile %1-30 oranında yama şeklinde pozitif reaksiyon izledik. Ancak %30 oranında pozitif reaksiyon veren olgu sayısı 3 dü. Çevre tiroit dokusunda izlenen pozitif reaksiyonun önemli bir kısmı %10'un altında idi. Birçok çalışmada da çevre tiroit dokusunda CK-19 ile pozitif reaksiyonun genellikle %10'un altında olduğu belirtilmekte olup çalışmamız ile uyumluluk göstermekte idi (4,9,12).

Yapılan bazı çalışmalarda PK ile diğer tiroit lezyonları ayırıcı tanısında HMWK' in kullanılabileceği belirtilmektedir (11,15,23,25,26).

Liberman ve ark. (15)'nin sitolojik hücre blok materyallerinde yaptıkları çalışmada varyantlarını da içeren PK olgularının %91'inde HMWK ile kuvvetli pozitif reaksiyon izlenirken folüküler neoplazilerde %20 oranında zayıf pozitif reaksiyon gördüklerini belirtmektedirler. Hirokawa ve ark. (23) PK ile hyalinize trabeküler adenom vakalarında yaptıkları çalışmada PK vakalarının %83'ünde HMWK ile diffüz kuvvetli ekspresyon izlerken hyalinize trabeküler adenom vakalarının tümünde ekspresyonun görülmediğini saptamışlardır. Rapheal ve ark. (25) frozen kesitlerde yaptıkları çalışmalarında varyantlarını da içeren PK olgularında HMWK ile diffüz pozitif reaksiyon saptarken folüküler neoplazi ve nodüler hiperplazilerde reaksiyonun olmadığını izlemişlerdir. Rapheal ve ark. (26) formolinde fikse edilmiş, parafine gömülü dokuda yaptıkları başka bir çalışmada PK olgularında HMWK ile orta veya diffüz reaksiyon izlerken folüküler neoplazi ve nodüler hiperplazilerde hiç reaksiyon olmadığını veya sadece fokal reaksiyon saptadıklarını belirtmektedirler.

Çalışmamızda PK'lerin %70'inde HMWK ile pozitif reaksiyon saptadık. Pozitif reaksiyon gösterenlerin de %78'i 2+ ila 3+ yaygınlıktadır. Sonuçlarımız Liberman ve ark. (15), Hirokawa ve ark. (23), Rapheal ve ark. (25,26) yaptığı çalışmalara göre biraz daha düşük bulunmuştur.

Literatürde galectin-3 ile ilgili yapılmış çok sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında GAL-3'ün kuvvetle papiller karsinomu gösterdiği belirtilmektedir (14,27). Bazı çalışmalar (4,9,20,22,24,29,30) ise tiroit tümörlerinde benign malign ayırımında GAL-3'ün oldukça faydalı olduğunu bildirilmekte olup Guyetant ve ark. (19) GAL-3'ün

benign lezyonlarda da belirgin olarak eksprese edildiğini, bu nedenle tiroit neoplazilerinin ayırıcı tanısında öneminin olmadığını ifade etmektedirler.

Weber ve ark. (14) çalışmalarında GAL-3 ile PK'lerin %87'sinde, FK'lerin %44'ünde, FA'ların ise %25'inde kuvvetli yaygın ekspresyon izlemişlerdir. Cvejic ve ark. (27) papiller görünüme sahip malign ile benign tiroit lezyonlarının ayırıcı tanısında GAL-3 ekspresyonunun önemli katkısının olduğunu belirtmektedirler.

Galectin-3 ile yaptıkları çalışmalarda, Beesley ve ark. (4), Martins ve ark. (22), Teng ve ark. (24), Gasbarri ve ark. (30) karsinom olgularında %80-100 oranında GAL-3 ekspresyonu izlemişlerdir. Buna karşılık benign olgularda GAL-3 ekspresyonunun olmadığını veya var ise de fokal ve az oranda bulunduğunu belirtmektedirler.

Çalışmamızda PK'lerin %92'sinde GAL-3 ekspresyonu saptarken FK ve FA olgularının tümünde GAL-3 immünreaktivitesi yoktu. MK olgularımızın %27'sinde, ADK olgularımızın ise %57'sinde GAL-3 ile pozitif reaksiyon izlenmiş olup pozitif reaksiyon gösterenlerin de önemli bir kısmı fokal ve zayıf şiddette idi. Sonuçlarımız Weber ve ark. (14), Cvejic ve ark. (27) yaptığı çalışmalarla uyumluluk göstermekte olup GAL-3 antikoru tanısında güçlük çekilen vakalarda PK'nin histopatolojik ayırıcı tanısına önemli derecede katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda GAL-3 ile inflamasyon alanlarında, proliferatif fibroblastlarda, lenfoid foliküllerde, makrofajlarda, sinir liflerinde ve kolloidde fokal pozitif boyanma görüldüğü belirtilmektedir (9,17,30). Özellikle makrofajlarda GAL-3 boyanması çok kuvvetli ve bazen intranükleer olarak görülmektedir. Tespit edilen bu bulgu sonucunda, benign tiroit dokularında makrofaj aktivasyonunun GAL-3 molekülü ekspresyonunu arttırdığı yönünde yorumlanmıştır (65). Bazı çalışmalarda da buna benzer olarak, inflamasyon alanlarındaki makrofajlarda ve bazı folikül lümenlerinde GAL-3 ekspresyonu saptanmış ve bunun makrofajlar tarafından ekstrasellüler boşluğa sekestre edildiği belirtilmiştir (9,28). Az sayıdaki vakamızda tümöral ve non-tümöral tiroit dokularındaki makrofajlarda ve bazı folikül lümenlerinde GAL-3 ekspresyonu izledik.

Yapılan çalışmaların bir kısmında (29,19) HBME-1'ekspresyonunun tiroit papiller karsinom ayırıcı tanısında faydalı olduğu, bazı çalışmalarda (9,13,24,55) ise tiroit neoplazilerinin benign ve malign tiplerini ayırmada değerli olduğu belirtilmektedir.

Matos ve arkadaşları (29) çalışmalarında PK'lerin %94'ünde, FK'lerin %63'ünde, Miettinen ve ark (55) ise PK olgularının %40'unda HBME-1 ile pozitif reaksiyon saptamışlardır. Diğer yandan her iki çalışmada diğer tiroit neoplazilerinde HBME-1 ile daha düşük oranda ve fokal yaygınlıkta pozitiflik izlenmiştir.

Mase ve ark. (13) PK olgularının %72'sinde, FK olgularının %92'sinde HBME-1 ile 3+ ile 4+ yaygınlıkta pozitif reaksiyon izlerken, FA ve nodüler hiperplazi olgularının %13'ünde 3+ ile 4+ yaygınlıkta pozitif reaksiyon izlediklerini bildirmektedirler. Bu çalışmada detaylı histopatolojik inceleme sonucunda folüküler adenom tanısı almış 19 olguda maligniteyi destekleyen histopatolojik bulguların saptanması nedeniyle 13'nün FK, 6'sının PK olduğuna karar verilmiş ve bu vakalarda HBME-1'in kuvvetli ve diffüz eksprese edildiği saptanmıştır.

Bizim HBME-1 ile yaptığımız çalışmada PK olgularının %84'ünde genellikle yaygın pozitif reaksiyon izledik. Şimdiye kadar yapılmış çalışmaların büyük bir kısmında PK olgularının yanı sıra diğer tiroit karsinom olgularında da belirgin düzeyde HBME-1 ekspresyonu izlenirken (9,13,24,55) bunun aksine çalışmamızda diğer karsinom olgularında nadir (%7.9) olarak HBME-1 ekspresyonu gördük. Görülen ekspresyon da fokal ve zayıf şiddette idi. İlginç olarak FK olgularımızda HBME-1 ile hiç ekspresyon izlenmedi. Ayrıca 24 FA olgumuzun sadece 1'inde HBME-1 ekspresyonu izledik. Bu bulgulara göre HBME-1 antikorunu da diğer üç antikor gibi PK'yi diğer tiroit karsinomlarından ayırmada oldukça güvenilir bir belirleyici olarak saptadık.

Prasad ve ark. (9) çalışmalarında metastaz bulunan karsinomlar ile metastazı olmayan karsinomlar arasında CK-19, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonu açısından belirgin fark izlemediklerini belirtmektedirler. Çalışmamızda da CK-19, HMWK, Gal-3 ve HBME-1 ekspresyonu ile vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör multisentrisitesi, tümör bilateralitesi, lenf bezi metastazı ve kapsül varlığı gibi prognostik parametreler arasında kayda değer bir fark tespit edilmedi.

Beesley ve ark. (4) çalışmalarında FK olgularının belirgin invaziv ile minimal invaziv olanları arasında GAL-3 ekspresyonu açısından belirgin bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Mase ve ark. (13) FK olgularında belirgin ve minimal invaziv varyantları arasında HBME-1 ekspresyonu açısından belirgin bir fark olmadığını bildirmektedirler. Çalışmamızda CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonu ile FK varyantları arasında kayda değer bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlarımız Beesley ve ark. (4), Mase ve ark. (13)'ün bulguları ile uyumluluk göstermektedir.

Son zamanlarda tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda ayırıcı tanıda tek bir antikorun yeterli olmadığı ve bunun için bir antikor panelinin oluşturulması gerektiği belirtilmektedir (9,14,17,24).

Teng ve ark. (24) çalışmalarında tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında CK-19, GAL-3 ve HBME-1'in kombinasyonunda bu üç antikordan herhangi iki veya daha fazlasını eksprese

etme oranlarının bu antikorların ayrı ayrı ekspresyonları ile kıyasladığında, kombine ekspresyon oranlarının malign olgularda belirgin derecede yükselirken benign olgularda düşüş gösterdiğini izlemişlerdir.

Weber ve ark. (14) çalışmalarında tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında GAL-3 tek başına PK da %92 oranında sensitif (duyarlı) iken, GAL-3 ile tiroit peroksidaz (TPO) kombinasyonunda sensitivite (seçicilik) oranının daha da yükseldiğini (%96) saptamışlardır. FK da ise GAL-3 tek başına %44 oranında sensitif olup GAL-3 ile tiroit peroksidaz kombinasyonunda sensitivite değişmemiştir. Bu bulgular sonucunda GAL-3 ile tiroit peroksidaz kombinasyonunun PK tanısında tamamlayıcı bir yöntem olduğu belirtilmektedir.

Prasad ve ark. (9) çalışmalarında tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında GAL-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1, CK-19'un kombinasyonunu incelemişler. GAL-3, fibronectin-1, ve HBME-1 kombinasyonunun tiroit karsinomlarında %100 sensitif olduğunu ve fibronectin-1 ile GAL-3 veya fibronectin-1 ile HBME-1 pozitif olan vakalara karsinom tanısı verilebileceğini belirtmektedirler. CITED-1 ve HBME-1'in PK ile önemli derecede ilişkili olduğunu ve PK'yi FK ve hurtle hücreli karsinomlardan ayırmada yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır.

Volanten ve ark. (17) tiroit tümörleri ayırıcı tanısında %100 sensitif ve spesifik bir belirleyici olmadığını yüksek tanısal doğruluğa ulaşmak için bir panel yapılması gerektiğini ileri sürmektedirler. Bu panelin adayları içinde HBME-1, CK-19 ve GAL-3 antikorlarının ilk sıralarda olduğunu belirtmişlerdir.

Biz de bu düşüncelerden yola çıkarak çalışmamızda CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının kombinasyonu ile ayırıcı tanıda duyarlık, seçicilik ve tanısal doğruluk oranlarımızı artırıp arttıramayacağımızı araştırdık. Karsinom olguları içinden PK olgularında bu dört antikorun belirgin derecede daha yüksek eksprese edildiğini gördük. Bu nedenden dolayı karsinom olgularımızı PK ve diğer tiroit karsinomları adı altında iki grup haline getirerek antikor kombinasyonlarının kıyaslamasını bu iki grup arasında yaptık. Bu kıyaslama sonucunda bu dört antikor PK ile belirgin derecede ilişkili idi. Ayrıca diğer karsinoma kıyasla PK için oldukça spesifik olduğunu gördük. PK ayırıcı tanısı için aynı anda en yüksek sensitivite (%91.2) ve spesifite (%94.7) oranı CK-19 ve GAL-3 koekspresyonunda izlendi. En yüksek sensitivite oranı (%97.3) ise CK-19 ekspresyonunda izlenirken en yüksek spesifite oranı (%100) HMWK ile GAL-3, HMWK ile HBME-1, HMWK+GAL-3 ve HBME-1 ve dört antikorun birlikte koekspresyonlarında görüldü (Tablo 37). Antikor birlikteliği arttıkça, antikorların tek başlarına ekspresyonlarına kıyasla sensitivite düşerken spesifitenin yükseldiği dikkatimizi çekti.

Antikorların ikili, üçlü ve dörtlü birliktelikleri içinde duyarlık, seçicilik ve tanı doğruluğu oranlarının birlikte en yüksek olduğu değerler herhangi iki antikor birlikteliğinde izlenmektedir. Herhangi iki antikor birliktelikleri arasında da en yüksek değer CK-19 ve GAL-3 koekspresyonunda saptandı. Bu bulgulardan yola çıkarak papiller karsinom ayırıcı tanısında şayet iki antikor seçilecekse bunların tüm kombinasyonlar içinde tanı doğruluğu en yüksek (%93.3) olan CK-19 ve GAL-3 olması gerektiği, şayet üç antikor seçilecekse bunlarında yine herhangi üç antikor kombinasyonları içinde tanı doğruluğu en yüksek (%91) olan CK-19, GAL-3 ve HBME-1 antikorlarının olması gerektiği sonucuna vardık.

Tablo 37'deki değerlere bakıldığında CK-19 ve GAL-3 kombinasyonunda gerek duyarlık, gerek seçicilik, gerekse tanı doğruluğu oranlarının diğer tüm kombinasyonlardan daha yüksek olması, ayrıca üçlü ve dörtlü kombinasyonlara göre de daha ekonomik ve daha az zaman ve işgücü kaybına neden olması sebebiyle bu iki antikorun seçilecek en uygun antikor kombinasyonu olduğu sonucuna varılmıştır.

Diğer iki antikorun (HMWK, HBME-1) ise papiller karsinom ayırıcı tanısında, kesin tanıya gidilemeyen problem vakalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılabilecek yardımcı potansiyel belirleyiciler olduğunu düşünmekteyiz.

Prasad ve ark (9) çalışmalarında folüküler patern gösteren benign ve malign tiroit tümörleri arasında GAL-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1, CK-19 ekspresyonlarını karşılaştırmışlar. Bu beş antikorun folüküler patern gösteren karsinomlar için yüksek derecede sensitif (\geq %90) olduğunu, bunlar içinden de GAL-3'ün en yüksek sensitivite (%89) ve tanısal doğruluk oranına (%90) sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Biz de çalışmamızda folüküler patern yapan benign ve malign tiroit tümörleri arasında CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 ekspresyonlarını karşılaştırdık. İncelememiz sonucunda CK-19, GAL-3 ve HBME-1'in folüküler patern yapan papiller karsinomlarda (FVPK) diğer folüküler patern yapan tiroit lezyonlarına kıyasla belirgin derecede yüksek eksprese edildiğini gördük. Bu nedenden dolayı folüküler patern yapan benign ve malign tiroit tümörlerini; PKFV ve diğer folüküler patern yapan tiroit tümörleri (DFPYT) adı altında iki grup haline getirerek antikor kombinasyonlarının kıyaslamasını yaptık. Bu kıyaslama sonucunda HMWK haricinde üç antikorun PKFV ile belirgin derecede ilişkili olduğunu gördük. Bu dört antikorun tek, ikili, üçlü ve dörtlü ekspresyonlarında duyarlık, seçicilik ve tanı doğruluğu oranlarına bakıldığında, en yüksek değerler GAL-3'ün (Duyarlık % 85.7, Seçicilik %100, Tanısal doğruluk %96.5) tek başına ekspresyonu ile GAL-3 ve CK-19 koekspresyonunda (Duyarlık % 85.7, Seçicilik %100, Tanısal Doğruluk %96.5) saptanması (Tablo 41) sonucunda; PKFV olgularının folüküler patern yapan diğer tiroit tümörlerinden ayrılmasında adı geçen dört

antikordan GAL-3'ün tek başına kullanılabilir en uygun antikor olduğu sonucuna varılmıştır.

SONUÇLAR

1. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2005 yıllarında toplam 152 tiroid karsinomu rapor edilmiş ve bunlar arasında papiller karsinom en sık (%72.5) görülmekte olup bunu sırayla folüküler karsinom (%13.8), medüller karsinom (%9.2), anaplastik karsinom (%3.2) ve az diferansiye karsinom (%1.3) takip etmektedir.

2. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2005 yılları arasından seçilen 70'i malign 24'ü benign tiroit tümörü, ayrıca Alman Hastanesi Patoloji Bölümü'nden temin edilen 5 folüküler karsinom vakası olmak üzere toplam 99 olgu retrospektif olarak 2004 DSÖ tiroit tümörleri histolojik klasifikasyonuna göre yeniden değerlendirildi. Tanı değişikliği olmadı, ancak önceki sınıflamaya göre hurtle hücreli adenom ve karsinom olarak tanı almış olgular, bu çalışmada folüküler adenom ve karsinom içine dahil edildi. Bu olgularda, tiroit karsinomları ayırıcı tanısında potansiyel marker olarak bildirilen CK-19, HMWK, GAL-3 ve HBME-1 antikor ekspresyonları ve koekspresyonlarına göre incelendi.

3. Olgularımızın yaş ortalamaları papiller karsinomlarda 40.1 ± 11.2 , folüküler karsinomlarda 45.1 ± 18.8 , medüller karsinomlarda 47.2 ± 15.3 , az diferansiye karsinomlarda 64.8 ± 13.9 olup tüm tiroit karsinomları kadınlarda erkeklerden 3 kat (K/E: 56/19) daha sık izlenmiştir.

4. Olgularımızda prognozu iyi olan tümör tipinden (papiller karsinom) kötü prognoza sahip tümör tipine (anaplastik karsinom) gidildikçe ortalama tümör boyutunda artış anlamlı olarak saptanmıştır (Kruskall Wallis testi, $p=0.004$).

5. Çalışmamızda erkek cinsinde prognostik parametrelerden biri olan tümör boyutunun, kadın cinsine göre anlamlı derecede büyük olduğu tespit edilmiştir (Student t testi: $t = 3.11$, $p = 0.003$).

6. Sitokeratin-19 ekspresyonu açısından yapılan immünohistokimyasal çalışmada diğer tiroit karsinomlarına kıyasla papiller karsinom (%97) olgularında belirgin olarak daha fazla ve yoğun ekspresyon izlenmiş olup CK-19'un yaygın ve kuvvetli ekspresyonu papiller karsinom ile diğer tiroit karsinomları ayırıcı tanısında destekleyici bir bulgu olarak kullanılabilir (Fisher Exact test, $p=0.000$).

7. Papiller karsinomlarda HMWK immunreaktivitesi (%70) diğer tiroit karsinom ve adenomlarına göre daha yüksek izlenmiştir. Histopatolojik olarak tanısında güçlük çekilen vakalarda, HMWK nın papiller karsinomu diğer tiroit tümörlerinden ayırmada faydalı olabileceği düşünülmüştür (Fisher Exact test, $p=0.000$).

8. Galectin-3 ile yaptığımız çalışmada papiller karsinom olgularında bu antikorun oldukça yüksek (%92) eksprese edildiği, buna karşılık foliküler karsinom ve foliküler adenom olgularında ekspresyonun hiç olmadığı, medüller karsinom ve az diferansiye karsinom olgularında ise genellikle fokal ve zayıf ekspresyon olduğu görülmüştür. Bu bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde Galectin-3'ün papiller karsinom ile diğer tiroit tümörlerinin ayırıcı tanısında faydalı bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (Fisher Exact test, $p=0.000$).

9. Yapılan çoğu çalışmalarda HBME-1'in tiroit tümörlerinde benign malign ayrımında faydalı bir yöntem olduğu bildirilmektedir. Ancak bu çalışmada papiller karsinom (%84) dışındaki diğer malign tiroit karsinomlarında HBME-1 ekspresyonunun yok denecek kadar az olduğunu saptadık. Bulgularımıza göre HBME-1 ekspresyonunun varlığı büyük olasılıkla papiller karsinomu düşündürmektedir (Fisher Exact test, $p=0.000$).

10. CK-19 (%97), HMWK(%70), Gal-3 (%92) ve HBME-1 (%84) antikorlarının tümü tiroidin papiller karsinom ve varyantlarında yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Bu antikor ekspresyonlarının papiller karsinomu diğer tiroit karsinomlarından ayırmada, histopatolojik tanıya önemli derecede katkı sağlayacağı sonucuna vardık.

11. Papiller karsinom ayırıcı tanısında CK-19, HMWK, Gal-3 ve HBME-1 antikorlarının kombine olarak kullanılması, tek antikor kullanımına göre daha yüksek oranda tanısal doğruluğa ulaştırmaktadır.

12. Antikorların ikili, üçlü ve dörtlü birliktelikleri içinde duyarlık, seçicilik ve tanı doğruluğu oranlarının birlikte en yüksek olduğu değerler herhangi iki antikor (sırasıyla %97, %87, %92) kombinasyonunda izlenmiştir. Herhangi iki antikor birliktelikleri arasında da en

yüksek değer CK-19 ve GAL-3 (Duyarlık %91, Seçicilik %95, Tanısal Doğruluk %93) kombinasyonunda saptanmış olup eğer papiller karsinom ayırıcı tanısında iki antikor kombine edilecekse bu iki antikor CK-19 ve GAL-3 olmalıdır.

13. Papiller karsinom ayırıcı tanısında histopatolojik olarak ve CK-19 ve GAL-3 kombinasyonu ile kesin tanıya ulaşılamayan vakalarda HBME-1 ve HMWK antikorları tanıyı desteklemek amacıyla CK-19 ve GAL-3 kombinasyonuna eklenmelidir.

14. Papiller karsinom folüküler varyant ile diğer folüküler patern gösteren tiroit tümörleri arasındaki ayırıcı tanıda CK-19, GAL-3 ve HBME-1 antikorları yüksek derecede sensitif (sırasıyla % 92.9, % 85.7, % 78.6) ve spesifik (sırasıyla % 79.1, % 100, % 93) olup bunlar içinde GAL-3 en yüksek tanısal doğruluk (%96.5) oranına sahiptir.

ÖZET

Endokrin organlar içinde en fazla malign tümörü görülen tiroid dokusunun epitelyal malign neoplazmlarının tanısında altın standart rutin histopatolojik incelemedir. Ancak, gerek benign gerekse malign epitelyal tümörlerin histolojik tiplerinde benzer morfolojik özelliklerin varlığı, ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patoloğlar arasında % 57'ye varabilen tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır. Bu nedenle histolojik tanıya katkı sağlayıcı immünohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmakta ve bunların rutin uygulamada kullanılabilirlikleri halen araştırılmaktadır.

Bu amaçla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-2005 yılları arasında tanı almış 152 tiroit karsinomu arasından seçilen 75 malign olgu ile 24 folüküler adenom olgusu histopatolojik parametreler açısından ve immünohistokimyasal belirleyiciler [Sitokeratin -19 (CK-19), yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMWK), galektin-3 (GAL-3) ve mezotelyoma antikoru (HBME-1)] uygulanarak retrospektif olarak yeniden incelendi.

2004 DSÖ Tiroit Tümörleri Klasifikasyonuna göre tekrar sınıflanan 99 olguda (37 papiller karsinom, 19 folüküler karsinom, 12 medüller karsinom, 5 anaplastik karsinom, 2 az diferansiye karsinom, 24 folüküler adenom) tanı değişikliği olmadı.

Karsinom olgularımızda yaş ortalaması 44.8 ± 15.7 , K/E oranı 3/1 (56/19) di. Tümör boyutu dışındaki histopatolojik parametreler açısından tümör tipleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Erkeklerde kadınlara kıyasla, ve kötü prognoza sahip karsinom tiplerinde, iyi prognoza sahip papiller karsinomlara göre, tümör boyutu belirgin derecede büyük ve anlamlıydı ($p < 0.05$).

Uygulanan her bir immün belirleyicinin tiroid papiller karsinomlarında (CK 19 % 97.3, HMWK % 70.3, GAL-3 % 91.9 ve HBME-1 % 83.8), diğer karsinom tiplerine ve adenom olgularına kıyasla oldukça anlamlı ve yüksek oranda ekspresyonu saptandı (p< 0.05). Bu belirleyicilerin ikili, üçlü ve dördü koekspresyonları, papiller karsinom ile diğer karsinom tipleri kendi aralarında gruplandırılarak ve papiller karsinom folüküler varyant ile folüküler patern yapan diğer tümörler (Folüküler karsinom ve adenomlar) kendi aralarında gruplandırılarak araştırıldı. Karsinomlar arasında; herhangi iki antikor koekspresyonunda en yüksek değer, papiller karsinomlarda CK-19 ve GAL-3 (Duyarlık %91, seçicilik %95, tanısal doğruluk %93) kombinasyonunda saptandı. Folüküler tümörlerde ise; papiller karsinom folüküler varyant grubunun diğer gruba göre tüm antikorları anlamlı (p< 0.05) ve yüksek oranlarda (CK-19 %92.9, HMWK %50, GAL-3 %85.7, HBME-1 %78.6) eksprese ettiği saptanmış ve özellikle de GAL-3 ile en yüksek tanısal doğruluk (%96.5) sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tiroit karsinomu, sitokeratin-19, HMWK, galektin-3, HBME-1.

THE USE OF CYTOKERATIN-19, HIGH MOLECULAR WEIGHT KERATIN, GALECTIN-3 AND HBME-1 EXPRESSION IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYROID CARCINOMAS

SUMMARY

Epithelial malignant tumours of thyroid represent the most common malignancies of the endocrine system. The current diagnostic ‘gold standard’ is pathologic examination using routine H&E stains. However, morphologic similarities between benign and malignant thyroid lesions are frequent, which lead diagnostic problems among pathologists and cause disagreement between them reaching about 57%. Diagnostic techniques like immunohistochemistry need to be used to make contribution to the histopathologic diagnosis and researches still continue on their usage in routine practice.

For this reason, 75 cases among 152 thyroid carcinomas, and 24 follicular adenomas diagnosed between years 1983 and 2005, were selected from the archive of Trakya University, Department of Pathology for retrospective evaluation of the histopathologic parameters using immunohistochemical markers [Cytokeratin 19 (CK-19), High Molecular Weight Keratin (HMWK), Galectin 3 (GAL-3), Mesotelial cell antibody (HBME-1)].

Ninety-nine cases (37 papillary carcinoma, 19 follicular carcinomas, 12 medullary carcinomas, 7 poorly differentiated carcinomas and 24 follicular adenomas) were reclassified according to the WHO classification of thyroid tumors and initial diagnosis was not changed for none of them.

The median age of the carcinoma cases was 44.8 ± 15.7 and F/M ratio was 3/1 (56/19). Concerning the histopathologic parameters, the tumour types showed no significant differences except from their sizes. Tumour size was prominently and significantly ($p < 0.05$) greater in men than in women and greater in the tumors with poor prognosis than the tumors with good prognosis ($p < 0.05$).

Each of the applied immune markers, were fairly significant and expressed in elevated levels in papillary thyroid carcinomas (CK-19 %97.3, HMWK %70.3, GAL-3 %91.9 ve HBME-1 %83.8) when compared to the other carcinoma types and adenomas ($p < 0.05$). The coexpressions of combinations of two, three and four of these markers were investigated by grouping papillary carcinomas and other carcinoma types in between themselves, and grouping follicular variant of papillary carcinomas and other tumours with follicular pattern (follicular carcinomas and adenomas) in between themselves. Among the carcinomas; the highest value in the coexpression of whichever of the two antibodies was set in the combination of CK-19 and GAL-3 in papillary carcinomas (sensitivity 91%, specificity 95% and accuracy 93%). In follicular tumours; all antibodies were expressed significantly ($p < 0.05$) and in high levels (CK-19 %92.9, HMWK %50, GAL-3 %85.7, HBME-1 %78.6) in the group of follicular variant of papillary carcinomas and highest diagnostic accuracy was obtained especially with the antibody GAL-3 (96.5%).

Keywords: Thyroid carcinoma, cytokeratin19, HMWK, galectin-3, HBME-1.

KAYNAKLAR

1. Cotran SR, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders Company,1989:1230-41.
2. Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In; Fletcher CDM (Ed.). Diagnostic histopathology of tumors. Second Ed. Hong Kong: Churchill Livingstone; 2000.p. 959-1056.
3. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Uruno T, Miya A, Kobayashi K et al. S100A4 expression is an early event of papillary carcinoma of the thyroid. Oncology 2004; 67: 397-402.
4. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. Histopathology 2002; 41: 236-43
5. World Health Organization (France). Tumors of endocrin organs. Lyon: The institute; 2004:49-133.
6. Muro-Cacho CA, Ku N. Tumors and tumor-like lesions of the thyroid gland. In; Pelliteri PK, McCottrey TV (Eds.) Endocrine surgery of the head and neck. Section 1. Philadelphia: Singular Pub Group (USA); 2002. p.21-47.
7. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. N Engl J Med 1985;313:428-36.
8. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı (TC). Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. Ankara: 1997
9. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1, and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol 2005;18(1):48-57.
10. Khurana KK, Truong LD, LiVolsi VA, Baloch ZW. Cytokeratin 19 immunolocalization in cell block preparation of thyroid aspirates. Arch Pathol Lab Med 2003;23(1):11-20.
11. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors significance and diagnostic applications. Tumori 2003;89:517-9.

12. Uchida H, Nakayama I, Noguchi S. An immunohistochemical study of cytokeratin and vimentin in benign and malignant thyroid lesions. *Acta Pathol Jpn* 1989;39(3):169-75.
13. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y et al. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 2003;50(2):173-7.
14. Weber KB, Shroyer KR, Heinz DE, Nawaz S, Said MS, Haugen BR. The use of a combination of galectin-3 and thyroid peroxidase for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(4):524-31.
15. Liberman E, Weidner N. Papillary and follicular neoplasms of the thyroid gland: differential immunohistochemical staining with high-molecular-weight keratin and involucrin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8(1):42-8.
16. Mitselou A, Voggiouklakis TG, Peschos D, Dallas P, Boumba VA, Agnantis NJ. Immunohistochemical of the expression of S-100 protein, epithelial membrane antigen, cytokeratin and carcinoembryonic antigen in thyroid lesions. *Anticancer Res* 2002; 22(3):1777-80.
17. Volante M, Bozzalla-Cassione F, Orlandi F, Papotti M. Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Arch* 2004; 444:309-12.
18. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 116(5):635-6.
19. Guyetant S, Michalak S, Valo I, Saint-Andre JP. Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry. *Ann Pathol* 2003;23(1):11-20.
20. Herrmann ME, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(6):710-3.
21. Fonseca E, Nesland JM, Hoie J, Sabrinho-Simoes M. Pattern of expression of intermediate cytokeratin filaments in the thyroid Gland: an immunohistochemical study of simple and stratified epithelial-type cytokeratins. *Virchows Arch* 1997;430(3):239-45.
22. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MA, Friguglietti CU, Kimura ET. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4806-10.
23. Hirokawa M, Carney JA, Ohtsuki Y. Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid gland express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(6):877-81.
24. Teng XD, Wang LJ, Yao HT, Li J, Ding W, Yan LP. Expression of cytokeratin19, galectin-3 and HBME-1 in thyroid lesions and their differential diagnoses [abstract]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2004; 33(3):212-6.
25. Raphael SJ, Apel RL, Asa SL. Brief report: detection of high-molecular-weight cytokeratins in neoplastic and non-neoplastic thyroid tumors using microwave antigen retrieval. *Mod Pathol* 1995; 8(8):870-2.

26. Raphael SJ, McKeown-Eyssen G, Asa SL. High-molecular-weight cytokeratin and cytokeratin-19 in the diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 1994; 7(3):295-300.
27. Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Havelka M. Differential expression of galectin-3 in papillary projections of malignant and non-malignant hyperplastic thyroid lesions. *Acta Chir Jugosl* 2003; 50(3):67-70.
28. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin-19, galectin-3, and HBME-1. *Endocr Pathol* 2003 ; 14(1):55-60.
29. Matos PS, Ferreira AP, Oliveira Facuri F, Assumpcao LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005 Oct;47(4):391-40.
30. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3494-502.
31. Volante M, Bozzalla-Cassione F, DePompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Papotti M. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virchows Arch.* 2004; 445(2):183-8.
32. Carcangiu ML, DeLellis RA. Thyroid gland. Damjanov I, Linder j (Ed.). In *Anderson's pathology*. Tenth Edition. St. Louis: Mosby; 1996. p. 1943-79.
33. Corliss EC. Patten's human embryology. Elements of clinical development. New York: Mc Graw-Hill inc. 1976: 330-1.
34. Moore KM, Persaud TVN. (Çeviri: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H) Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 230-3.
35. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel anatomi.1. baskı. Ankara; 1999:346-8.
36. Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Endocrine system. In; Dyson M (Ed.). *Gray's anatomy*, 38'th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1891-7.
37. Katoh R, Miyagi E, Nakamura N, Li X, Suzuki K, Kakudo K, Kobayashi M, et al. Expression of thyroid transcription factor-1 in human C cells and medullary thyroid carcinomas. *Hum Pathol* 200; 31:386-93.
38. Johnson TL, Lloyd RV, Thor A. Expression of ras oncogene p21 antigen in normal and proliferative thyroid tissues. *Am J Pathol* 1987; 127: 60-5.
39. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. (Çeviri: Aytakin Y). *Temel histoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi; 1998: 395-402.
40. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology a text and atlas with cell and molecular biology*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 655-9.
41. Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In; Mills SE, Carter D, Greenson JK, et al (Eds.). *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Fourth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.557-619.

42. Guyton AC (Çeviri: Gökhan N, Çavuşoğlu H). Tıbbi fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1989:1293-309.
43. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. (Çeviri: Bagatur AE, Baktıroğlu S, Çalangu S, Gündoğdu AS, Keskin H, Ökten A, ve ark. Cecil essentials of medicine (Türkçesi). İstanbul: Alemdar Ofset; 1991: 753-65.
44. Rosai J. Thyroid gland. In; Houstom M (Ed.), Rosai and Ackerman's surgical pathology. Ninth edition. New york: Mosby; 2004.515-94.
45. Chan JKC. Thyroid and parathyroid. In; Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (Eds.) Modern surgical pathology, Endocrine system. Volume 1, Part IX. Elsevier Science. (USA); 2003; Chapter 44, 1-96.
46. Farbota L, et al. Thyroid carcinoma in graves' disease. Surgery 1985; 98:1148-52
47. Öz F. Tiroid lezyonları atlası. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005;17-51.
48. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai C. Papiller carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. Cancer 1985; 55:805-28.
49. Tielnes ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. Cancer 1994; 73:424-31.
50. Schröder S, Böcker W, Dralle H, Kortman K-B, Stern C. The encapsulated papillary carcinoma of the thyroid. A morphologic subtype of the papillary thyroid carcinoma. Cancer 1984; 54:90-3.
51. Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. Hum Pathol 1997; 28:47-53.
52. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. clinicopathologic study of 15 cases. Am J Surg Pathol. 1989; 13:1041-9.
53. Tompson LDR, Wieneke JA, Heffes JS. Diffuse sclerosing papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotype analysis of 22 cases. Mod Pathol 2003;16:110.
54. Chan JKC, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerosing variant papillary carcinoma of the thyroid. A histological and immunohistochemical study of three cases. Histopathology 1987; 11:191-201.
55. Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant throid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. Virchows Arch 1996; 429:213-9.
56. Evans H. Follicular neoplasms of the thyroid. Cancer 1984; 54:535-40.
57. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular hurthle cell tumours of the thyroid gland. Cancer 1991;68:1944-53.
58. Sizemore G. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Semin Oncol 1987; 54:89-112.

59. Lloyd RV, Sisson JC, Marangos PJ. Calcitonin, carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1983; 51:2234-9.
60. Venkatesh SS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1990; 66:321-30.
61. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 60 cases. *Am J Clin Pathol.* 1985; 83:135-58.
62. Miettinen E. Keratin immunohistochemistry: Update of applications and pitfalls. *Pathol Ann* 1993; 28:113-43.
63. Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors. *Subcell Biochem* 1998; 31:205-62.
64. DeClerck YA, Mercurio AM, Stack MS, Chapman HA, Zutter MM, Muschel RJ et al. Proteases matrix, and cancer a workshop of the path b study section. *Am J Pathol* 2004;164(4):1131-9.
65. Ochieng J, Leite-Browning M, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246:788-91.
66. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; 85:545-54.
67. Akahani S, Inohara H, Nangia-Makker P, Raz A. Galectin-3 in tumor metastasis. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 1997; 9(45):69-75.
<http://www.gak.co.jp/TIGG>
68. Hsu S, Raine L, Fanger H. The use of antiavidine antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase tecnic. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:816-21.
69. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. İzmir: 9 Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası, 2001:81-92.
70. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P et al. Long-term results and prognostic factors in patient with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55:794-804.