

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İYİ DİFERANSİYE TİROİD TÜMÖRLERİNİN PREOPERATİF  
TANISINDA İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ  
MATERYALLERİNDE MALİGNİTE BELİRLEYİCİLERİNİN  
TANISAL DEĞERİ**

**Dr. Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
SİTOPATOLOJİ BİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Koray CEYHAN**

**Bu tez Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 10B3330007  
Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA**

**2011**

## ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini bana aktaran, disiplinli ve titiz çalışması ile örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Koray CEYHAN' a, uzmanlık eğitimimde katkıları olan Prof. Dr. Nural ERDOĞAN, Prof. Dr. Cemil EKİNCİ' ye, tezin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Serpil DİZBAY SAK'a, istatistiksel değerlendirmelerde yol gösteren Doç Dr. Yasemin YAVUZ GENÇ'e ve tüm değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın hazırlık aşamalarında emekleri için sitoloji ve patoloji laboratuvarı, arşiv ve immünohistokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini her zaman arkamda hissettiğim aileme, her zaman yanımda olan sevgili eşim Özgür' e ve canım oğlum Kerem' e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Kabul ve onay .....	i
Önsöz .....	ii
İçindekiler .....	iii
Simgeler ve kısaltmalar dizini .....	v
Resimler dizini .....	vi
Tablolar dizini .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tiroid .....	3
2.1.1. Tiroid Embriyolojisi .....	3
2.1.2. Tiroid Histolojisi .....	4
2.2. Tiroid Tümörleri .....	6
2.2.1. Epidemiyoloji .....	7
2.2.2. İnsidans .....	7
2.2.3. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı .....	7
2.2.4. Genetik Yatkınlık ve Diğer Risk Faktörleri .....	7
2.2.5. Tiroid Kanseri Gelişiminde Etkili Olan Moleküler Belirteçler .....	9
2.2.6. Klinik Prezantasyon, Tanı ve Tedavi .....	12
2.3. Papiller Tiroid Karsinomu .....	13
2.3.1. Sitolojik Özellikler .....	13
2.3.2. Histopatoloji .....	14
2.3.3. Histopatolojik Varyantlar .....	14
2.4. Folliküler Karsinoma .....	17
2.4.1. Sitolojik Özellikler .....	17
2.4.2. Histopatoloji .....	17
2.4.3. İnvazyon Kavramı .....	18
2.4.4. Terminoloji .....	18
2.4.5. Histopatolojik Varyantlar .....	19
2.5. Folliküler Adenoma .....	20
2.5.1. Sitolojik Özellikler .....	20
2.5.2. Histopatoloji .....	20
2.5.3. Histopatolojik Varyantlar .....	21
2.6. İndetermine Lezyonların Ayrımında Değerli Olan Antikorlar .....	22
2.6.1. Galektin-3 .....	23

2.6.2. HBME-1 .....	23
2.6.3. CK19 .....	24
2.6.4. CITED-1 .....	24
2.6.5. IMP3 .....	25
2.6.6. CD56 .....	25
2.7. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Raporlama Formatı .....	26
2.7.1. Nondiagnostik veya Yetersiz.....	27
2.7.2. Benign.....	28
2.7.3. Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon.....	28
2.7.4. Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi İçin Kuşkulu.....	28
2.7.5. Malignite İçin Kuşkulu.....	29
2.7.6. Malign.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	30
3.1. Olgu Seçimi .....	30
3.2. Sitolojik İnceleme .....	30
3.3. Histopatolojik İnceleme .....	30
3.4. İmmünohistokimyasal İnceleme .....	31
3.4.1. Kullanılan Antikorların Özellikleri .....	31
3.4.2. İmmünohistokimyasal Boyama .....	31
3.4.3. İmmünohistokimyasal Çalışmanın Değerlendirilmesi .....	31
3.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	32
4. BULGULAR .....	34
4.1. Genel Bulgular.....	34
4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular .....	35
5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇLAR .....	68
7. ÖZET .....	73
8. SUMMARY .....	75
9. KAYNAKLAR .....	77

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CK19	: Sitokeratin 19
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Folliküler Adenoma
FK	: Folliküler Karsinoma
FV-PTK	: Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu
HT	: Hashimoto Tiroiditisi
KLT	: Kronik Lenfositik Tiroiditis
NG	: Nodüler guatr
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** A-D: Benign folliküler nodüle ait sitolojik görünüm (MGG boyası)
- Resim 2.** Nodüler guatrda A- Hücre bloğu kesiti B- Sitolojik görünüm (MGG boyası)
- Resim 3.** A-F: Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon grubunda yer alan lezyonların görünümü (MGG boyası)
- Resim 4.** A-B: Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu grubunda yer alan olgulara ait sitolojik görünüm (MGG boyası)
- Resim 5.** Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu grubunda yer alan olguya ait A-Sitolojik görünüm (MGG boyası) B- Hücre bloğu kesiti
- Resim 6.** Papiller tiroid karsinomada A- Hücre bloğu kesiti B- HBME-1 ile immünboyanma
- Resim 7.** Papiller tiroid karsinomada A- Galektin-3 ile immünboyanma B- CK19 ile immünboyanma
- Resim 8.** Papiller tiroid karsinomada A- CITED-1 immünboyanması B- CD56 ekspresyon kaybı C- Fokal zayıf IMP3 ekspresyonu
- Resim 9.** Folliküler varyant papiller tiroid karsinoma A- Hücre bloğu kesiti B- HBME-1 pozitifitesi
- Resim 10.** Folliküler varyant papiller tiroid karsinomada A- Galektin-3 ekspresyonu B- CK19 ekspresyonu C- CITED-1 pozitifitesi D- CD56 ekspresyon kaybı E- IMP3 ile negatif boyanma
- Resim 11.** Folliküler karsinomada A- Hücre bloğu kesiti B- Galektin-3 ile fokal immünboyanma
- Resim 12.** Folliküler karsinomada A- HBME-1 ile fokal immünboyanma B- CK19 immünboyanması C- CITED-1 ile nonspesifik immünreaksiyon D- CD56 kuvvetli immünboyanma

## TABLolar DİZİNİ

- Tablo 2.1.** Tiroid Tümörlerinin DSÖ'ye Göre Histolojik Sınıflandırılması
- Tablo 2.2.** Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler
- Tablo 3.1.** Çalışmada Kullanılan Antikorların İsimleri, Klonları, Dilüsyon ve Ticari Kaynakları
- Tablo 4.1.** Olguların Histopatolojik Tanılarına Göre Dağılımı
- Tablo 4.2.** İİAB Materyalleri Tanılarının Bethesda Sınıflamasına Uygun Olarak Dağılımı
- Tablo 4.3.** Olguların Sitolojik Tanıları İle Ameliyat Sonrası Aldıkları Histopatolojik Tanıların Karşılaştırılması
- Tablo 4.4.** Nonneoplastik Benign Tiroid Lezyonlarında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.5.** Folliküler Adenoma Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.6.** Tüm Papiller Tiroid Karsinoma Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.7.** Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.8.** Folliküler Karsinoma Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.9.** Malignite Potansiyeli Belirsiz, İyi Diferansiye Tümör ve Malignite Potansiyeli Belirsiz, Folliküler Tümör Tanısı Alan Olgularda Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı
- Tablo 4.10.** İndetermine Olarak Değerlendirilen Tiroid İİAB Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Tanısal Yararlılığı
- Tablo 4.11.** İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Sitolojik- Patolojik Uyum Değerleri
- Tablo 4.12.** Benign- Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları
- Tablo 4.13.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma

Olgularının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

**Tablo 4.14.** Benign- Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

**Tablo 4.15.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

**Tablo 4.16.** Benign- Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.17.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.18.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.19.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.20.** Benign- Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.21.** Benign- Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.22.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

**Tablo 4.23.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları



## 1. GİRİŞ

Tiroid nodülleri toplumda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Erişkin popülasyonunda palpabl tiroid nodülü sıklığı % 4-7 arasındadır (1-5). Tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign natürde olup (hiperplastik nodül veya folliküler adenoma) yaklaşık olarak %5' i maligndir (2, 6-10). Malign olguların da %90' ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (papiller tiroid karsinomu %80, folliküler karsinoma %10-15) oluşturmaktadır (3, 11). Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) en etkin tanı yöntemidir (2, 12). Yöntemin duyarlılık ve seçiciliği, yayınların çoğunda %80-100 arasında bildirilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda, benign-malign ayırımı yapılamayan (belirsiz/indetermine kategorideki olgular) değerlendirme dışı tutulmuştur (1-3). Tiroid İİAB' nin ana amacı cerrahi gerektiren tümörü saptamak ve konservatif olarak yaklaşılan nonneoplastik/ benign lezyonlarda gereksiz cerrahi girişimi azaltmaktır (1, 6, 8, 13-15). Tiroid İİAB' nin bu başarısına karşın iki önemli sorunu vardır (3). Birincisi yetersiz veya tanısal olmayan sonuçlar, ikincisi ise tüm tiroid İİAB' lerinin %15-30' unu oluşturan indetermine kategorideki lezyonlardır (3, 14). Sitomorfolojik olarak genellikle mikrofolliküler patern gösteren bu lezyonlarda, morfolojik bulguların örtüşmesi nedeni ile benign (adenomatöz guatr, folliküler adenoma, onkositik folliküler adenoma, hürthle hücreli nodül)– malign (folliküler karsinoma, onkositik folliküler karsinoma, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu) ayırımı yapmak çoğu zaman olanaksızdır. Bu lezyonlarda kesin tanı ancak operasyon materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Cerrahi sonrasında da indetermine lezyonların ancak %20-30' unda malignite saptanmakta ve sonuç olarak olguların yaklaşık olarak %70-80' inde gereksiz cerrahi girişim yapılmaktadır (4, 16-18). Tanısal doğruluğun arttırılmasında, immünohistokimyasal yöntemlerin önemi giderek artmaktadır. İndetermine grupta yer alan bu lezyonların ayırıcı tanısında çeşitli antikorların tanısal değeri araştırılmıştır. Bunlar içerisinde en fazla galektin-3, sitokeratin 19 (CK19), HBME-1, tiroperoksidaz (TPO), CITED-1, fibronektin-1, CD56, CD57, IMP3, siklin D3, RET ve PPAR $\gamma$  gibi antikorların benign- malign tiroid nodülü ayırımında değerli oldukları iddia edilmektedir (9, 10, 17-64). Ancak bu antikorların hiçbirisi tek başına %100 güvenilir bulunmamış ve

tanısal doğruluğun arttırılabilmesi için bu antikorların bir panel halinde kullanılması önerilmektedir (9, 10, 16, 17, 19-21, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 37-39, 42, 44, 45, 57, 58, 59, 63). Tiroid nodülleri ile ilgili bu çalışmaların çoğu cerrahi operasyon materyallerinden yapılmıştır. Sitolojik materyallerden yapılan çalışmalar hem sayıca daha az hem de daha az sayıda antikor paneli içermektedir (4, 18, 19, 21, 23, 26, 28, 32, 40, 41, 46, 49-56, 61, 64). Sitopatoloji literatüründe tiroid nodüllerinin tanısı ile ilgili ve geniş antikor paneli uygulanan yalnızca birkaç çalışma vardır (21, 32, 42). Bizim çalışmamızda ise tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında değerli olabileceği düşünülen 6 antikor seçilmiş ve doğru tanı için en uygun antikor veya antikor paneli belirlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın amacı konvansiyonel sitoloji ile benign-malign ayırımı yapılamayan tiroid nodüllerinde, sorunun çözümünde değerli olduğu düşünülen 6 antikoron tek tek veya kombine kullanımının tanıya katkısını araştırmak, doğru tanı için en uygun antikor panelini belirlemek ve bu panelin gereksiz cerrahi girişimleri ne kadar azaltabileceğini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.TİROİD

Boynun alt anterior bölgesinde yer alan tiroid, istmus ile birleşen iki adet lobdan meydana gelir. Tiroglossal duktus kalıntısı olan piramidal lob, tiroidlerin %40' ında bulunur. Tiroid larinks ve trakeanın ventral ve lateral yüzlerini sarar ve tiroid kartilajın alt yarısına ulaşır (65).

Tiroid ince fibröz kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül ile ilişkili çok sayıda fibröz septa, tiroid parankimini lobüllere ayırır. Endokrinolojik olarak normal olan kişilerin tiroidlerinin % 10' unda parankimde makroskopik olarak nodülerite izlenir (65).

#### 2.1.1. Tiroid Embriyolojisi

Tiroid dokusu median ve iki adet lateral taslaktan meydana gelir. Median taslak foramen cecum düzeyinde kaudale doğru büyüyen median duktus benzeri invajinasyondan, primitif farinksin tabanında gelişir. Tiroglossal duktus olarak da bilinen bu yapının tabanında gelişmekte olan tiroid glandı bulunmaktadır. Önceleri sferik görünümde olan tiroid, trakeanın önündeki asıl lokalizasyonuna doğru ilerlerken gestasyonun yaklaşık 7. haftasında bilober şekil alır. Aşağı doğru ilerlerken tiroglossal duktus atrofiye uğrar (65).

Başlangıçta solid yapıdaki tiroid taslağı, gestasyonun 9. haftasında folliküler hücre kordonları ve tabakaları oluşturmaya başlar. 10. haftada küçük folliküller belirir. 14. haftada folliküler hücreler ile döşeli, lümenlerinde kolloid bulunan iyi gelişmiş folliküller izlenir (65).

İki adet lateral tiroid taslağı, ultimobranşial yapılardan meydana gelir. Ultimobranşial yapılar hala farinks ile bağlantı halinde iken, paratiroid taslağı ile birlikte boynun her iki tarafından aşağı doğru migrasyona başlar. 7- 8. haftalarda farinks ve paratiroidden ayrılırlar. Ultimobranşial yapıların lümenleri proliferen olan hücreler ile oblitere olarak solid bir yapı halini kazanır ve sonuçta median tiroid

taslağı ile birleşir (65).

Median tiroid ile füzyonu sonrası ultimobranşial yapı, santral kalın duvarlı stratifiye epitelyal kist ve C hücrelerinden oluşan folliküller arasında yer alan hücre gruplarından meydana gelen periferel komponente bölünür. Postnatal hayatta santral epitelyal kist büyük oranda kaybolur, bu yapıdan geride kalan artıklar ise solid hücre yuvaları olarak adlandırılır. C hücrelerinin nöral krestten geliştiği ve ultimobranşial yapılara göç ettiği düşünülmektedir (65).

### **2.1.2. Tiroid Histolojisi**

Tiroidin yapısal birimi olan follikül yuvarlak-oval şekilli bir yapıdır. Her bir follikül apikal yüzeyleri santral ekstrasellüler kolloid ile temas eden tek sıralı follikül hücreleri ile döşelidir. Eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak-oval nükleusa sahip follikül hücrelerinin nükleusları bazal yerleşimli olup ince granüler kromatinli ve belirgin olmayan nükleollüdür. Alçak küboidal veya kolumnar şekilli ve değişken boyuta sahip bu hücrelerin şekil ve boyutu, tiroid hormon sentezi ile ilişkilidir. Ultrastrüktürel olarak granüler endoplazmik retikulum ve mitokondri, sitoplazmada kolaylıkla izlenen elemanlardır. Follikül hücrelerinin tabanları kapiller ağdan zengin ince fibrovasküler stroma üzerinde yer alır. Tiroid lobülleri 20-40 follikülden meydana gelir. Lobüller ince bir fibröz bağ doku ile sarılır ve her biri küçük arterial dal ile kanlanır. Lobüller ayıran fibröz doku, tiroid kapsülü ile devamlılık gösterir (65, 66).

Folliküllerin ortasında yer alan kolloidin içinde tiroglobulin bulunur. Tiroglobulin iyodine bir glikoprotein olup triiodotironin (T<sub>3</sub>) ve tiroksinin (T<sub>4</sub>) öncülüdür. Kolloid amorf eozinofilik görünümündedir ve PAS ve tiroglobulin boyaları ile gösterilebilir. Kolloid içinde değişken boyutlarda yuvarlak-oval şeffaf boşluklar sık olarak gözlenir ve bazen içlerinde kalsium oksalat kristalleri de yer alır (65, 66).

Folliküler hücreler tiroglobulin ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile sitoplazmik boyanma gösterir. Bazı çalışmalarda vimentin ekspresyonu da bildirilmiştir. Normal folliküler hücreler tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), TTF-

2 ve PAX8 gibi transkripsiyon faktörlerini, epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor –alfa (TGF- $\alpha$ ) ve epidermal growth factor receptor (EGF-R) gibi büyüme faktörleri ve reseptörleri yanı sıra tirotropin reseptörü ve tiroperoksidazı (TPO) eksprese ederler (65, 66).

Parafoliküler hücreler olarak da bilinen C hücreleri, folliküler hücreler arasında veya çevresinde tek tek veya küçük gruplar halinde bulunur ve kalsitonin üretirler. C hücreleri kolloidden çevrelerindeki follikül hücrelerinin sitoplazmaları ile ayrılır. Bu hücrelerin rutin hematoksilen eozin (H-E) boyalı kesitlerde tanınmaları kolay değildir. Şeffaf veya soluk granüler sitoplazma ile çevredeki folliküler hücrelerden daha büyük ve ince granüler görünümlü nükleusa sahip hücreler, C hücre şüphesi uyandırır. C hücrelerinin şekilleri değişkenlik gösterir, poligonal, yuvarlak veya iğsi görünümde olabilirler. C hücrelerinin ultrastrüktürel olarak en belirgin özelliği, sitoplazmadaki membrana bağlı kalsitonin depolanan elektron yoğun sekretuar granüllerin varlığıdır. Arjirofilik granülleri gösteren boyalar C hücrelerinin sitoplazmalarını belirginleştirir ancak bu hücrelerin saptanmasında en sık kullanılan ve en spesifik yöntem kalsitonin immünohistokimyasal (İHK) boyasıdır. Kalsitoninin yanı sıra kalsitonin geni-ilişkili peptid, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler, karsinoembriyonik antijen (CEA), kromogranin, TTF-1, kolesistokinin-2, helodermin ve çeşitli nöroendokrin peptidler ile de C hücreleri İHK ile gösterilebilir (66).

Solid hücre yuvalanmaları, skuamöz veya transisyonel epitele benzeyen interfolliküler hücre agregatlarıdır. Normal tiroid glandında bulunurlar ve çoğu araştırmacı tarafından ultimobranşial yapıların kalıntısı olduğu düşünülmektedir. Bazı solid hücre yuvalanmaları içinde C hücrelerinin varlığı gözlenmektedir. Solid hücre yuvalanmaları folliküller arasında düzensiz dağılım gösterirler, irregüler şekilli ve sınırları belirgindir. Bu hücreler poligonal, yuvarlak veya iğsi şekilli olabilir ve sıkıca bir arada dururlar. Belirgin intersellüler köprüler gözlenmemekle birlikte, ultrastrüktürel olarak desmosomlar izlenir. Solid hücre yuvalanmaları düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif boyanma gösterirken, karsinoembriyonik antijen (CEA) ile boyanmaları değişkendir. Kalsitonin ile boyanan C hücreleri, solid hücre yuvaları içinde de izlenebilir. C hücreleri solid hücre yuvalarındaki diğer

hücrelerin aksine, TTF-1 ile nükleer boyanma gösterir (66).

Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri gözlenebilir (66). Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid glandı, timik artıklar, tükrük bezi ve kıkırdak dokusu da bulunabilir (65, 66).

## 2.2. TİROİD TÜMÖRLERİ

Tiroid tümörlerini başlıca primer ve sekonder (metastatik) tümörler oluşturur. Metastatik tümörler nadir olarak izlenir. Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerden, özellikle de tiroid follikül epitelinden meydana gelir (10). Günümüzde tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında sıklıkla Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait olan sınıflandırma kullanılmaktadır (tablo 2.1). Papiller, folliküler, medüller ve indiferansiye karsinoma, en sık görülen tiroid kanserleridir (11).

**Tablo 2.1.** Tiroid Tümörlerinin DSÖ'ye Göre Histolojik Sınıflandırılması

<b>TİROİD KARSİNOMALARI</b>	<b>DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ</b>
Papiller Karsinoma	Teratoma
Foliküler Karsinoma	Primer Lenfoma ve Plazmositoma
Az Diferansiye Karsinoma	Ektopik Timoma
İndiferansiye (Anaplastik) Karsinoma	Anjiosarkoma
Skvamöz Hücreli Karsinoma	Düz Kas Tümörleri
Mukoepidermoid Karsinoma	Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri
Eozinofiller İçeren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinoma	Paraganglioma
Müsinöz Karsinoma	Soliter Fibröz Tümör
Medüller Karsinoma	Foliküler Dentritik Hücreli Tümör
Mikst Medüller ve Folliküler Hücreli Karsinoma	Langerhans Hücreli Histiositosis
Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör	Sekonder Tümörler
Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinoma	
<b>TİROİD ADENOMU VE İLİŞKİLİ TÜMÖRLER</b>	
Foliküler Adenoma	
Hyalinize Trabeküler Tümör	

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Tiroid tümörleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık % 1' ini meydana getirir. Benign tiroid tümörleri sık olarak izlenir (11). Tiroid kanserleri endokrin sistem kanserlerinin % 90 'ını oluşturur (67). Epitelyal tümörler içerisinde follikül epiteli kökenli tümörler, C hücre kökenli tümörlerden çok daha fazla gözlenir (11). Tiroidin primer lenfomaları sık olarak saptanmazken, non-epitelyal tümörleri son derece nadirdir.

### **2.2.2. İnsidans**

Tiroid kanserlerinin insidansı coğrafi bölgeler ve etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde daha fazla gözlenir (11). Tiroid kanserlerinin insidansı yılda 100.000 kişide 0.5- 13.6 oranında saptanır (67). Bu oran 1970' lerden bu yana çoğu ülkede artış göstermektedir (11). Tiroid kanseri insidansındaki bu artıştan özellikle papiller tiroid karsinoma (PTK) olguları sorumludur. Folliküler, medüller ve anaplastik karsinoma olgularında ise istatistiksel olarak bir artış söz konusu değildir (10, 68). Klasik papiller karsinoma yanı sıra folliküler varyant papiller tiroid karsinoma (FV-PTK) olguları da artış göstermektedir. Tiroid kanseri insidansının artışının nedeni tam olarak bilinmese de çeşitli faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ultrasonografi (USG) ve İİAB ile kanser saptama oranları artmıştır. Artıştaki diğer bir neden de FV-PTK' nın daha iyi tanınıyor olmasıdır (69).

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

Çocuklarda nadir olarak izlenen tiroid kanserinin insidansı 2. dekatta hızla artmaya başlar. Kadınlarda reproduktif dönemin sonlarında, erkeklerde 6. dekatta pik yapar. Kadınlarda, erkeklerden 2-3 kat daha fazla saptanır. İnsidansı çoğu ülkede son otuz yıldır artış göstermektedir (10).

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

Tiroid tümörlerinin gelişiminde genetik yatkınlık, endojen hormonal faktörler

ve çevresel risk faktörleri yer alır. Genetik yatkınlığın tiroid tümörlerinin gelişimindeki rolü en iyi medüller karsinomada gösterilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık olarak % 25' i multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip 2A, MEN tip 2B ve familyal medüller karsinomadır (10).

Foliküler hücre kaynaklı tiroid tümörlerinin yaklaşık % 5' i familyaldır. Bunlar iyi tanımlanmış herediter kanser sendromları veya henüz belirlenememiş genetik mekanizmalar ile ilişkilidir. Foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinoması olan hastaların birinci derece akrabalarında tiroid kanseri gelişim riski genel popülasyondan 4-10 kez daha fazladır. İlişkili olduğu bilinen genetik sendromlardan familyal adenomatöz polipoziste gözlenen tiroid kanseri sıklıkla PTK' dır. Cowden hastalığı olan kişilerde saptanan tiroid tümörleri ise folliküler adenoma (FA) ve folliküler karsinomadır (FK). Tiroid tümörleri nadiren Carney kompleksi, Werner sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve MEN1 sendromu ile birlikte izlenebilir. Ancak familyal folliküler hücre kökenli tiroid kanserlerinin çoğu kalıtsal sendromlar ile ilişkili değildir. Familyal nonmedüller tiroid kanseri olarak da bilinen bu tümörlerin çoğu PTK' dır (10).

Çocukluk çağında iyonize radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Eksternal radyasyon ve <sup>131</sup>I' ya internal maruziyet, tiroid kanseri gelişimi riskini arttırır. Radyasyon etkisi ile gelişen kanserlerin çoğu PTK' dır (10).

Önceden var olan benign tiroid nodülü/ adenomu veya multinodüler guatr, tiroid kanseri gelişimde diğer bir risk faktörüdür. Kanser gelişim riski benign tiroid hastalığı tanısı alınmasından sonraki ilk 10 yılda en yüksektir. Kanser gelişim riski bu süreyi izleyen 10 yıldan daha fazla süre boyunca da yüksek kalır. İyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %15, anaplastik karsinoma tanısı alan hastaların da yaklaşık %25' inde nodüler guatr (NG) mevcuttur (10).

Diyetteki iyot eksikliğinin FK ve anaplastik karsinoma gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Yüksek oranlarda iyot alınan bölgelerde ise PTK' nın relatif riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir (10). PTK kronik lenfositik tiroiditis (KLT) olan



kişilerde daha fazla gözlenmektedir (11). Son dönemlerde Parvovirüs B19' un PTK etyolojisinde rol aldığı bildirilmektedir. Nonneoplastik tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, PTK' da yüksek oranda Parvovirüs B19 proteini saptanmıştır (70).

Tiroid kanserinin kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesi, endojen hormonal faktörlerin kanser gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyet farklılığı en çok kadınlarda reproduktif dönemde belirgindir. Kadınlarda kanser oranı menopoz sonrası azalma gösterir (10).

### **2.2.5. Tiroid Kanseri Gelişiminde Etkili Olan Moleküler Belirteçler**

Tiroid kanseri gelişiminde etkili olan moleküler yolların çoğu tanımlanmıştır. PTK ve FK' da bilinen moleküler belirteçlerin çoğunu BRAF ve RAS nokta mutasyonları ile RET/PTC ve PAX8/PPAR $\gamma$  rearanjmanları meydana getirir (11). Tiroid kanseri tümörögenезisinde mikroRNA (miRNA) ekspresyonlarındaki değişikliklerin de rol oynadığı düşünülmektedir (71, 72).

#### **2.2.5.1. BRAF**

*BRAF* mutasyonları PTK' da en sık izlenen genetik değişikliktir. Tümörlerin yaklaşık % 45' inde saptanır. Mutasyonların yaklaşık olarak % 95' i 1799 numaralı nükleotidde meydana gelir, 600. rezidüde valin-glutamat yer değiştirmesi (V600E) ile ortaya çıkar (71). Bu nokta mutasyonu tiroid hücreleri için tümörojenik olan BRAF kinazın aktivasyonuna ve MAPK yolağının devamlı uyarılmasına yol açar. PTK' da izlenebilen *BRAF* aktivasyonu ile ilişkili diğer nadir mekanizmalar K601E nokta mutasyonu, 600 numaralı kodon çevresindeki küçük insersiyon ve delesyonlar ile *AKAP9/BRAF* rearanjmanlarıdır (39, 71).

*BRAF* V600E mutasyonu tipik olarak klasik PTK ile "tall cell" varyant PTK' da saptanır. FV-PTK' da daha az olarak izlenir (39, 71, 73). Bu mutasyon, az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomalarında da gözlenebilir (71, 73). Ancak *BRAF* V600E mutasyonu FK ve benign tiroid nodüllerinde saptanmaz. Bu nedenle

*BRAF* mutasyonları primer tiroid tümörlerinden PTK için spesifiktir (71). *BRAF* mutasyonu saptanan PTK' lar, mutasyon saptanmayan PTK' lara oranla daha agresif gidişlidir (39, 74).

#### **2.2.5.2.RET/PTC**

*RET/PTC* rearanjmanı PTK' da saptanan diğer bir genetik değişikliktir. *RET* reseptör tirozin kinaz geninin 3' ucu ile çeşitli genlerin 5' uçlarının füzyonu sonucu oluşur (39, 75). Günümüze kadar *RET/PTC* onkogeninin 12 formu tanımlanmış olup en sık izlenen rearanjmanlar *RET/PTC1* ve *RET/PTC3*' dir. *RET/PTC1* ve *RET/PTC3*, *RET* geninin HT (DI0SI70) veya NCOA4 (ELEI) genleri ile füzyonu sonucu oluşur. *RET/PTC* rearanjmanı RAS-RAF-MAPK kaskadını aktive ederek tümörögenezise neden olur (75).

*RET/PTC* erişkinlerdeki sporadik PTK' ların yaklaşık olarak % 20' sinde gözlenir. Farklı coğrafi bölgelerde saptanma oranı değişiklikler göstermektedir (39, 71). Radyasyona maruz kalanlarda (% 50-80) ve PTK' lı çocuk ve genç erişkinlerde (% 40-70) yüksek oranda *RET/PTC* rearanjmanı saptanır. Tümör içinde *RET/PTC* rearanjmanı dağılımı oldukça heterojendir, tüm tümör hücrelerinde saptanabileceği gibi (klonal *RET/PTC*) tümörün sadece küçük bir bölümünde de izlenebilir (nonklonal *RET/PTC*). *RET/PTC* rearanjmanı FA ve bazı benign tiroid lezyonlarında gözlenmiş olmakla birlikte, klonal *RET/PTC*' nin PTK için spesifik olduğu bildirilmektedir (71).

Yapılan çalışmalarda *RET/PTC* rearanjmanı olan PTK' ların kendine özgün patolojik veya klinik özelliklerinin olduğu gözlenmiştir. Çernobil kazası sonrası gelişen pediatrik kanserlerde *RET/PTC1*' in klasik PTK ile, *RET/PTC3*' ün ise solid varyant PTK ile ilişkili olduğu saptanmıştır (71). *RET/PTC* saptanan PTK' lar tipik olarak daha genç yaşta ortaya çıkar, genellikle klasik papiller yapıda izlenir ve lenf nodu metastazları daha sık olarak gözlenir (39, 71).

### 2.2.5.3. RAS

*RAS* genleri (*HRAS*, *KRAS* ve *NRAS*) hücre membranının iç yüzünde yer alan G-proteinlerini kodlarlar ve sinyallerin hücre içi iletiminde önemli bir rol oynarlar. *RAS* genindeki nokta mutasyonları sonucunda mutant genler devamlı aktif durumda bulunur ve MAPK ve PI3K/ AKT gibi sinyal yollarını aktive ederler (71).

PTK' larda *RAS* mutasyonları % 10-20 oranında izlenir. *RAS* mutasyonu saptanan papiller karsinomalar hemen her zaman folliküler varyant görünümündedir. Klasik tip FK (% 40-50) ve FA' larda (% 20-40) daha yüksek oranlarda *RAS* mutasyonu saptanır (71). FK' larda en sık *NRAS* mutasyonu izlenirken bunu sırası ile *HRAS* ve *KRAS* mutasyonları izler (75). *RAS* mutasyonlarının onkositik varyantlarda saptanma sıklığı daha düşüktür (71).

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

*PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı t(2;3)(q13;p25) translokasyonu sonucu oluşur. Bu translokasyon sonucunda *PAX8* geni ile *PPAR $\gamma$*  geni füzyonu meydana gelir. *PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı ile *PPAR $\gamma$*  proteini overekspresyonu gözlenir, ancak bu mekanizmanın hücre transformasyonuna nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir (71).

*PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı klasik tip FK' ların yaklaşık olarak % 30-40' ında saptanır. Onkositik karsinomalarda saptanma oranı daha düşüktür. *PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı gösteren tümörler daha genç yaşta izlenir, daha küçük boyutta olma eğilimindedir, daha çok solid büyüme paterni gösterir ve vasküler invazyon daha sık gözlenir. FK' lar dışında FA' larda düşük oranlarda ve bazen FV-PTK' da da *PAX8/PPAR $\gamma$*  rearanjmanı saptanabilir (71).

### 2.2.5.5. Mikro RNA' lar

miRNA' lar protein kodlaması yapmayan ancak protein kodlayan genlerin

ekspresyonunu negatif olarak düzenleyen RNA' lardır. Tiroid kanserlerinde çeşitli miRNA' ların regülasyonunun bozulduğu gözlenmiştir (71).

Yapılan çalışmalarda PTK' larda miR-146b, miR-221, miR-222, miR-181b, miR-155 ve miR-224' ün upregüle olduğu gözlenmiştir. Bu miRNA' lardan bazılarının PTK' daki mutasyonlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. miR-187'nin RET/PTC rearanjmanı olan karsinomalarda, miR-221 ve miR-222'nin BRAF ve RAS mutasyonu olan ve bilinen bir mutasyon saptanmayan PTK' larda, miR-146b'nin ise RAS mutasyonu içeren tümörlerde en yüksek seviyede olduğu izlenmiştir (72).

#### **2.2.6. Klinik Prezantasyon, Tanı ve Tedavi**

Tiroid tümörleri sıklıkla hasta veya doktoru tarafından insidental olarak fark edilen boyun kitlesi olarak ortaya çıkar. Genellikle asemptomatiktir. Ancak ses kısıklığı veya disfajiye de yol açabilir. Nadiren de ilk bulgu metastatik nodüller şeklinde olur (10).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla USG, İİAB ve nükleer sintigrafi kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında İİAB en etkin tanı yöntemidir (2, 12). İİAB palpasyon ile veya USG eşliğinde yapılabilir. USG lezyonun boyutunun, solid- kistik natürünün saptanmasında ve İİAB yapılırken yol gösterici olması nedeni ile oldukça yararlıdır. Tiroid sintigrafisi nodülün sıcak veya soğuk olduğunu saptar, soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllerden daha fazladır. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, boyundaki lenf bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi amacı ile kullanılabilir (10).

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda seçilen cerrahi tedavi yöntemi total veya totale yakın tiroidektomidir. Bazı durumlarda lenf bezi diseksiyonu da eklenebilir. Postoperatif <sup>131</sup>I tedavisi de uygulanabilecek diğer bir tedavi yöntemidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde serum tiroglobulin, medüller karsinoma takibinde ise

kalsitonin seviyeleri kullanılabilir (10).

### **2.3. PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU**

PTK en sık görülen tiroid kanseridir (67). İnsidansı dünya genelinde artış göstermekte olup kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat fazla görülür. Sıklıkla 20-50 yaşlarında gözlenmektedir. Çocukluk çağında sık gözlenmemekle birlikte bu yaş grubunda en sık saptanan tiroid kanseridir (76).

#### **2.3.1. Sitolojik Özellikler**

PTK' da tipik olan yapısal ve sitolojik özellikler vardır. Tümör hücreleri fibrovasküler kor içeren papillalar, üç boyutlu keskin sınırlı solid adalar ve tabakalar meydana getirir. Nükleer yarıklanma, intranükleer psödoinklüzyon ve soluk tozsu kromatin paterni PTK' nın tipik nükleer özellikleridir. Nükleusta gözlenen diğer özellikler ovalleşme, irileşme, nükleer yığılma ve "molding" varlığıdır. Nükleol sıklıkla mevcuttur. Sitoplazmada dens skuamoid görünüm olabilir. Sitoplazmik mikrovakuoller bazen izlenir. Tanı için yardımcı diğer özellikler uzamış, dens, sakızsız görünümlü kolloid, multinükleer dev hücreler ve psammomatöz kalsifikasyonlardır (39, 76, 77).

FV-PTK' da ise mikrofolliküller içeren tabakalar izlenir. Bu varyanta klasik papiller karsinomadan farklı olarak nükleer değişiklikler daha az belirgindir. Nükleer irileşme ve kromatinde solukluk tipik olarak izlenir. Ancak nükleer yarıklanmalar ve intranükleer psödoinklüzyonlar daha seyrek gözlenir (77).

PTK, "tall cell" varyantta tümör hücreleri papillalar oluşturur. Papilları döşeyen hücrelerin karakteristik olarak boyu eninin en az üç katı uzunluğundadır. Geniş granüler sitoplazmaya sahip olan bu hücrelerde PTK için tipik olan nükleer özellikler izlenir. İntranükleer psödoinklüzyonlar klasik form PTK' ya oranla daha sık olarak gözlenir. Nükleusta sıklıkla birden fazla izlenen intranükleer psödoinklüzyonlar, sabun köpüğü görünümüne neden olabilir (77).

### 2.3.2.Histopatoloji

PTK sıklıkla infiltratif büyüme paterni gösterir. FV-PTK dışında gerçek enkapsülasyon nadirdir. Tipik gelişim paterni olan papiller patern, epitelyal hücreler ile dōşeli kompleks dallanmalar gösteren parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Papillalar fibrovasküler korlar içerir. Papiller büyüme paterni dışında folliküler, solid veya trabeküler patern de izlenebilir. Tümörde kistik gelişim saptanabilir. Psammoma cisimcikleri sık rastlanan bir bulgudur (39, 76, 77).

PTK'da tanı esas olarak nükleus özellikleri ile konulur. PTK'nın karakteristik nükleus özellikleri irileşme, ovalleşme, elongasyon ve üst üste binmedir. Nükleuslarda buzlu cam görünümü mevcuttur. Nükleus membranında irregülarite, nükleuslarda yarıklar ve intranükleer inklüzyonlar sık olarak izlenir. İntranükleer inklüzyonlar PTK için karakteristiktir. Tümör hücreleri küboidal veya alçak kolumnar şekilli ve soluk eozinofilik sitoplazmaya sahip görünümündedir. Skuamöz metaplaziye sıklıkla rastlanır (39, 76, 77).

### 2.3.3. Histopatolojik Varyantlar

Bazı PTK'larda spesifik büyüme paterni, hücre tipi ve stromal reaksiyon gibi özellikler saptanır. Bu özellikler baskın olarak saptandığında tümör histolojik varyant olarak sınıflandırılır (39).

*a- Mikrokarsinoma:* Tümör çapı 1 cm'den küçük olan papiller karsinomalar, papiller mikrokarsinoma olarak adlandırılır (39). Sıklıkla benign tiroid nodülü veya KLT nedeni ile opere edilen kişilerde insidental olarak saptanır (78).

*b- Folliküler varyant:* Tüm PTK'ların %15-20'sini oluşturur. Papiller yapılar içermeyen küçük-orta büyüklükte irregüler şekilli folliküllerden meydana gelir. Folliküllerin içinde değişken oranlarda kolloid bulunur. Follikülleri dōşeyen hücrelerin çoğunda nükleuslarda irileşme, buzlu cam görünümü, nükleer yarıklar ve intranükleer psödoinklüzyonlar izlenir. Olguların üçte biri enkapsüledir (39, 76).

c- *Makrofolliküler varyant*: Tümörü oluşturan folliküllerin oldukça büyük (200 µm'den büyük) olması ile karakterizedir. Makrofolliküller tümörün yarısından fazlasını oluşturur. Arada daha küçük çaplı folliküller gözlenebilir. Follikülleri döşeyen hücreler karakteristik PTK nükleus özelliklerine sahiptir, ancak bu özellik fokal olarak da izlenebilir. Bu tümörler sıklıkla enkapsüledir (39, 76).

d- *Onkositik (Hürthle hücreli) varyant*: Genellikle papiller, daha az olarak da folliküler veya solid büyüme paterni de gösteren bu tümörlerde, geniş eozinofilik/granüler sitoplazma ve PTK için karakteristik olan nükleus özellikleri izlenir. 'Warthin benzeri' varyant, onkositik papiller karsinomanın alt tipi olarak kabul edilir. Onkositik tümör hücreleri karakteristik olarak PTK nükleus özellikleri gösterir. Papiller yapıların stromasında yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Olguların çoğu KLT ile ilişkilidir (39, 76).

e- *Berrak hücreli "Clear cell" varyant*: Papiller karsinomanın nadir olarak görülen bu varyantı, tümörün yarısından daha fazlasını oluşturan papiller karsinoma nükleer özelliklerine sahip berrak hücrelerden meydana gelir. Papiller, folliküler veya solid büyüme paternleri izlenebilir. Bazı tümörlerde berrak hücrelere onkositik hücreler eşlik edebilir. İntra ve ekstrasellüler mütin birikimi bazen gözlenebilir (39, 76).

f- *Diffüz sklerozan varyant*: Tipik olarak çocuklar ve genç erişkinlerde izlenen, bir ya da her iki tiroid lobunun tümör ile diffüz tutulumu ile karakterizedir. PTK' ların yaklaşık olarak % 2' sini oluşturur ve kadınlarda belirgin olarak daha fazla saptanır. Mikroskopik olarak tiroidin tümör ile diffüz tutulumu, dens sklerotik fibrozis, yoğun lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammoma cisimciği ve yaygın skuamöz metaplazi izlenir (39, 76).

g- *"Tall cell" varyant*: Boyu eninin en az 3 katı olan uzun kolumnar hücrelerin tümörün en az %50'sini oluşturması ile karakterizedir. Nükleer yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar sıktır. Hücre sınırları belirgin, geniş dens eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Uzamış folliküller ile ince fibrovasküler kor ve dallanmalar gösteren sıkıca

bir arada duran papillaların varlığı, trabeküler patern izlenimi verir (39, 76).

*h- Kolumnar hücreli varyant:* Oldukça nadir olan bu varyantta nükleer stratifikasyon gösteren kolumnar hücreler yaygın olarak izlenir. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır. Bazı tümörlerde subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. PTK' ya ait nükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Tümörde papiller, folliküler, solid veya kribriform büyüme paterni veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. İğsi hücreli büyüme alanları ve skuamöz metaplazi odakları, nadiren psammoma cisimcikleri saptanabilir (76).

*i- Solid varyant:* Hemen tamamı ya da yarısından fazlası solid, trabeküler veya yuvalanmalar şeklinde büyüme paterni gösteren tümörlerdir. En sık izlenen büyüme paterni olan solid patern, fibröz stroma ile ayrılan tabakalar ve yuvalanmalar oluşturan hücrelerden meydana gelir. Stroma oldukça ince olabileceği gibi kalın fibröz bantlar da içerebilir. Trabeküler paternde anastomozlaşan tümör bantları izlenir. Yuvalanmalar ile karakterize paternde ise ayrışma artefaktı gösteren fibrovasküler stroma ile çevrelenmiş belirgin sınırlı tümör adaları mevcuttur. Tüm PTK' ların %1-3' ünü oluşturan solid varyant, gençlerde, özellikle de iyonize radyasyona maruz kalan çocuklarda sık olarak izlenir (39, 76).

*j- Kribriform karsinoma:* Kribriform, trabeküler, solid, papiller ve folliküler büyüme paternleri gösteren, iğsi hücrelerden oluşan girdapsı yapılar veya morulalar meydana getiren bu tümörde multipl iyi sınırlı veya enkapsüle tümör nodülleri izlenir. Morüler hücrelerde keratinizasyon gözlenmez. Belirgin kribriform büyüme paterni ve morulalar bu tümörün en dikkat çeken özellikleridir. Mikrofolliküler yapılar izlenebilir ancak lümenlerinde kolloid nadiren mevcuttur (39, 76).

*k- Fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinoma:* Bu varyantta nodüler fasiitisi andıran bol miktarda sellüler stroma gözlenir. PTK alanları çevresindeki stromada iğsi hücrelerden oluşan fasiküller izlenir. Miksoid matriks ve dens keloid benzeri kollajen de stromada dikkati çekebilir. Monoton görünümdeki stromal hücreler ince kromatinlidir ve küçük nükleoller içerir. Mitotik figürler nadir olarak saptanır (39).



## **2.4. FOLLİKÜLER KARSİNOMA**

Tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. Folliküler karsinoma (FK), PTK' dan sonra en sık görülen tiroid kanseridir (79). Kadınlarda daha sık izlenen FK en sık 60-70 yaşları arasında gözlenir. Endemik guatr olan bölgelerde daha sık saptanır (79, 80). Etiyolojide iyot eksikliği ve radyasyona maruziyet sorumlu tutulmaktadır (81). Makroskopik olarak bir veya birkaç cm çapında çevreden belirgin kapsülle ayrılan nodüler kitle veya tüm tiroid lobunu diffüz olarak infiltre eden tümör görüntüsünde olabilir (80). Kesit yüzü gri- kremden kahverengine kadar değişik renklerde izlenir (81).

### **2.4.1. Sitolojik Özellikler**

FA- FK ayrımı sitolojik olarak yapılamaz. Bu iki tümörde tanı kapsül ve/ veya damar invazyonu varlığına göre konulur (51, 82). Sitolojik incelemelerde bu özellikler değerlendirilemediği için bu grup içerisinde yer alan lezyonlar folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi yönünden kuşkulu olarak raporlanır (82, 83). Folliküler neoplazilerin en karakteristik özelliği zeminde kolloid içermemeleri ve mikrofolliküler patern oluşturmalarıdır (84). Folliküler neoplazilere ait aspiratlar sıklıkla sellüler ve kanamalı özelliktedir. Genellikle kolloid içermeyen yaymalarda, folliküler hücreler mikrofolliküller, sinsityal yapılar, rozet ya da trabekülalar oluşturur. Nükleer yığılma sıklıkla izlenir. Folliküler hücreler normal boyutta veya normalden daha büyük olup, nispeten uniform görünümlü, yuvarlak ve hafif hiperkromatik nükleuslu, belirgin olmayan nükleoldür. Az diferansiye FK' da ise nükleer atipi gözlenmekle birlikte çok belirgin bir atipi nadiren saptanır. Bu olgularda nükleusta boyut farkı ve hiperkromazi ile belirgin büyük nükleol izlenebilir.

### **2.4.2. Histopatoloji**

FK folliküler diferansiyasyon gösteren ancak diğer spesifik tip tiroid malignitelerine ait özellikler içermeyen malign epitelyal bir tümördür (85). Mikroskopik olarak follikül yapılarından meydana gelir, nadiren trabeküler veya

solid alanlar gözlenebilir (80). Yapısal veya sitolojik atipinin varlığı malignite tanısı için yeterli değildir, kapsül ve/veya vasküler invazyonun görülmesi gereklidir (81).

### **2.4.3. İnvazyon Kavramı**

İnvazyon yaygınlığına göre FK klasik olarak iki ana kategoriye ayrılır; minimal invaziv (enkapsüle) FK ve yaygın invaziv FK (80, 81). Minimal invaziv FK’ da sınırlı kapsüller ve /veya vasküler invazyon gözlenir. Yaygın invaziv FK’ da ise çevre tiroid dokusu veya kan damarlarında yaygın invazyon saptanır (81).

Kapsüller invazyon tümörün kapsül içine penetrasyonu olarak tanımlanır (81). Kapsüller invazyon terimi üzerinde tam bir konsensus mevcut değildir. Lezyonel hücrelerin tümör kapsülü içine penetrasyonunu malignite tanısı için yeterli sayan yazarlar mevcuttur (86). Bazı yazarlar ise sadece kapsülü tam kat infiltre ederek çevre tiroid parankimine tümör hücrelerinin geçişini kapsül invazyonu olarak değerlendirirler (87, 88).

Vasküler invazyon ise damar lümeni içinde endotel ile kaplı veya trombus ile ilişkili olarak tümör hücrelerinin varlığıdır (81). Tümör ile invaze olan damarın tümör kapsülü içinde veya kapsül dışında bulunması gereklidir (80, 81, 89).

### **2.4.4. Terminoloji**

DSÖ’ ye göre minimal invaziv FK, fokal kapsüller ve/veya vasküler invazyon bulunan tümörleri tanımlar (81). Ancak bazı yazarlar minimal invaziv FK ile sadece kapsüller invazyon olan tümörleri kasteder (89, 90). PTK’ nın nükleus özelliklerinin izlenmediği enkapsüle folliküler patern gösteren bir tümörde vasküler invazyonun saptanması durumunda ise ‘enkapsüle anjioinvaziv FK’ teriminin kullanılması da önerilmektedir.

FK’ ları üç kategoriye ayırarak yapılan bir sınıflandırmada, sadece kapsüller invazyon olan tümörlerin ‘minimal invaziv FK, anjioinvaziv tümörlerin ‘orta

derecede invaziv FK ve çevre kas doku ve/veya parankime direkt olarak invazyon gösteren tümörlerin ise ‘yaygın invaziv FK olarak adlandırılması önerilmiştir (79).

Enkapsüle FK’ ları, saptanan vasküler invazyon odak sayısına göre sınıflandırma da söz konusudur. Buna göre, dörtten daha az vasküler invazyon saptanan tümörler ‘sınırlı vasküler invazyon gözlenen enkapsüle FK’, dört ve daha fazla vasküler invaziv odak saptananlar ise ‘yaygın vasküler invazyon gözlenen enkapsüle FK’ olarak adlandırılır (91).

Bazı tiroid tümörleri kesin olarak benign veya malign olarak sınıflandırılmaz. Bu lezyonlar gri zonu temsil eder ve sıklıkla malignite potansiyeli belirsiz olarak adlandırılır. Bu grupta ‘malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör’ ve ‘malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör’ yer alır. Enkapsüle folliküler bir tümörde vasküler invazyon olmaksızın şüpheli kapsüler invazyonun izlenmesi durumunda ‘malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör’ terimi kullanılır. Folliküler yapıdaki iyi diferansiye enkapsüle bir tümörde PTK açısından sadece şüpheli minör nükleus değişiklikleri olduğunda ve invazyon izlenmediğinde bu tümörler ‘malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör’ olarak adlandırılır (92).

#### **2.4.5. Histopatolojik Varyantlar**

FK’ ların DSÖ’de belirlenmiş iki varyantı bulunmaktadır; onkositik ve berrak hücreli varyantlar (81).

*a- Onkositik varyant (Hürthle hücreli karsinoma):* En az % 75’i onkositik follikül epitelinden oluşan tipi onkositik varyant olarak kabul edilir. Bu tümörler folliküler yapılardan oluşabileceği gibi solid, trabeküler patern de gösterebilir. Solid veya trabeküler paterndeki tümörlerde kolloid hiç yoktur veya minimaldir. Nükleus hiperkromatik ve pleomorfik olma eğilimindedir ve sıklıkla belirgin eozinofilik nükleol içerir. Tümör hücre sitoplazması eozinofilik granüler görünümündedir (38, 81).

*b- Berrak hücreli varyant:* Berrak hücreli varyantta ise tümörü oluşturan hücreler

baskın olarak berrak özellikte follikül epitel hücreleridir. Tümör hücreleri içinde glikojen, lipid, müsin veya dilate mitokondri bulunur. Onkositik neoplazilerde de berrak hücreli değişiklikler belirgin olarak izlenebilir (38, 81).

## **2.5. FOLLİKÜLER ADENOMA**

FA follikül epitel hücrelerinden gelişen benign enkapsüle bir tiroid tümörüdür. En sık saptanan tiroid neoplazisidir (91). Kadınlarda daha fazla saptanan bu tümör, sıklıkla 5.-6. dekatta gözlenir. İyot eksikliği olan bölgelerde daha fazla izlenir (93).

FA sıklıkla soliter, yuvarlak-oval şekilli nodüler yapıdadır ve kalınlığı değişken bir kapsül ile çevrelenmiştir. Genellikle 1-3 cm arasında boyuta sahip olmakla birlikte, boyutu büyük farklılık gösterir. Kesit yüzü gri-beyaz veya ten rengindedir. Kistik dejenerasyon ve hemoraji alanları özellikle daha büyük olan lezyonlarda olmak üzere izlenebilir (93).

### **2.5.1. Sitolojik Özellikler**

FA- FK ayrımı sitolojik olarak yapılamaz. Bu iki tümörde tanı kapsül ve/veya damar invazyonu varlığına göre konulur (51, 82). Sitolojik incelemelerde bu özellikler değerlendirilemediği için bu grup içerisinde yer alan lezyonlar folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi yönünden kuşkulu olarak raporlanır (82, 83, 94). Folliküler neoplazilerde gözlenen sitolojik özellikler folliküler karsinoma başlığı altında anlatıldığı için burada tekrar edilmeyecektir (bakınız folliküler karsinoma, sitolojik özellikler).

### **2.5.2. Histopatoloji**

FA fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir. Yapısal ve sitolojik özellikleri sıklıkla bası bulguları gösteren çevre tiroid parankiminden farklıdır (91, 93). Tümör hücreleri küboidal, kolumnar veya poligonal şekilli, sıklıkla uniform, yuvarlak nükleuslu olup arada daha büyük hiperkromatik nükleuslar izlenebilir. Belirgin olmayan stroması

vasküler yapılardan zengindir (93). Tümörü oluşturan folliküllerin boyutuna göre normofolliküler, makrofolliküler veya mikrofolliküler olarak adlandırılırlar who. Hemoraji, ödem, fibrozis, kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler gözlenebilir. Papiller veya psödopapiller yapılar nadir olsa da izlenebilir (91, 93).

### 2.5.3. Histopatolojik Varyantlar

FA' nın DSÖ'de birçok varyantı tanımlanmıştır (93).

*a- Onkositik adenoma (Hürthle hücreli adenoma):* Soliter, enkapsüle olan bu tümörün kesit yüzü kahverengi görünümündedir. Genellikle santral skar içerir. İİAB sonrası infarkt gelişmesi sık rastlanan bir özelliğidir. Tümör geniş eozinofik granüler sitoplazmalı, büyük nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerden meydana gelir. Folliküler, solid, trabeküler gibi çeşitli morfolojik görünümünde izlenebilir. Fokal olarak papiller yapılar içerebilir (93).

*b- Papiller hiperplazi gösteren FA:* Sıklıkla enkapsüle ve parsiyel olarak kistikdir (93). Papiller yapılar fokal olarak izlenir, papillalar sıklıkla FA' nın ortasında bulunur, ödematöz korlar ve korların içinde küçük folliküller mevcuttur (89). Papiller karsinoma için karakteristik olan nükleuslar bu lezyonda gözlenmez. Nadiren kalsifikasyon saptanabilir (93).

*c- Fetal adenoma:* Ödemli stromada mikrofolliküler/ trabeküler yapılar ile karakterizedir (93).

*d- Taşlı yüzük hücreli FA:* Nükleusun periferde izlendiği taşlı yüzük hücreli tümör hücrelerinden oluşan bir lezyondur (93).

*e- Müsinöz FA:* Sıklıkla mikrokistik, retiküler veya multikistik büyüme paterninin eşlik ettiği çok yoğun ekstrasellüler müsin birikimi ile karakterizedir. Tümör içinde tipik FA alanları yer alır (93).

*f- Lipoadenoma:* FA içerisinde dağınık olarak matür yağ hücreleri gözlenir (93).

*g- Berrak hücreli FA:* Follikül hücrelerinin sitoplazmalarının berraklaşması ile karakterize olup mitokondrinin şişmesi, lipid, glikojen veya tiroglobulinin intrasitoplazmik birikimi bu görünüme sebep olur (93).

*h- Atipik adenoma:* Spontan nekroz, infarkt, çok sayıda mitoz veya sellülarite artışı gösteren ancak kapsül veya vasküler invazyonu olmayan enkapsüle folliküler lezyonlardır (89).

*i- Bizar nükleuslu FA:* İzole ya da küçük gruplar halinde büyük hiperkromatik nükleuslu tümör hücreleri içeren ancak diğer yönlerden tipik FA özelliğinde lezyonlardır (89).

## **2.6. İndetermine Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Değerli Olan Antikorlar**

Tiroid İİAB materyallerinde benign- malign ayrımı yapılamayan lezyonlar, indetermine tanı grubunu oluşturur. Bu grup içerisinde önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu ve malignite yönünden kuşkulu tanı kategorilerindeki lezyonlar yer alır. İndetermine olarak tanımlanan lezyonlarda tanısal doğruluğun artırılmasında ve gereksiz cerrahi girişimlerin azaltılmasında immünohistokimyasal yöntemlerin önemi giderek artmaktadır. İmmünohistokimyasal belirteçler içerisinde en fazla galektin-3, sitokeratin 19 (CK19), HBME-1, tiroperoksidaz (TPO), CITED-1, fibronektin-1, CD56, CD57, IMP3, siklin D3, RET ve PPAR $\gamma$  gibi antikorların benign- malign tiroid nodülü ayırımında değerli oldukları iddia edilmektedir (9, 10, 17-64). Ancak bu antikorların hiçbirisi tek başına %100 güvenilir bulunmamış ve tanısal doğruluğun artırılabilmesi için bir panel halinde kullanılmaları gerektiği söylenmektedir (9, 10, 16, 17, 19-21, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 37-39, 42, 44, 45, 57, 58, 59, 63).

### 2.6.1. Galektin-3

Galektin-3  $\beta$ -galaktozid bağlayan lektin ailesi üyesidir (4, 19, 21, 24, 31, 51, 53). LGALS3 tarafından kodlanır (24). Hücre siklus regülasyonu (4, 22, 27, 31, 53), apoptozis (4, 20-22, 31, 51, 53, 64, 95), hücre büyümesi (46, 51, 64, 95), hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonu (46, 51, 53), inflamasyon (31, 64), anjiogenezis (95), neoplastik transformasyon (21, 22, 31, 33, 46, 51, 64) ve metastaz (46, 51) gibi çeşitli biyolojik ve patolojik süreçlerde rol alır. Makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve Langerhans hücrelerinde eksprese olur (31). Aktive endotel hücrelerinde de ekspresyonu gözlenmiştir (95). Bu lektin çeşitli hücre kompartmanlarında saptanmıştır. Hücre yüzeyinde, ekstrasellüler matrikste, sitoplazma veya nükleusta yer alır (46, 95, 96). Laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinleri için reseptör gibi davranır (95). Kolon, meme, mide ve beyin gibi çeşitli tümörlerde galektin-3 ekspresyonunda değişiklik bildirilmiştir (97). Çok sayıda çalışmada tiroidin çeşitli malign tümörlerinde galektin-3 ile yüksek oranda ekspresyon saptanmıştır (4, 17-21, 24, 27-29, 31, 33, 42, 67). Galektin-3'ün normal tiroid hücrelerinde eksprese olmadığı ancak malign tiroisitlerin hemen tamamında sitoplazmada eksprese olduğu bildirilmektedir (19). Tiroid tümörlerinde en sık kullanılan İHK belirteci galektin-3' tür. Hem patolojik örneklerden hem de hücre bloğu, konvansiyonel yayma, ince tabaka yaymalar olmak üzere sitolojik materyallerden yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalarda galektin-3'ün duyarlılığı %56- %92.6, seçiciliği %68- %100 arasında değiştiği bildirilmektedir (4, 18, 19, 21, 28, 42, 45, 51, 53-56). Galektin-3 ekspresyonu PTK (klasik ve folliküler varyant) ve FK' larda yüksek oranlarda saptanmıştır. PTK' larda galektin-3 ekspresyonu % 94- %98, FK' larda % 66- %94 oranında bildirilmekte ancak FA' larda ekspresyonun % 4- %10 civarında olduğu gözlenmiştir (19, 21, 24) . Normal tiroid dokusu ile KLT ve NG gibi benign lezyonlarda galektin-3 ekspresyonu hiç yoktur veya fokal olarak izlenir (3, 19, 31).

### 2.6.2. HBME-1

İlk kez normal ve neoplastik mezotel hücrelerinde tanımlanmış olan bir monoklonal antikordur (22). Normal trakeal epitel yanı sıra akciğer, pankreas ve

meme adenokarsinomalarında da eksprese olur (31). HBME-1'in tiroid malignitelerinin saptanmasında yararlı bir antikor olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (17, 18, 22-25, 27, 29, 32). Literatürde sıklıkla doku biyopsilerinde HBME-1'in etkinliği araştırılmış olmakla birlikte, hücre bloğu ve yayma preparatlarda da bu antikor ile yapılan çalışmalar mevcuttur (18, 21, 23, 32). Yapılan çalışmalarda malign tiroid tümörlerinde, özellikle PTK ve daha az olarak FK' da HBME-1 immünpozitivitesi saptanmıştır (17, 24, 25, 27, 29). PTK' da HBME-1'in duyarlılığı %72- %87, seçiciliği %90- %96 olarak bildirilmektedir (24, 27). FK' da ise HBME-1 immünpozitivitesi %50- %88 arasında gözlenmiştir (21, 24, 29). Benign tiroid nodüllerinde (FA, NG) HBME-1 immünreaktivitesi %0- %10 arasında değişen düşük oranlarda gözlenmiştir (21, 24, 29). HBME-1'in FV-PTK ile FA ayırımında etkili olduğunu iddia eden çalışmalar da mevcuttur (17, 24).

### **2.6.3. CK19**

Tiroidde keratin filamentleri içerisinde en sık CK19 çalışılmıştır. Literatürde, PTK' da CK19 ekspresyonu ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu tümörde CK19 duyarlılığı %72- %100 arasında bildirilmektedir (21, 24, 29, 40, 44). FK ve FA' da pozitivitesi daha düşük olup sırasıyla %21- 63,6 ve %5- 33,3 olarak saptanmıştır (21, 24, 29, 44). Benign tiroid nodüllerinde de düşük olmayan bir oranda CK19 immünreaktivitesi izlendiği için, karsinoma tanısı verilirken (özellikle PTK) bu antikorun tek başına kullanılmasından ziyade bir panel ile birlikte kullanılması önerilmektedir (25, 29, 40).

### **2.6.4. CITED-1**

CITED-1 geni ilk kez 1996 yılında klonlanmıştır (43). CITED-1 geni ürünü olan CITED-1 proteini, transkripsiyon faktör regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülen bir nükleer protein ailesine üyedir (27). Melanosit diferansiasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (24, 43). CITED-1'in nükleer ve sitoplazmik ekspresyonu melanositler, meme epitel hücreleri ve testiküler germ hücrelerinde izlenmiştir (24). DNA mikroarray çalışmalarında CITED-1 geninin PTK' da ekspresyonun arttığı gözlenmiştir. CITED-1 ekspresyonunun PTK için spesifik olduğu düşünülmektedir



(43). Doku biyopsilerinde yapılan az sayıda çalışmada benign- malign tiroid lezyonlarının ayrımında CITED-1'in duyarlılığı %74- %87, seçiciliği %84- %90 aralığında bulunmuştur (24, 27). CITED-1' in FK' ya oranla, PTK ve FV-PTK' da daha fazla eksprese olduğu saptanmıştır (17, 24).

### 2.6.5. IMP3

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) m-RNA bağlayıcı protein (IMP3), 580 aminoasitlik onkofetal RNA bağlayıcı proteindir (98). Literatürde KOC (*K* homology domain containing protein *o*verexpressed in *c*ancer) ve L523S adları ile de anılmaktadır. Embriyonik epitel hücreleri, myositler ve plasental dokuda eksprese olur (62, 98). IMP3, IGF-II m-RNA'nın stabilizasyonu, sitoplazmik lokalizasyonu ve posttranslasyonel ekspresyonunda görev alır (98). IGF-II mRNA önemli bir fetal büyüme faktörü olan IGF-II proteinini kodlar. Bu nedenle IGF-II m-RNA'nın IMP3 ile koordine regülasyonu fetal dokuların gelişimi süresince düzenli sellüler migrasyon ve proliferasyonu için gereklidir (98, 99). Erişkinlerde normal dokularda immünohistokimya ile IMP3 negatif olarak gözlenir. Ancak bu protein uterin servikal, endometrial, ovarian, pankreatik, renal, gastrik, kolonik, rektal ve pulmoner karsinomalarda eksprese edilir (36). Farklı kanser tiplerinde yüksek seviyelerdeki IMP3 varlığı, bu proteinin malign hücrelerin proliferasyonunda görev aldığını düşündürmektedir (100). Neoplastik ve nonneoplastik tiroid lezyonlarında IMP3 ile yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada IMP3'ün FK' da %69, PTK' da %11 ve FV-PTK' da %38 oranında eksprese olduğu ancak benign folliküler lezyonlarda (FA, NG) immünoreaktivite göstermediği bildirilmiştir (36).

### 2.6.6. CD56

CD56 Ig-süperailisine üye olup nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) olarak da bilinir (34, 35, 101). Normalde NK hücreleri, aktive T hücreleri, büyük granüler lenfositler, spesifik endokrin dokular ve beyin dokusunda eksprese edilir. CD56' nın hücre motilitesinin regülasyonunda da etkili olduğu bildirilmektedir. Kanser hastalarındaki tümör progresyonunda, azalmış CD56 ekspresyonunun etkisi olabileceği iddia edilmektedir (101). Kolon kanseri, pankreas kanseri ve

astrozitomalarda CD56 kaybı kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur (34). CD56'nın ekspresyonunu tiroid dokusunda araştıran bir çalışmada folliküler epitelde hücre membranlarında CD56 ekspresyonu gözlenmiştir (102). Hiperaktif tiroid dokusunda ekspresyonun daha kuvvetli olduğu ancak koloidal guatrda daha zayıf olduğu saptanmıştır. PTK tanısı almış bir vakada ise CD56 ekspresyonunun ya hiç olmadığı ya da zayıf ve irregüler özellikte olduğu vurgulanmıştır. Literatürde CD56'nın tiroid tümörlerinde ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (34, 35, 56, 101-104). Bu çalışmaların çoğu doku örneklerinden yapılmıştır. Sitolojik örneklerde CD56'nın ekspresyonunu araştıran sadece bir çalışma vardır (56). CD56'nın PTK'da eksprese olmadığı, ancak normal tiroisitler, benign veya malign folliküler lezyonlarda eksprese olduğu bildirilmektedir (34, 35). PTK'nın tiroidin diğer folliküler patolojilerinden ayırımında CD56'nın duyarlılık ve seçiciliğinin % 100 olduğu iddia edilmektedir.

## **2.7. TİROİD İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ RAPORLAMA FORMATI**

Tiroid İİAB'lerin raporlanmasında standardizasyonu sağlamak amacı ile günümüze kadar çeşitli klasifikasyon şemaları önerilmiştir (105-107). Bu şemalardan hiçbiri üzerinde geniş çaplı bir konsensus oluşmamıştır. Tiroid İİAB raporlamasında kullanılan terminolojinin patologlar arasında farklılıklar göstermesi klinisyenler açısından zaman zaman karışıklık yaratabilmektedir (108, 109). Bu nedenle patologlar ve klinisyenlerin tiroid İİAB raporlarında ortak tanı terminolojisi kullanabilmesi için ilk kez 2007 yılında Bethesda, Maryland'de NCI sponsorluğunda bir konsensus toplantısı başlatılmış ve 2009 yılında 'Bethesda sistemi' adı altında bir raporlama formatı geliştirilmiştir. (82, 83). Bu raporlama şeması tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Bethesda sistemi ile tiroid İİAB raporunun genel tanı kategorisi ile başlaması önerilmektedir. Bu amaçla altı adet genel tanı kategorisi belirlenmiştir. Gerektiği durumlarda her bir ana tanı kategori grubunun da alt kategoriler, açıklayıcı notlar ile desteklenmesi tavsiye edilmektedir. Tanı kategorilerinin malignite riski ve bu olgulara klinik yaklaşım raporlarda ayrıca belirtilebilecek diğer hususlardır (83, 94).

**Tablo 2. 2.**Tiroid Sitopatolojisi Raporlama Bethesda Sistemi; Önerilen Tanısal Kategoriler (94)

---

**I. Nondiagnostik veya yetersiz**

- Kist sıvısından ibaret
- Hemen tamamen/aslında asellüler spesmen
- Diğer (yoğun kanama, pıhtı artefaktı, vb.)

**II. Benign**

- Benign folliküler nodül ile uyumlu (adenomatooid nodül, kolloid nodül, vb. dahil)
- Uygun klinik durumda lenfositik (Hashimoto) tiroiditis ile uyumlu
- Granüloamatöz (subakut) tiroiditis ile uyumlu
- Diğer

**III. Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon**

**IV. Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi için kuşkulu**

- Hürthle hücreli (onkositik) tip belirtilmeli

**V. Malignite için kuşkulu**

- Papiller tiroid karsinoma için kuşkulu
- Medüller tiroid karsinoma için kuşkulu
- Metastatik karsinoma için kuşkulu
- Lenfoma için kuşkulu
- Diğer

**VI. Malign**

- Papiller tiroid karsinomu
  - Az diferansiye karsinoma
  - Medüller tiroid karsinomu
  - İndiferansiye (anaplastik) karsinoma
  - Skvamöz hücreli karsinoma
  - Mikst özellikte karsinoma (belirtiniz)
  - Metastatik karsinoma
  - Non-Hodgkin lenfoma
  - Diğer
- 

**2.7.1. Nondiagnostik veya Yetersiz**

Her tiroid İİAB materyali yeterlilik açısından değerlendirilmelidir. Yaymaları kaplayan kan, oldukça kalın hazırlanmış yaymalar, alkol ile fikse edilmiş yaymalarda

havada kuruma artefaktı ya da yetersiz sayıda follikül hücresi bulunan materyaller nondiagnostik veya yetersiz tanı grubu içinde değerlendirilir. Tiroid İİAB'nin yeterli olması için en az 10 benign follikül hücresi içeren en az 6 grubun görülmesi gereklidir. Bol miktarda kolloid izlenen, kronik lenfositik tiroiditis veya granümatöz tiroiditis gibi inflamasyon içeren nodüller ile sitolojik atipi bulunduran ancak yeterli miktarda follikül hücresi içermeyen nodüller de yeterli olarak kabul edilir. Sadece makrofajlardan oluşan ve kist içeriğini yansıtan yaymalar ise nondiagnostik kategorisinde yer alır (83, 94).

### **2.7.2. Benign**

Bu grup içinde benign folliküler nodül (BFN), tiroiditler ve seyrek olarak izlenen diğer antiteler yer alır (83, 94). BFN değişken oranlarda kolloid, benign görümlü folliküler hücreler, Hürthle hücreleri ve makrofajlar içerir (94). Follikül hücreleri genellikle makrofolliküler dizilim yapar (83, 94). BFN olgularının büyük çoğunluğunu nodüler guatr ve folliküler adenomalar meydana getirir. Tiroiditis olgularını ise lenfositik tiroiditis ile daha az oranda granümatöz tiroiditis olguları oluşturur.

### **2.7.3. Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon**

Bazı tiroid İİAB yaymaları benign, kuşkulu veya malign kategorileri içinde kolaylıkla değerlendirilemez (83). Bu grup lezyonlarda nonneoplastik bir lezyonda beklenenden daha fazla yapısal veya nükleer atipi gözlenmekle birlikte atipi derecesi malign veya kuşkulu tanısı için de yeterli değildir (82, 83, 94, 110). Beklenenden daha fazla mikrofollikül içeren, baskın olarak Hürthle hücreleri izlenen veya fokal olarak PTK' yı düşündüren değişiklikleri olan nodüller bu kategoriye örnek olarak verilebilir (82, 94). Bazı olgular ise bu kategoride kötü fiksasyon, yoğun kan varlığı gibi nedenler ile yer alır.

### **2.7.4. Folliküler Neoplazi veya Folliküler Neoplazi İçin Kuşkulu**

Bu tanısal kategoriyi kullanmaktaki amaç FK olma olasılığı olan nodülleri

saptamak ve bu olguları lobektomiye yönlendirmektir (83). Bu kategorideki lezyonların çoğunu FA veya adenomatoid NG' ler oluşturmaktadır. Malign olan olguların çoğu FK olmakla birlikte, bu olguların önemli bir kısmını da FV-PTK meydana getirmektedir. Sellüler nitelikteki yaymalarda follikül hücreleri belirgin nükleer yığılma yapar veya baskın mikrofollikül yapıları oluşturur (94). Ancak yaymada sadece sellülaritenin bulunması bu tanıyı koymak için yeterli değildir (83, 94). Zeminde kolloid yoktur veya çok az izlenir.

Hürthle hücreli tümörlerin folliküler tümörlerden daha farklı sitolojik görünümüne sahip olması ve bu iki tümörde farklı genetik mekanizmaların gösterilmiş olması nedeni ile Bethesda sisteminde, hemen tamamen Hürthle hücresi içeren neoplazi veya neoplazi kuşkusu içeren folliküler lezyonların 'folliküler neoplazi, Hürthle hücreli tip/ folliküler neoplazi için kuşkulu, Hürthle hücreli tip' başlığı altında değerlendirilmesi uygun görülmüştür (82, 83, 94).

#### **2.7.5. Malignite İçin Kuşkulu**

Birçok tiroid kanseri özellikle de PTK, İİAB ile kolaylıkla tanınabilir (83, 94). Ancak bazı olgularda nükleer değişiklikler belirgin olmayıp fokal olarak gözlenir. Bu durum FV-PTK' da daha sık olarak izlenir (82, 83). PTK' nın karakteristik bir veya iki özelliği mevcutsa, bu bulgular sadece fokal olarak saptanıyorsa malign tanısı kesin olarak verilemez (83, 94). Bu olgular malignite için kuşkulu olarak raporlanır. Benzer prensipler medüller karsinoma ve lenfoma için de geçerlidir.

#### **2.7.6. Malign**

Sitolojik özellikler malignite ile uyumlu olduğunda kullanılan bir tanısal kategoridir (83, 94). Malign olan olguların çoğunu PTK oluşturur (94).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. OLGU SEÇİMİ**

Ocak 2007- Ocak 2011 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitopatoloji arşivi taranarak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı'nda ultrasonografi altında ve sitopatolog eşliğinde aspirasyon biyopsisi yapılan ve hücre bloğu elde edilen, benign tiroid lezyonu, önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu, malignite yönünden kuşkulu veya iyi diferansiye malign tiroid tümörü tanı kategorileri içinde değerlendirilen ve histopatolojik korelasyonu bulunan toplam 128 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Değerlendirme sırasında hücre bloklarında yeterli materyal bulunmayan, immünohistokimyasal inceleme sırasında hücre bloğu materyali tükenen veya dokusu yoğun kalsifikasyon varlığı nedeni ile asit takibine alınmış olan olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak 92 olgu ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

#### **3.2 SİTOLOJİK İNCELEME**

Tüm olguların MGG ve Diff- Quik boyalı yaymaları ile olgulara ait H-E boyalı hücre bloğu kesitleri patolojik tanıları bilinmeksizin ışık mikroskobu ile tekrar gözden geçirilmiş ve olguların tanıları Bethesda sistemine uyarlanmıştır.

#### **3.3 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME**

Her vakanın tiroidektomi materyallerine ait H-E boyalı kesitler 2004 yılına ait DSÖ tiroid tümörleri histolojik sınıflamasına uygun olarak tekrar değerlendirilmiş ve tanı verilmiştir. İİAB' nin yapılmış olduğu nodülü içeren parafin blok, immünohistokimyasal çalışma yapılmak üzere seçilmiştir.

### 3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEME

#### 3.4.1 Kullanılan Antikorların Özellikleri

Çalışmada kullanılan her bir antikor için antikorların kullanım kılavuzlarında yer alan ve literatürde bildirilen dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri göz önüne alınarak uygun pozitif kontroller eşliğinde optimizasyon amacı ile denemeler yapılmış ve optimal dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri belirlenmiştir. Kullanılan antikorların klon isimleri, dilüsyonları ve firma isimleri tablo 3.1' de belirtilmiştir.

**Tablo 3.1.** Çalışmada Kullanılan Antikorların İsimleri, Klonları, Dilüsyon ve Ticari Kaynakları

ANTİKOR	KLON	DİLÜSYON	TİCARİ KAYNAK
Galektin-3	9C4	1/50	DBS
CK19	RCK108	1/100	Dako
HBME-1	HBME-1	1/50	Gene Tex
CD56	123C3	1/100	Dako
CITED-1	poliklonal	1/50	Spring Bioscience
IMP3	69.1	1/50	Dako

#### 3.4.2 İmmünhistokimyasal Boyama

Endojen biotin aktivitesinin bloke edilmesi için Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak, uygun pozitif kontroller eşliğinde Galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1 ve IMP3 antikorlarının boyamaları Ventana Benchmark XT immünhistokimya otomatik boyama makinesi ile yapılmıştır.

#### 3.4.3. İmmünhistokimyasal Boyamaların Değerlendirilmesi

##### 3.4.3.1 İmmünhistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Özellikleri

Galektin-3 için nükleer ve sitoplazmik, CK19 için sitoplazmik, HBME-1 için membranöz, CD56 için membranöz, CITED-1 için nükleer ve sitoplazmik, IMP3 için

sitoplazmik boyanmalar pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir.

### **3.4.3.2 İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Skorları**

Her antikor ile elde edilen boyanma yaygınlığı öncelikle % cinsinden belirlenmiştir. Boyanma oranları tekrar değerlendirildiğinde tüm belirleyiciler ile %10' un altında boyanma izlenen olgular negatif, %10 ve üstü boyanma izlenen olgular ise pozitif olarak kabul edilmiştir. Boyanma şiddeti ise semikantitatif olarak 0/1+/2+/3+ olarak skorlanmıştır.

## **3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Sitoloji materyalinin değerlendirilmesinde histopatolojik tanıları altın standart olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmeler malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör ile malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör tanısı almış olan 2 olgu çıkarılarak yapılmıştır. Tiroid İİAB ve patoloji materyallerinde antikorların test performansları duyarlılık, seçicilik, doğruluk, pozitif tahmini ve negatif tahmini değerler kullanılarak belirlenmiştir.

Bunun yanı sıra en yüksek ayırım gücüne sahip antikorların kombine kullanımdaki performansları da ölçülmüştür. Ayrıca her bir antikorun test performansı malignite ve PTK' nın saptanması bakımından ayrı ayrı hesaplanmıştır. CD56 yalnızca PTK' nın diğer lezyonlardan ayırımında değerli olduğu kabul edilen bir antikor olduğu için benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında bu antikor değerlendirme dışı tutulmuştur.

Sitoloji ve patoloji materyallerinde tanı testleri arasındaki uyum düzeyi kappa istatistiği kullanılarak değerlendirilmiştir. Kappa değerleri 0-1 arasında değişmekte olup 0 değeri şansa bağlı uyumun belirtisi, 1 ise en yüksek uyum değeri göstergesidir (111). Genel olarak kappa katsayısının 0.70' in üzerinde olması uyum göstergesi olarak kabul edilmektedir. Landis ve Koch 0.41-0.60 arası değerler için "orta", 0.61-0.80 "yeterli", 0.81-1 için ise "tam sayılabilecek düzeyde" uyum terimlerini önermektedirler (112).



Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS for Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programı kullanılmıştır. Benign ve malign lezyonlarda yaş ortalaması student' s t testi kullanılarak karşılaştırılırken, cinsiyet ve nodül sayılarının dağılımı Pearson' s chi-squared testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL BULGULAR

Bu çalışmada 72 (% 78.3 ) kadın ve 20 (%21.7 ) erkek hastadan alınan toplam 92 adet tiroid İİAB hücre bloğu ve tiroidektomi materyali kullanılmıştır. Hastaların yaş aralığı 15-79 olarak izlenmiştir (ortalama yaş 44.7). Olguların % 51.1' i tiroid sağ lob, %42.2' si tiroid sol lob ve %6.7' si tiroid istmus yerleşimlidir. Olguların %31.1' inde tek nodül, %68.9' unda birden fazla nodül saptanmıştır.

Benign ve malign tiroid lezyonları hastaların yaş ortalaması, cinsiyeti ve tek veya birden fazla nodül varlığı açısından da değerlendirilmiştir. Benign tiroid lezyonlarında hastaların yaş ortalaması 44.07±11,956, malign lezyonlarda 45.28±16.434 olarak gözlenmiştir. Benign lezyonların %79.5' ini kadın, %20.5' ini erkek, malign lezyonların %78.3' ünü kadın, %21.7' sini erkeklerin oluşturduğu saptanmıştır. Benign lezyonların %72' si birden fazla, %27.3' ü tek nodül, malign lezyonların ise %65.2' si birden fazla, %34.8' i tek nodül içeren tiroide olduğu izlenmiştir. Yaş ortalaması, hastaların cinsiyeti ve tek veya birden fazla nodül varlığının benign ve malign lezyonlar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05).

Tiroid lezyonlarınının 44' ünü benign, 46' sını malign patolojiler oluşturmaktadır. 2 olgu malignite potansiyeli belirsiz grup tiroid tümörü olarak değerlendirilmiştir. Olguların operasyon materyallerinden verilen histopatolojik tanıları tablo 4.1' de gösterilmiştir. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör ve iyi diferansiye tümör tanısı verilmiş olan 2 olgu çıkarılarak toplam 90 olgu üzerinden yürütülmüştür.

**Tablo 4.1.** Olguların Histopatolojik Tanılarına Göre Dağılımı

<b>Histopatolojik Tanı</b>	<b>n (%)</b>
Nodüler Guatr	37 (40.2)
Hashimoto Tiroiditisi/ Kronik Lenfositik Tiroiditis	2 (2.2)
Foliküler Adenoma	5 (5.4)
Papiller Tiroid Karsinomu, Klasik Form	16 (17.4)
Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	15 (16.3)
Papiller Mikrokarsinoma	7 (7.6)
Papiller Tiroid Karsinomu, Diffüz Sklerozan Varyant	1 (1.1)
Warthin Benzeri Papiller Tiroid Karsinomu	2 (2.2)
Foliküler Karsinoma	5 (5.4)
Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör	1 (1.1)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Folliküler Tümör	1 (1.1)
Toplam	92

İİAB materyallerine de Bethesda sistemine uygun olarak tanı verilmiştir. Sitoloji materyallerinden verilen tanıları tablo 4.2.' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** İİAB Materyalleri Tanılarının Bethesda Sınıflamasına Uygun Olarak Dağılımı

<b>Sitopatolojik Tanı</b>	<b>n (%)</b>
Benign	19 (20.7)
Önemi Belirsiz Atipi/ Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	21 (22.8)
Foliküler Neoplazi/ Folliküler Neoplazi Yönünden Kuşkulu	21 (22.8)
Malignite Yönünden Kuşkulu	9 (9.8)
Malign	22 (23.9)
Toplam	92

Olguların sitolojik tanıları ile ameliyat sonrası aldıkları histopatolojik tanıları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3). Sitoloji materyalinde benign tanısı verilen 19 hastadan 2' sinde ameliyat materyalinde malign tanısı verilmiştir. İİAB materyallerinde malign tanısı verilen 22 olgunun tamamının histopatolojik tanısının da malign olduğu gözlenmiştir. Sitolojik materyallerde indetermine grupta yer alan önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden

kuşkulu ve malignite yönünden kuşkulu kategorileri içinde bulunan toplam 51 olgu ayrıca incelenmiştir. Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon grubunda yer alan 21 olgunun doku kesitlerinde 4 olgunun malign olduğu, 1 olguda ise iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirsiz tanısının verildiği izlenmiştir. Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu olarak değerlendirilen 21 olgunun 9' unda histopatolojik inceleme sonrası malignite saptanırken 1 olgunun malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör olarak değerlendirildiği gözlenmiştir. Malignite yönünden kuşkulu olduğu düşünülen 9 olgunun tamamında malignite saptanmıştır.

**Tablo 4.3.** Olguların Sitolojik Tanıları İle Ameliyat Sonrası Aldıkları Histopatolojik Tanıların Karşılaştırılması

Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı	n (%)
Benign		19 (20.7)
	Nodüler Guatr	17
	Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	2
Önemi Belirsiz Atipi/		21 (22.8)
Önemi Belirsiz Folliküler	Nodüler Guatr	14
Lezyon	Hashimoto Tiroiditisi/Kronik Lenfositik Tiroiditis	2
	Papiller Mikrokarsinoma	1
	Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör	1
	Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	2
	Folliküler Karsinoma	1
Folliküler Neoplazi/		21 (22.8)
Folliküler Neoplazi Yönünden	Nodüler Guatr	6
Kuşkulu	Folliküler Adenoma	5
	Malignite Potansiyeli Belirsiz Folliküler Tümör	1
	Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	5
	Folliküler Karsinoma	4
Malignite Yönünden Kuşkulu		9 (9.8)
	Papiller Tiroid Karsinomu, Klasik Form	2
	Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	2
	Papiller Mikrokarsinoma	5
Malign		22 (23.9)
	Papiller Tiroid Karsinomu, Klasik Form	14
	Papiller Mikrokarsinoma	4
	Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu	1
	Papiller Tiroid Karsinomu Varyantları	3

## 4.2. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BULGULAR

92 olgunun hem hücre bloğu hem de doku kesitleri galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1 ve IMP3 belirleyicileri ile immünhistokimyasal olarak boyanmıştır. Doku tanılarına göre sonuçların dökümü tablo 4.4-tablo 4.9' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Nonneoplastik Benign Tiroid Lezyonlarında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünhistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=39)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
Galektin-3	1 (5.1)	38 (94.9)	0 (0)	39 (100)
CK19	5 (12.8)	34 (87.2)	4 (10.3)	35 (89.7)
HBME-1	6 (15.4)	33 (84.6)	3 (7.7)	36 (92.3)
CD56	32 (82.1)	7 (17.9)	33 (84.6)	6 (13.4)
CITED-1	0 (0)	39 (100)	2 (5.1)	37 (94.9)
IMP3	0 (0)	39 (100)	0 (0)	39 (100)

**Tablo 4.5.** Folliküler Adenoma Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünhistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=5)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
Galektin-3	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)
CK19	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)
HBME-1	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)
CD56	4 (80)	1 (20)	4 (80)	1 (20)
CITED-1	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)
IMP3	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)

**Tablo 4.6.** Tüm Papiller Tiroid Karsinoma Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=41)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
<b>Galektin-3</b>	23 (56.1)	18 (43.9)	29 (70.7)	12 (29.3)
<b>CK19</b>	34 (82.9)	7 (17.1)	32 (78.1)	9 (21.9)
<b>HBME-1</b>	38 (92.7)	3 (7.3)	40 (97.6)	1 (2.3)
<b>CD56</b>	11 (26.8)	30 (73.2)	11 (26.8)	30 (73.2)
<b>CITED-1</b>	27 (65.9)	14 (34.1)	32 (78.1)	9 (21.9)
<b>IMP3</b>	3 (7.3)	38 (92.7)	8 (19.5)	33 (80.5)

**Tablo 4.7.** Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu Olgularında Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=15)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
<b>Galektin-3</b>	4 (26.7)	11 (73.3)	4 (26.7)	11 (73.3)
<b>CK19</b>	11 (73.3)	4 (26.7)	7 (46.7)	8 (53.3)
<b>HBME-1</b>	14 (93.3)	1 (6.7)	14 (93.3)	1 (6.7)
<b>CD56</b>	6 (40)	9 (60)	10 (66.7)	5 (33.3)
<b>CITED-1</b>	7 (46.7)	8 (53.3)	9 (60)	6 (40)
<b>IMP3</b>	0 (0)	15 (100)	0 (0)	15 (100)

**Tablo 4.8.** Folliküler Karsinomada Sitolojik ve Patolojik Materyallerde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=5)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
<b>Galektin-3</b>	0 (0)	5 (100)	1 (20)	4 (80)
<b>CK19</b>	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)
<b>HBME-1</b>	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)
<b>CD56</b>	5 (100)	0 (0)	4 (80)	1 (20)
<b>CITED-1</b>	0 (0)	5 (100)	0 (0)	5 (100)
<b>IMP3</b>	0 (0)	5 (100)	1 (20)	4 (80)

**Tablo 4.9.** Malignite Potansiyeli Belirsiz, İyi Diferansiye Tümör ve Malignite Potansiyeli Belirsiz, Folliküler Tümör Tanısı Alan Olgularda Sitoloji ve Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Boyanma Performansı (n=2)

Belirleyici	Sitoloji pozitif n (%)	Sitoloji negatif n (%)	Patoloji pozitif n (%)	Patoloji negatif n (%)
<b>Galektin-3</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
<b>CK19</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
<b>HBME-1</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
<b>CD56</b>	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
<b>CITED-1</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
<b>IMP3</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)

Sitoloji materyallerinde indetermine grupta yer alan önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu ve malignite yönünden kuşkulu olgularında immünohistokimyasal çalışmanın malignite tanısındaki yararlılığı da araştırılmıştır. Tiroid İİAB' de tanı zorluğu yaşanan bu grup lezyonlarda immünohistokimyasal belirleyicilerin malignite tanısındaki etkisi iki farklı yöntem ile hesaplanmıştır. İlk yöntemde her bir tanı kategorisi içinde yer alan lezyonlar, HBME-1 dışında çalışma kapsamında yer alan diğer antikorların ekspresyonuna göre malign olarak kabul edilmiştir. CD56 ile ekspresyon kaybı olması, diğer antikorlar ile ise ekspresyonun gözlenmesi durumunda olgu malign olarak kabul edilmiştir. İkinci yöntemde ise diğer antikorların ekspresyon durumuna bakılmaksızın tek başına HBME-1 pozitivitesi ile malign tanısı verilmiştir. Sonuçlar tablo 4.10' da gösterilmiştir. Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon kategorisinde yer alan olgulara, HBME-1 dışında her hangi bir malignite belirleyicisinin ekspresyon durumu değerlendirilerek %65 oranında, tek başına HBME-1 pozitivitesi ile %75 olguda doğru tanı verilmiştir. Folliküler karsinoma olgusu hariç tutularak tekrar hesaplama yapıldığında oranlar sırası ile %63.1 ve %78.9 olarak gözlenmiştir. Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu kategorisindeki olgular değerlendirildiğinde HBME-1 dışında her hangi bir malignite belirleyicisinin ekspresyon durumu veya tek başına HBME-1 pozitivitesi değerlendirildiğinde %75 oranında tanı doğru olarak konulmuştur

Malignite yönünden kuşkulu grubunda yer alan lezyonlarda da her iki yöntem ile de %100 oranında immünohistokimya ile doğru tanı verilmiştir. Genel olarak immünohistokimya kullanımı ile indetermine olarak değerlendirilen olgularda %79.6 oranında doğru tanı verilebilmektedir.

**Tablo 4.10.** İndetermine Olarak Değerlendirilen Tiroid İİAB Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Tanısal Yararlılığı

	<b>HBME-1 dışında herhangi bir belirleyicinin ekspresyonu %</b>	<b>HBME-1 ekspresyonu %</b>
<b>Önemi belirsiz atipi/ Önemi belirsiz folliküler lezyon</b>	65	75
<b>Foliküler neoplazi/ Foliküler neoplazi yönünden kuşkulu</b>	75	75
<b>Malignite yönünden kuşkulu</b>	100	100

Sitolojik tanısı güçlük yaratabilen folliküler varyant papiller tiroid karsinoma olgularının tiroid İİAB materyalleri immünohistokimyasal özellikleri açısından değerlendirilmiştir (tablo 4.7). En yüksek pozitivite %93.3 ile HBME-1’ de saptanmıştır. Bunu sırası ile CK19 (%73.3) ve CITED-1 (%46.7) izlemektedir. CD56 ile %40 olguda ekspresyon kaybı gözlenmiştir. Galektin-3 ile %26.7 oranında pozitivite izlenirken IMP3 ile pozitif reaksiyon saptanmamıştır.

İmmünohistokimya belirleyicilerinin sitoloji ve patoloji materyalleri arasındaki uyum düzeyi tablo 4.11’ de gösterilmiştir. İmmünohistokimya belirleyicilerinin sitoloji ve patoloji materyallerindeki boyanma özelliklerinin genel olarak farklılık göstermediği ve birbirleri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (kappa katsayısı 0.74-0.93). En yüksek uyum değeri (kappa katsayısı 0.93) HBME-1 ile, en düşük uyum değeri ise CK19 ile (kappa katsayısı 0.73) saptanmıştır. Galektin-3 ve CK19 için yeterli düzeyde bir uyum, HBME-1, CD56 ve CITED-1 ile de tam sayılabilecek düzeyde bir uyum izlenmiştir. IMP3 için kappa katsayısı 0.14 bulunmuş, sitoloji ve



patoloji materyalleri arasında IMP3 boyanması açısından uyum saptanmamıştır.

**Tablo 4.11.** İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Sitolojik-Patolojik Uyum Düzeyi

Belirleyici	Kappa Katsayısı
Galektin-3	0.74
CK19	0.73
HBME-1	0.93
CD56	0.80
CITED-1	0.83
IMP3	0.14

Sitoloji materyallerinde 44 benign ve 46 malign olguda benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları (duyarlılık, seçicilik, doğruluk, pozitif tahmin ve negatif tahmin değerleri) tablo 4.12’ de, 39 nonneoplastik tiroid lezyonlu ile 41 papiller tiroid karsinoma olgusunun ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları ise tablo 4.13’ te gösterilmiştir. En yüksek tanısal doğruluğun HBME-1 ile elde edildiği dikkati çekmektedir.

**Tablo 4.12.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	Galektin-3	CK19	HBME-1	CD56	CITED-1	IMP3
Duyarlılık (%)	50	78.3	87	67.4	65.2	6.5
Seçicilik (%)	97.7	86.4	84.1	81.8	100	100
Doğruluk (%)	73.3	82.2	85.6	73.3	82.2	52.2
PTD (%)	95.8	85.7	85.1	78.9	100	100
NTD (%)	65.1	79.1	86	69.2	73.3	50.5

PTD: Pozitif Tahmin Değeri, NTD: Negatif Tahmin Değeri

**Tablo 4.13.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	<b>Galektin-3</b>	<b>CK19</b>	<b>HBME-1</b>	<b>CD56</b>	<b>CITED-1</b>	<b>IMP3</b>
<b>Duyarlılık (%)</b>	56.1	82.9	97.6	75.6	73.2	7.3
<b>Seçicilik (%)</b>	97.7	87.2	84.6	82.1	100	100
<b>Doğruluk (%)</b>	76.3	85	91.3	78.8	86.3	52.5
<b>PTD (%)</b>	95.8	87.2	87	81.6	100	100
<b>NTD (%)</b>	67.8	82.9	97.1	76.2	95.1	50.6

PTD: Pozitif Tahmin Değeri, NTD: Negatif Tahmin Değeri

Patoloji materyallerinde 44 benign ve 46 malign olguda benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları tablo 4.14’ te, 39 nonneoplastik tiroid lezyonu ile 41 papiller tiroid karsinoma olgusunun ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları ise tablo 4.15’ de gösterilmiştir. En yüksek tanısal doğruluğun HBME-1 ile elde edildiği dikkati çekmektedir.

**Tablo 4.14.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	<b>Galektin-3</b>	<b>CK19</b>	<b>HBME-1</b>	<b>CD56</b>	<b>CITED-1</b>	<b>IMP3</b>
<b>Duyarlılık (%)</b>	65.2	71.7	87	67.4	71.7	17.4
<b>Seçicilik (%)</b>	100	88.6	90.9	84.1	95.5	100
<b>Doğruluk (%)</b>	82.2	80	88.9	75.6	83.3	57.8
<b>PTD (%)</b>	100	86.8	90.9	81.6	94.3	100
<b>NTD (%)</b>	73.3	75	90	71.2	76.4	53.7

PTD: Pozitif Tahmin Değeri, NTD: Negatif Tahmin Değeri

**Tablo 4.15.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayırımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	Galektin-3	CK19	HBME-1	CD56	CITED-1	IMP3
Duyarlılık (%)	70.7	78	97.6	73.2	80.5	17.1
Seçicilik (%)	100	89.7	92.3	84.6	94.9	100
Doğruluk (%)	85	83.8	95	78.8	87.5	57.5
PPV (%)	100	88.9	93	83.3	94.3	100
NPV (%)	76.5	79.5	97.3	75	82.2	53.4

PTD: Pozitif Tahmin Değeri, NTD: Negatif Tahmin Değeri

Antikorların kombine kullanımlarının test performanslarını artırıp artırmayacağını değerlendirmek amacı ile antikor kombinasyonları oluşturuldu. Kombinasyonlar en yüksek duyarlılığa sahip 5 antikor ile yapıldı. CD56 PTK tanısında değerli olduğu bildirilen bir belirleyici olduğu için nonneoplastik tiroid lezyonları ile PTK olgularının ayırımında belirleyici kombinasyonlarında kullanıldı. Benign-malign tiroid lezyonlarının ve nonneoplastik tiroid lezyonları ile PTK olgularının ayırımında sitolojik materyallerde en değerli kombinasyon HBME-1 ile birlikte CITED-1' in kullanımı olarak saptandı. Sitolojik materyallerde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında antikorların kombine kullanımındaki test performans değerleri tablo 4.16 ve tablo 4.17' de, nonneoplastik tiroid lezyonları ile PTK olgularının ayırımında antikorların kombine kullanımındaki test performans değerleri tablo 4.18 ve tablo 4.19' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.16.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19	93.5	77.3	85.6
HBME-1 veya Galektin-3	87	84.1	85.6
<b>HBME-1 veya CITED-1</b>	<b>89.1</b>	<b>84.1</b>	<b>86.7</b>
CK19 veya CITED-1	84.8	86.4	85.6
CK19 veya Galektin-3	78.3	84.1	81.1
CITED-1 veya Galektin-3	69.6	97.7	83.3

**Tablo 4.17.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19 veya CITED-1	93.5	77.3	85.6
HBME-1 veya CK19 veya Galektin-3	93.5	77.3	85.6

**Tablo 4.18.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19	100	76.9	88.8
HBME-1 veya Galektin-3	97.6	84.6	91.3
<b>HBME-1 veya CITED-1</b>	<b>100</b>	<b>84.6</b>	<b>92.5</b>
CK19 veya CITED-1	90.2	87.2	88.8
CK19 veya Galektin-3	82.9	84.6	83.8
CITED-1 veya Galektin-3	78	97.4	87.5
HBME-1 veya CD56	97.6	76.9	87.5
CD56 veya CITED-1	90.2	82.1	86.3
CD56 veya Galektin-3	80.5	82.1	80
CK19 veya CD56	95.1	76.9	86.3

**Tablo 4.19.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayırımında Sitoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19 veya CITED-1	100	76.9	88.8
HBME-1 veya CK19 veya Galektin-3	100	76.9	88.8

Patoloji materyallerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında belirleyicilerin kombine kullanımındaki test performans değerleri tablo 4.20 ve tablo 4.21’ de, nonneoplastik tiroid lezyonları ile PTK olgularının ayırımında antikorların kombine kullanımındaki test performans değerleri tablo 4.22 ve tablo 4.23’ de

gösterilmiştir. Patolojik materyallerde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında en değerli kombinasyon HBME-1 ile birlikte galektin-3 kullanımı olarak saptanmıştır. Nonneoplastik tiroid lezyonları ile PTK olgularının ayırımında ise HBME-1 ile birlikte CITED-1 kullanımının en değerli belirleyici kombinasyonu olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.20.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19	91.3	86.4	88.9
<b>HBME-1 veya Galektin-3</b>	<b>89.1</b>	<b>90.9</b>	<b>90</b>
HBME-1 veya CITED-1	89.1	86.4	87.8
CK19 veya CITED-1	80.4	84.1	82.2
CK19 veya Galektin-3	78.3	88.6	83.3
CITED-1 veya Galektin-3	76.1	95.5	85.6

**Tablo 4.21.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayırımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

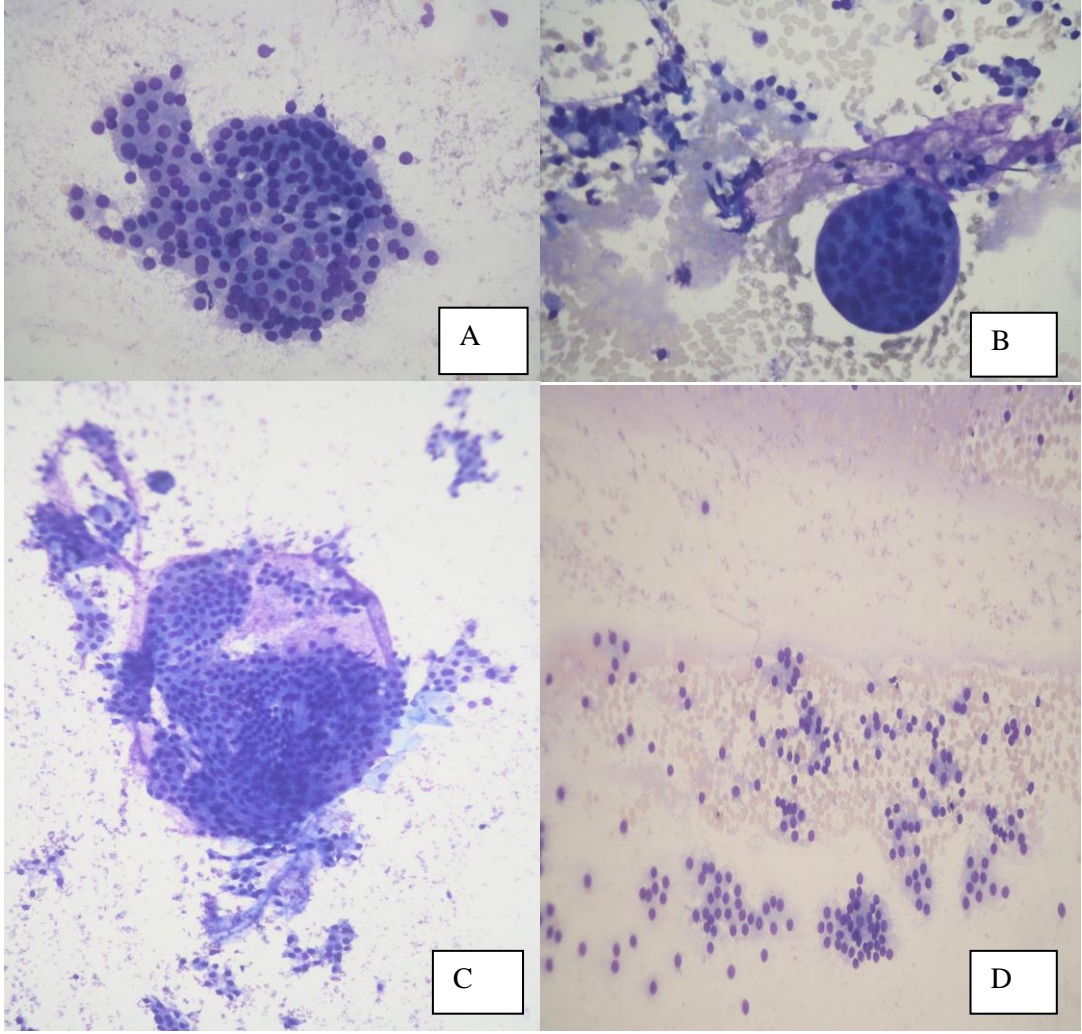
Belirleyici Kombinasyonları	Duyarlılık	Seçicilik	Doğruluk
HBME-1 veya CK19 veya CITED-1	91.3	81.8	86.7
HBME-1 veya CK19 veya Galektin-3	93.5	86.4	90

**Tablo 4.22.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin İkili Kombinasyonlarının Test Performansları

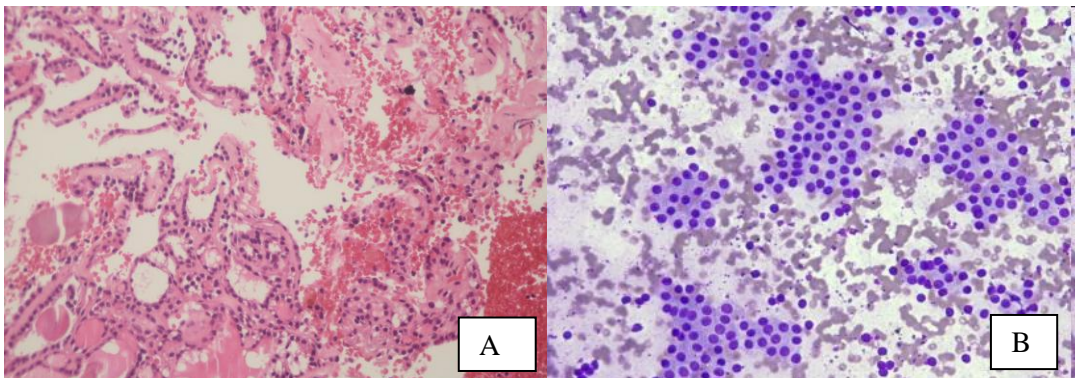
<b>Belirleyici Kombinasyonları</b>	<b>Duyarlılılık</b>	<b>Seçicilik</b>	<b>Doğruluk</b>
HBME-1 veya CK19	100	87.2	93.8
HBME-1 veya Galektin-3	97.6	92.3	95
<b>HBME-1 veya CITED-1</b>	<b>100</b>	<b>87.2</b>	<b>93.8</b>
CK19 veya CITED-1	87.8	84.6	86.3
CK19 veya Galektin-3	82.9	89.7	86.3
CITED-1 veya Galektin-3	82.9	94.9	88.8
HBME-1 veya CD56	97.6	84.6	91.3
CK19 veya CD56	85.4	79.5	82.5

**Tablo 4.23.** Nonneoplastik Tiroid Lezyonları ile Papiller Tiroid Karsinoma Olgularının Ayrımında Patoloji Materyallerinde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Üçlü Kombinasyonlarının Test Performansları

<b>Belirleyici Kombinasyonları</b>	<b>Duyarlılılık</b>	<b>Seçicilik</b>	<b>Doğruluk</b>
HBME-1 veya CK19 veya CITED-1	100	82.1	91.3
HBME-1 veya CK19 veya Galektin-3	100	87.2	93.8

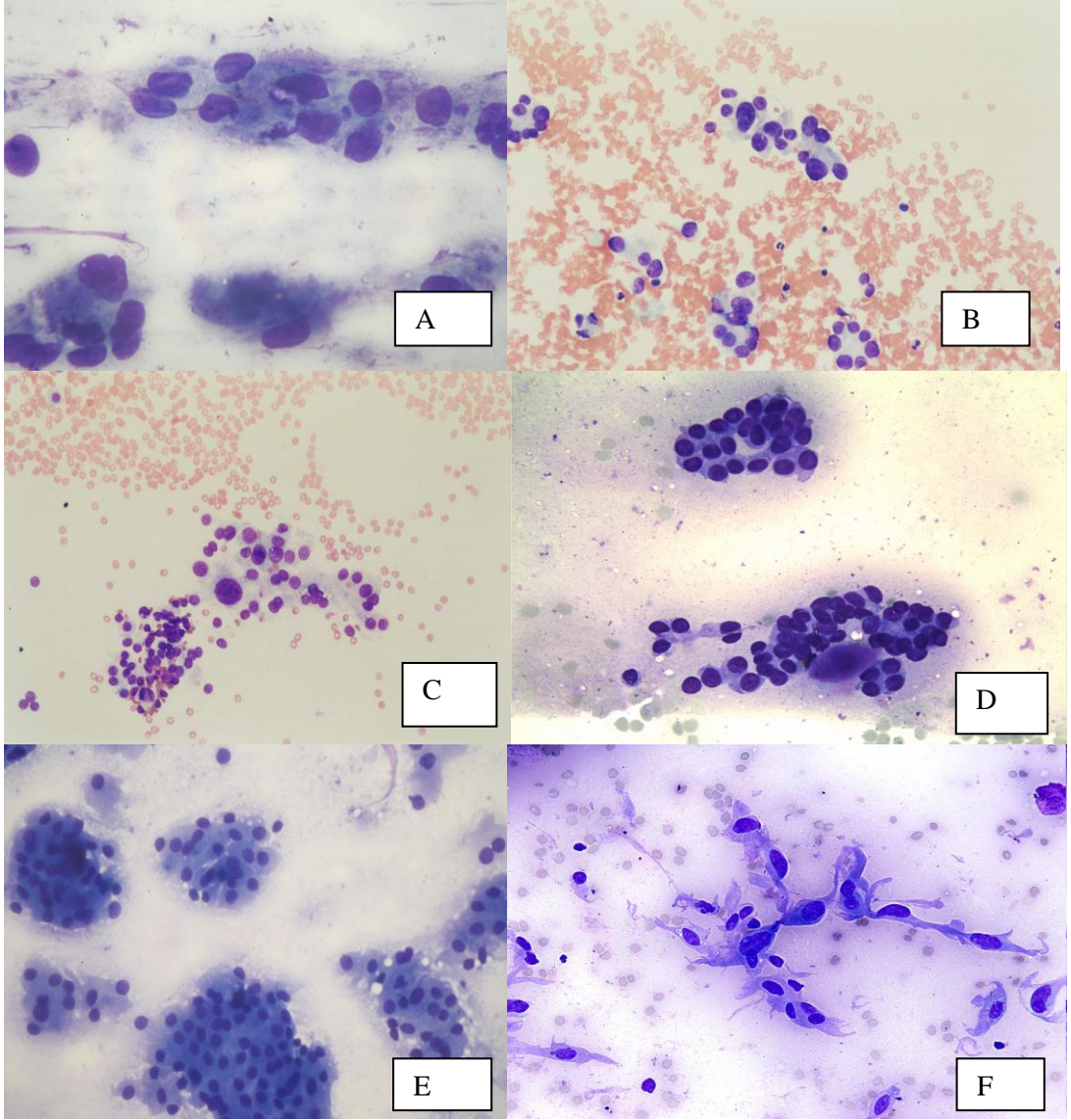


**Resim 1.** A-D: Benign folliküler nodüle ait sitolojik görünüm (MGG boyası)



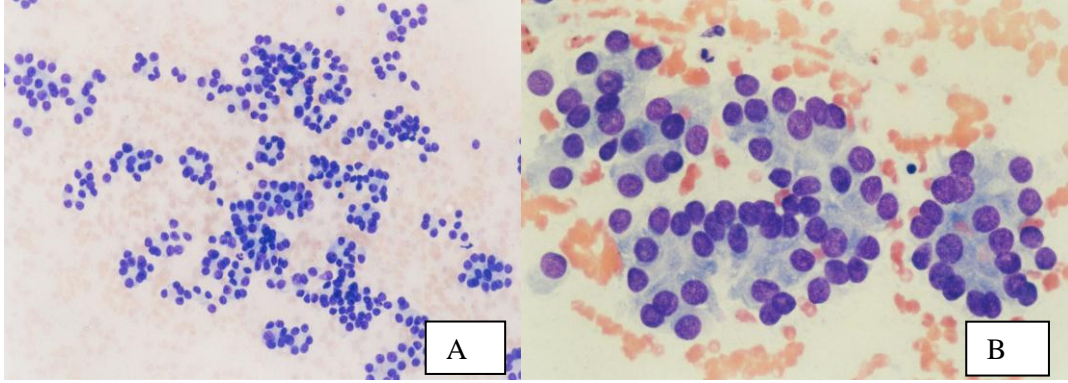
**Resim 2.** Nodüler guatrda A- Hücre bloğu kesiti B- Sitolojik görünüm (MGG boyası)



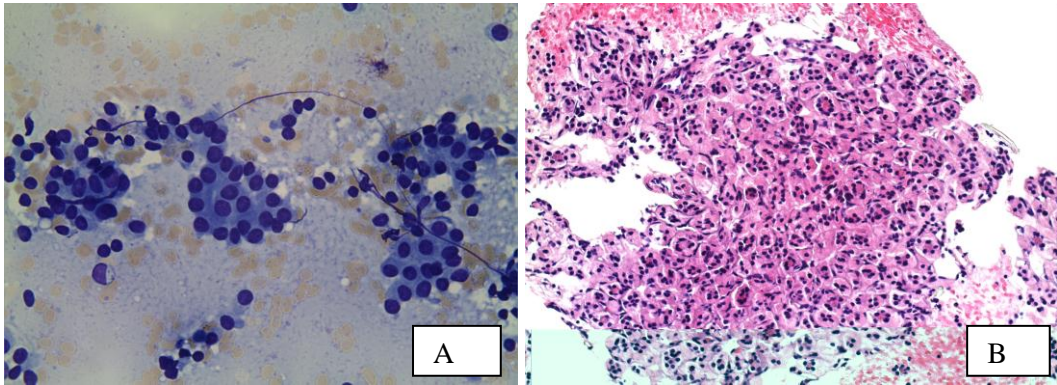


**Resim 3.** A-F: Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon grubunda yer alan lezyonların görünümü (MGG boyası)

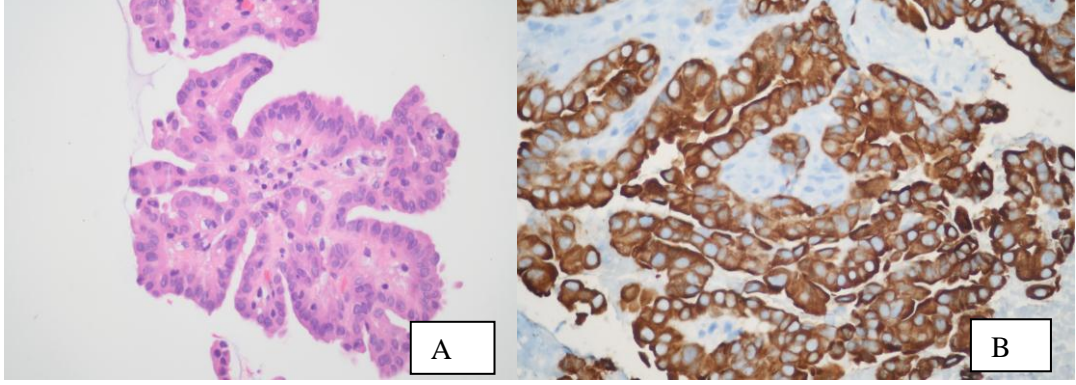




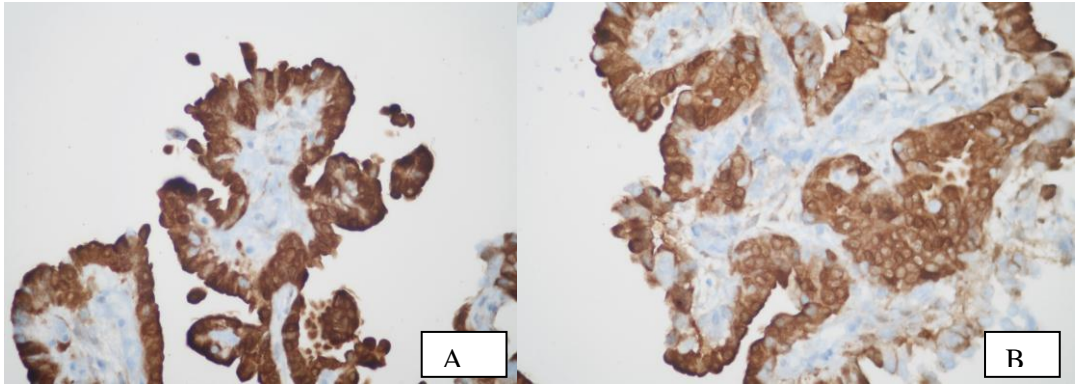
**Resim 4.** A-B: Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu grubunda yer alan olgulara ait sitolojik görünüm (MGG boyası)



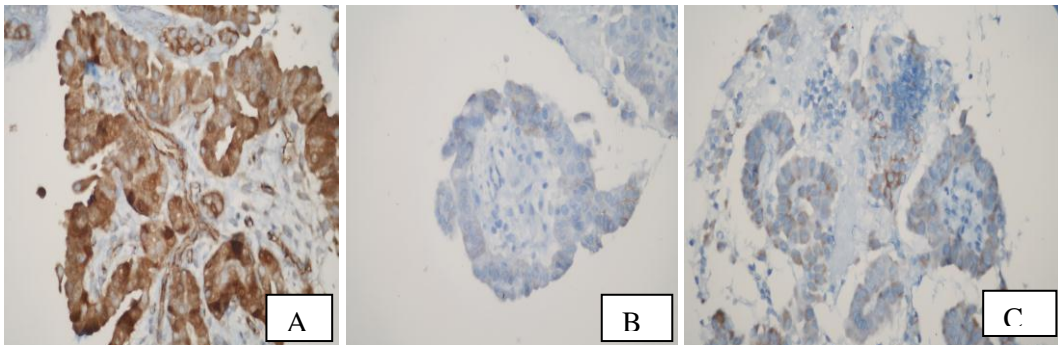
**Resim 5.** Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu grubunda yer alan olguya ait A-Sitolojik görünüm (MGG boyası) B- Hücre bloğu kesiti



**Resim 6.** Papiller tiroid karsinomada A- Hücre bloğu kesiti B- HBME-1 ile immünboyanma

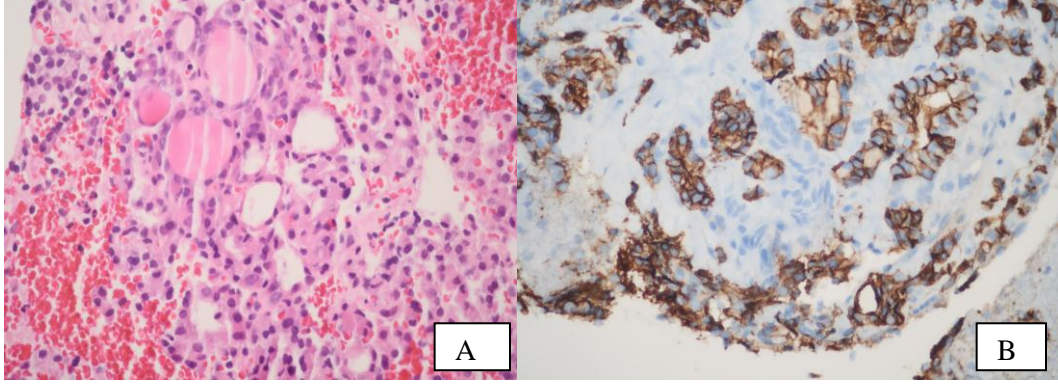


**Resim 7.** Papiller tiroid karsinomada A- Galektin-3 ile immünboyanma B- CK19 ile immünboyanma

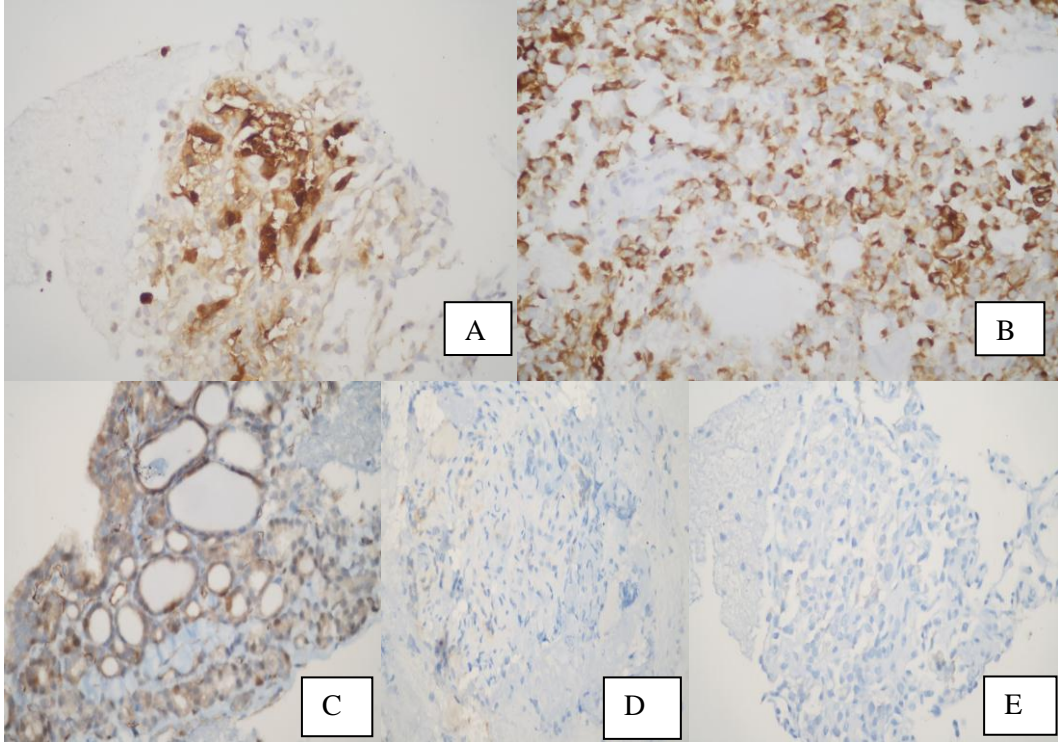


**Resim 8.** Papiller tiroid karsinomada A- CITED-1 immünboyanması B- CD56 ekspresyon kaybı C- Fokal zayıf IMP3 ekspresyonu

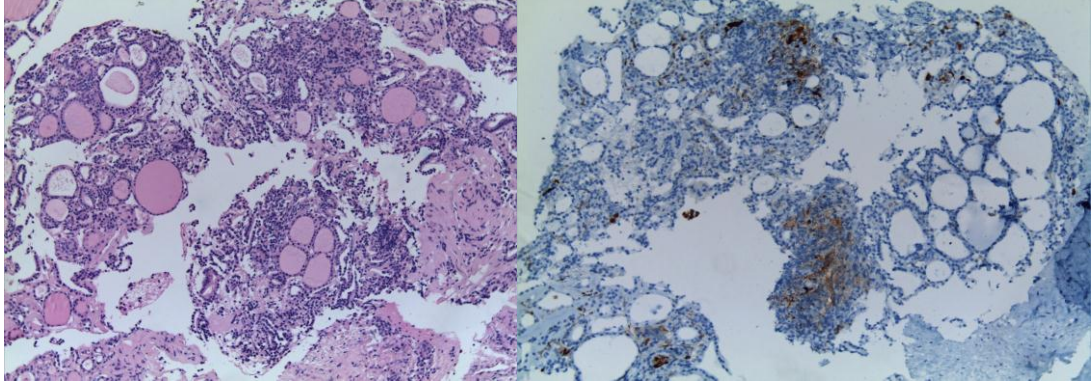




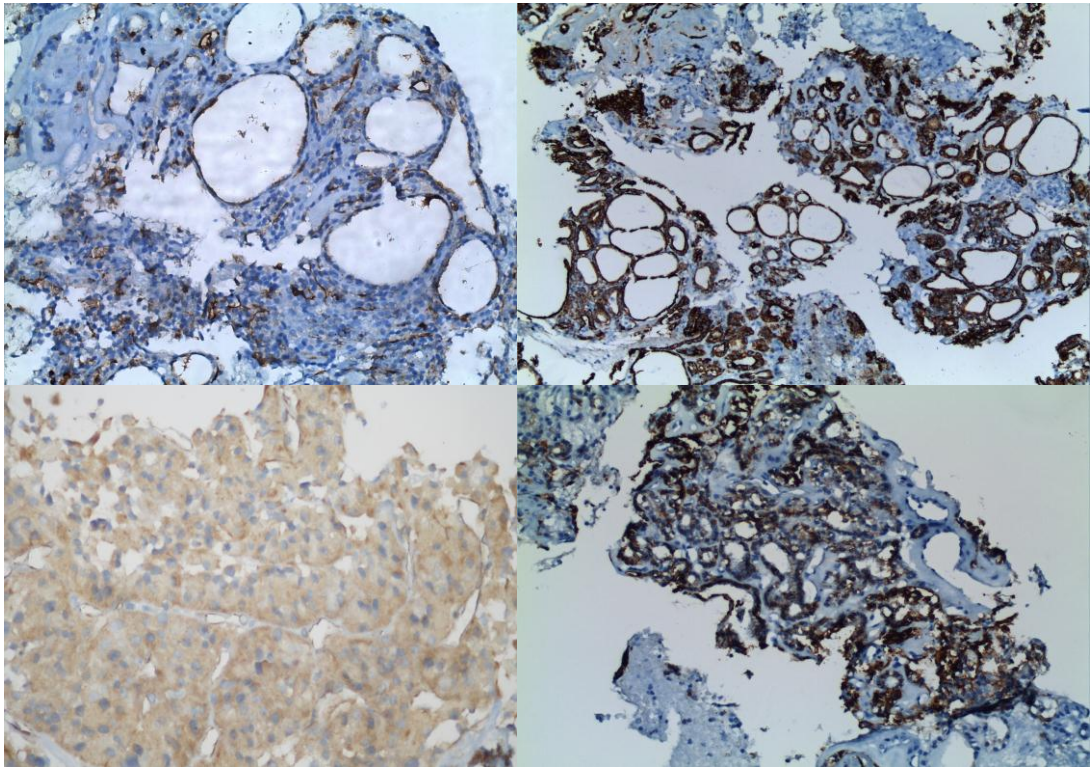
**Resim 9.** Folliküler varyant papiller tiroid karsinoma A- Hücre bloğu kesiti B- HBME-1 pozitivitesi



**Resim 10.** Folliküler varyant papiller tiroid karsinomada A- Galektin-3 ekspresyonu B- CK19 ekspresyonu C- CITED-1 pozitivitesi D- CD56 ekspresyon kaybı E- IMP3 ile negatif boyanma



**Resim 11.** Folliküler karsinomada A- Hücre bloğu kesiti B- Galektin-3 ile fokal immünboyanma



**Resim 12.** Folliküler karsinomada A- HBME-1 ile fokal immünboyanma B- CK19 immünboyanması C- CITED-1 ile nonspesifik immünreaksiyon D- CD56 kuvvetli immünboyanma



## 5. TARTIŞMA

Tiroid nodülleri toplumda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Erişkin popülasyonda palpabl tiroid nodülü sıklığı % 4-7 olarak bildirilmektedir (1-5). Otopsi çalışmaları ve ultrasonografi ile görüntüleme sonuçları klinik olarak normal olan erişkinlerde yaklaşık olarak % 50 oranında tiroid nodülü saptandığını ortaya koymaktadır (2, 5, 16). Tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign natürde (hiperplastik nodül veya FA) olup yaklaşık olarak %5 'i maligndir (2, 6-10).

Tiroidde en sık primer tümörler izlenir. Tiroid tümörlerinin büyük bir kısmı follikül epitel hücrelerinden meydana gelir (11). Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlasını iyi diferansiye tiroid karsinomaları (papiller tiroid karsinomu %80, FK %10-15) oluşturmaktadır (3). Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde daha sık gözlenir. İnsidansı çoğu ülkede son 30 yıldır artış göstermektedir. İnsidanstaki bu artıştan özellikle papiller karsinoma olguları sorumludur (10).

Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) en etkin tanı yöntemidir (2, 12, 16, 18, 32). Klinik değerlendirme, ultrasonografi ile inceleme veya sintigrafik çalışma ile karşılaştırıldığında bu yöntemin daha etkin olduğu gözlenmiştir (2). Tiroid İİAB'nin ana amacı cerrahi gerektiren tümörü saptamak ve konservatif olarak yaklaşılacak nonneoplastik/ benign lezyonlarda gereksiz cerrahi girişimi azaltmaktır (1, 6, 8, 13-15, 37). Yöntemin duyarlılık ve seçiciliği, yayınların çoğunda %80-100 arasında bildirilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda, benign- malign ayırımı yapılamayan (belirsiz/ indetermine kategorideki) olgular değerlendirme dışı tutulmuştur (1-3). Tiroid İİAB'nin bu başarısına karşın iki önemli sorunu vardır. Birincisi yetersiz veya tanısal olmayan sonuçlar, ikincisi ise tüm tiroid İİAB'lerinin %15-30' unu oluşturan indetermine olarak yorumlanan lezyonlardır (3, 14). Yetersiz sonuçlar ultrasonografi altında ve sitopatolog eşliğinde "on- site" sitolojik değerlendirme ile azaltılabilir (2, 3). Sitolojik materyallerde tanısal doğruluğu arttırmak amacı ile kullanılan yöntemlerden biri hücre bloğu elde edilmesidir. Tanı zorluğu yaşanan olgularda

hücre bloğu, sitolojik bulgulara ek olarak doku bilgisi de sağlar (113). Bunun yanı sıra histokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalar da hücre bloğu kesitlerinden yapılabilir (7, 15, 113). İndetermine lezyonlar sıklıkla sitolojik olarak mikrofolliküler patern göstermekte olup, morfolojik bulguların örtüşmesi nedeni ile benign (adenomatöz guatr, FA, onkositik FA, hürthle hücreli nodül) - malign (FK, onkositik FK, FV-PTK) ayırımı yapmak çoğu zaman olanaksızdır. Bu lezyonlarda kesin tanı ancak operasyon materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olabilmektedir (6, 114). Cerrahi sonrasında da indetermine lezyonların ancak %20-30' unda malignite saptanmakta ve sonuç olarak olguların yaklaşık olarak %70-80' inde gereksiz cerrahi girişim yapılmaktadır (4, 16-18).

Konvansiyonel sitoloji ile benign- malign ayırımı yapılamayan lezyonlarda tanısal doğruluğun artırılmasında ve gereksiz cerrahi girişimlerin azaltılmasında yardımcı yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemlerden rutinde en çok kullanılan immünohistokimyasal çalışmadır. Benign-malign ayırımı yapılamayan indetermine grupta yer alan lezyonların ayırıcı tanısında immünohistokimyasal olarak çeşitli antikorların tanısal değeri araştırılmıştır. Bunlar içerisinde en fazla galektin-3, sitokeratin 19 (CK19), HBME-1, tiroperoksidaz (TPO), CITED-1, fibronektin-1, CD56, CD57, IMP3, siklin D3, RET ve PPAR $\gamma$  gibi antikorların benign- malign tiroid nodülü ayırımında değerli oldukları iddia edilmektedir (9, 10, 17-64). Ancak bu antikorların hiçbirisi tek başına %100 güvenilir bulunmamış ve tanısal doğruluğun artırılabilmesi için bir panel halinde kullanılmaları gerektiği söylenmektedir (9, 10, 16, 17, 19-21, 23, 24, 29, 31, 33, 34, 37-39, 42, 44, 45, 57, 58, 59, 63). Tiroid nodülleri ile ilgili bu çalışmaların çoğu cerrahi materyallerden yapılmıştır. Sitolojik materyallerden yapılan çalışmalar hem sayıca daha azdır, hem de daha az sayıda antikor paneli içermektedir (4, 18, 19, 21, 23, 26, 28, 32, 40, 41, 46, 49-56, 61, 64). Sitopatoloji literatüründe tiroid nodüllerinin tanısı ile ilgili ve geniş antikor paneli uygulanan yalnızca birkaç çalışma vardır (21, 32, 42).

Nodüler tiroid lezyonlarının preoperatif tanısında en fazla çalışılan belirleyici galektin-3' tür (4, 18, 19, 21, 23, 28, 42, 45, 46, 48, 49, 50-56, 61, 64). Galektin-3 sitolojik örneklerde sıklıkla hücre bloklarından çalışılmıştır. Ancak

immünohistokimyasal çalışmaların konvansiyonel yaymalar (19, 55, 61) veya sıvı bazlı sitolojik materyallere (23, 54-56) de uygulandığı gözlenmektedir. İmmünohistokimyasal yöntem yanı sıra RT-PCR yöntemi ile de sitolojik materyallerde galektin-3 varlığı araştırılmıştır (115). PTK olgularında galektin-3 ile %83.3- %100 arasında değişen, yüksek oranlarda ekspresyon bildirilmektedir (19, 21, 42, 45, 46, 51, 53, 61). FK' da ise galektin-3 ekspresyonu %50- %87.2 aralığında karşımıza çıkmaktadır (21, 42, 45, 46, 50, 51, 53, 61). Benign tiroid lezyonlarında ise genellikle düşük oranlarda galektin-3 pozitifitesi izlenmektedir. NG olgularında galektin-3 ekspresyonu %0- %2.4 aralığında sıklıkla gözlenirken (4, 19, 46, 53, 61) %29.4' e varan oranlarda ekspresyonunun bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (42, 45, 50). FA' da bildirilen galektin-3 pozitifitesi büyük farklılıklar göstermektedir. FA' da sıklıkla %4.8- %11 arasında galektin-3 pozitifliği mevcut olmakla birlikte (4, 19, 21, 46, 49-51) bazı yayınlarda bu oran %50' ye kadar ulaşmaktadır (28, 42). Çalışmamızda benign nonneoplastik lezyonlarda galektin-3 ekspresyonu %5.1 olarak izlenmiştir. FA olgularında bu belirleyici ile ekspresyon gözlenmemiştir. Malign lezyonlardan PTK' da %56.1 (FV- PTK' da %26.7) oranında galektin-3 pozitifitesi izlenirken FK' da pozitifite saptanmamıştır. Yayınlarda benign- malign lezyonların ayırımında sitolojik materyallerde galektin-3 duyarlılığı %56- %92.6, seçiciliği %68- %100 olarak bildirilmektedir (4, 18, 19, 21, 28, 42, 45, 51, 53-56). Tanısal doğruluk %72.3- %95.3 arasında gözlenmektedir (4, 28, 45, 51). Bizim çalışmamızda benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında sitolojik materyallerde galektin-3 duyarlılığı %50, seçiciliği 97.7, tanısal doğruluğu ise %73.3 olarak saptanmıştır. PTK- nonneoplastik benign tiroid lezyonlarının ayırımında ise duyarlılığı %56.1, seçiciliği %97.4, tanısal doğruluğu %76.3 olarak izlenmiştir.

Galektin-3 ekspresyonu tiroide cerrahi materyallerde de oldukça sık olarak araştırılmıştır (4, 9, 17, 19-22, 24, 27, 29, 33, 44, 57-60, 63, 95, 103, 116, 117, 118). PTK' da doku örneklerinde galektin-3 ekspresyonu % 72.6- %100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (20, 22, 24, 27, 29, 44, 58-60). PTK, klasik formda %82- %100 oranında galektin-3 pozitifitesi saptanırken (17, 19-21, 24, 27, 29, 44, 58-60), FV-PTK' da galektin-3 pozitifitesi %52- %94.1 aralığında gözlenmektedir (22, 27, 29, 44, 58, 60). PTK, klasik formda FV- PTK ile karşılaştırıldığında diffüz ve

kuvvetli galektin-3 ekspresyonu izlendiği ayrıca vurgulanmaktadır (29). FK' da galektin-3 pozitivitesi yayınlarda %21- %100 olarak bildirilmektedir (19-21, 24, 29, 44, 59, 60, 103, 116). Benign olgulardan NG örneklerinde %0- %55 (4, 19-21,24, 29, 33, 44, 58, 63 ), FA' da %0- %72 arasında değişen ekspresyon izlenmektedir (19-22, 24, 27, 29, 33, 44, 58-60, 63, 117, 118). Çalışmamızda benign tüm olgularda (nonneoplastik lezyonlar ve FA) galektin-3 pozitivitesi gözlenmemiştir. PTK' da %70.7 oranında ekspresyon saptanmıştır. PTK, klasik formda galektin-3 ekspresyonu %96.2 olarak izlenirken FV- PTK' da bu oran %26.7' ye düşmektedir. FK ve malignite potansiyeli belirsiz, iyi diferansiye tümör ve folliküler tümör olgularında ise pozitif boyanma dikkati çekmemiştir. Literatürde doku örneklerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında galektin-3' ün duyarlılığı %55.6- %94, seçiciliği %36- %100 olarak bildirilmektedir (19-21, 24, 27, 29, 33, 44, 58, 59, 63, 117). Bizim serimizde benign- malign lezyonların ayırımında duyarlılık %65.2, seçicilik ise %100 olarak bulunmuştur. PTK- nonneoplastik tiroid lezyonlarının ayırımında galektin-3' ün duyarlılığı %70.7, seçiciliği %100 olarak gözlenmiştir.

Literatürde hem benign hem de malign lezyonlarda galektin-3 ekspresyonu ile ilgili birbirlerinden oldukça farklı sonuçlar olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmalar incelendiğinde biotin kullanımı, antijen geri kazanımı, kullanılan antikorun özellikleri, dilüsyon oranı, antikorun hangi hücre kompartmanında gözlendiği ve pozitif ekspresyon kriterleri arasında büyük farklılıklar göze çarpmaktadır.

Benign tiroid lezyonlarında bazı çalışmalarda yüksek oranlarda galektin-3 pozitifliği bildirilmiştir (20, 24, 44, 60, 63, 117). Çalışmaların önemli bir kısmında avidin-biotin içeren immünoperoksidaz metodu kullanılmıştır. Biotin içeren sekonder antikorun kullanıldığı sistemler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (5, 21, 29, 48). Bu nedenle tiroid dokusunda immünohistokimyasal çalışma yapıldığında biotin-içermeyen yöntemlerin kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (4, 5, 21, 29, 48, 51). Mevcut çalışmada endojen biotin aktivitesinin tiroid dokusunda yüksek olduğunun bilinmesi ve bunun yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gerekçesi ile biotin-içermeyen yöntem ile (Ultraview Dab Detection Kit, Ventana) immünçalışma gerçekleştirilmiştir.



Galektin-3 ekspresyonunda yayınlar arasında çelişkili sonuçlar olmasının önemli bir sebebi de galektin-3 pozitivitesinin değerlendirilmesinde başvurulan yöntemlerin farklılıklar göstermesidir. Yayınların çoğunda belli bir boyanma yüzdesinin / eşik değerin üzerinde olan boyanmalar pozitif boyanma olarak kabul edilmiştir. Sıklıkla %10 ve %5' in üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirilmekle birlikte %20' nin üzerindeki boyanmaları ya da eşik değer kullanmayıp birkaç hücredeki boyanmayı pozitif olarak kabul eden yayınlar da mevcuttur.

Galektin-3' ün değerlendirilmesinde görüş birliği sağlanamamış konulardan birisi de hücrenin hangi kompartmanındaki boyanmanın pozitif kabul edileceğidir. Sadece sitoplazmik (4, 20-22, 28, 45, 52, 56-59, 117, 118) veya sitoplazmik ve birlikte nükleer boyanma (17, 24, 27, 29, 42, 63, 64, 116, 119), yayınların önemli bir kısmında galektin-3 ekspresyonunun varlığını göstermektedir. Ancak sitoplazmik ve/ veya nükleer boyanma (46, 49, 51, 54) yanı sıra membranöz ve/ veya sitoplazmik boyanmalar (18) da galektin-3 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Transforme tiroositlerde galektin-3' ün biyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Galektin-3' ün malign tiroositlerin hemen tamamında sitoplazmada eksprese olduğu bilinmektedir (19). PTK' da sitoplazmik galektin-3' ün diagnostik bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (47). Paron ve arkadaşları transforme tiroositlerde galektin-3' ün sitoplazma yanı sıra nükleusta da bulunduğunu saptamışlardır (120). Nükleer galektin-3' ün tümör proliferasyonu ve progresyonu üzerinde etkili olduğunu iddia etmektedirler. Nükleer ve sitoplazmik galektin-3' ün biyolojik rolünün araştırıldığı bir çalışmada sitoplazmik galektin-3' ün in vivo tümör büyümesi ile angiogenezi stimüle ettiği ve apoptozisi azalttığı izlenirken, nükleer galektin-3' ün tam tersi etki yaparak antitümöral aktivite gösterdiği saptanmıştır (96). Doku materyalleri kullanılarak yapılan iki çalışmada tiroid kanseri tanısında galektin-3' ün nükleer ve sitoplazmik ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Bunlardan biri Weinberg ve arkadaşlarının PTK olguları ile yaptıkları çalışmada galektin-3' ün sitoplazmik ekspresyonu %82, nükleer galektin-3 ekspresyonu ise %62 olarak saptanmıştır (116). Benign tiroid lezyonlarında galektin-3 ile immünboyanma

gözlenmediği de vurgulanmıştır. Benzer şekilde Liu ve arkadaşları PTK olgularını kullanarak sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunu %92, nükleer galektin-3 ekspresyonunu da %80 olarak bulmuşlardır (17). Tiroid tümörlerinde galektin-3 varlığını hem immünohistokimya hem de PCR yöntemi ile araştıran bir çalışmada, galektin-3 mRNA ve protein düzeylerinin korele olmadığını, tek başına moleküler yöntemler ile galektin-3 ekspresyonunun değerlendirmesinin güvenilir olmayacağı bildirilmektedir (95).

Tiroidde oldukça fazla çalışılan malignite belirleyicilerinden biri CK19' dur. Sitoloji literatüründe CK19 ile yapılan çalışmalar genellikle hücre bloğu materyallerinden yapılmıştır (21, 35, 40, 42, 127). Ancak konvansiyonel yayma (135) veya sıvı bazlı ince tabaka yaymaların (56) da kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Sitoloji materyallerinde PTK' da %75-%100 oranında CK19 pozitifitesi bildirilmiştir (21, 40, 42, 127, 135). FV-PTK' da bir yayında %50 oranında CK19 ekspresyonu izlenmiştir (42). FK' da CK19 ekspresyonu %83.3-%93.9 olarak gözlenmektedir (21, 42). Benign tiroid lezyonlarında %2.8-%29.5 arasında değişen CK19 immünboyanması saptanmıştır (42, 127, 135). Bizim çalışmamızda sitoloji materyallerinde bu antikor ile PTK' da %82.9 (FV-PTK' da %73.3) oranında ekspresyon gözlenmiştir. CK19 pozitifitesi FK ve FA' da %20 olarak izlenmiştir. Nonneoplastik benign tiroid lezyonlarında ise %12.8 oranında CK19 ekspresyonu saptanmıştır. Benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında sitoloji materyallerinde CK19' un duyarlılığı %76-%93, seçiciliği %70.5- %100 arasında bildirilmiştir (21, 42, 127, 135, 136). Bizim çalışmamızda benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında sitoloji materyallerinde CK19' un duyarlılığı %78.3, seçiciliği %86.4, doğruluğu %82.2, nonneoplastik benign tiroid lezyonları ve PTK' nın ayırımında duyarlılığı %82.9, seçiciliği %87.2, doğruluğu %85 olarak saptanmıştır.

Doku örneklerinde de CK19' un kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur (17, 21, 24, 25, 27, 29, 33, 44, 103, 118, 63, 58, 119, 104, 125, 126, 128). PTK' da CK19 ekspresyonu %72-%100 olarak bildirilmektedir (17, 21, 24, 27, 29, 34, 44, 118, 63, 58, 128). FV-PTK' da %22-%100 arasında değişen CK19 pozitifitesi

gözlenmektedir (17, 24, 25, 27, 29, 44, 63, 125). FK' da ise %0-%93.9 arasında değişen oldukça geniş bir aralıkta bu antikor pozitif bulunmuştur (17, 21, 24, 29, 44, 118, 63, 125). FA' da %0-%83 (17, 21, 24, 25, 27, 29, 44, 118, 63, 58, 125), NG' de %0-%50 oranında (17, 24, 25, 29, 44, 63, 58, 125), HT' de %0-%84 oranında (25, 44, 118) CK19 ekspresyonu izlenmektedir. Bizim çalışmamızda PTK' da %78.1 (FV-PTK' da %46.7), FK' da %20 oranında CK19 ile pozitif boyanma saptanmıştır. CK19 ekspresyonu FA' da %20, nonneoplastik benign tiroid lezyonlarında %10.3 olarak bulunmuştur. Patoloji literatüründe CK19' un duyarlılığı %66-%96, seçiciliği %54-%96.5 olarak gözlenmektedir (21, 24, 27, 29, 58, 63, 119). Bizim çalışmamızda doku örneklerinde benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında CK19' un duyarlılığı %71.7, seçiciliği %86.6, doğruluğu %80, nonneoplastik benign tiroid lezyonları ve PTK' nin ayırımında duyarlılığı %78, seçiciliği %89.7, doğruluğu %83.8 olarak saptanmıştır.

IMP3' ün farklı kanser tiplerinde yüksek seviyelerde saptanması, normal dokularda ise IMP3 'ün bulunmaması nedeni ile bu proteinin malign hücrelerin proliferasyonunda görev aldığı düşünülmektedir (100). Oldukça yeni olan bu belirleyicinin tiroid kanserlerinde kullanıldığı literatürde toplam 3 adet çalışma mevcuttur (36, 62, 121). Bu çalışmaların tamamı doku örnekleri üzerinden yürütülmüştür. Literatürde IMP3' ün tiroid tümörlerinde sitolojik materyallerde kullanımını araştıran bir çalışma mevcut değildir. Folliküler patern gösteren tiroid tümörlerinde IMP3 ekspresyonunu immünohistokimya yöntemi ile araştıran bir çalışmada FK' da %69, PTK' da %11 ve FV-PTK' da %38 oranında IMP3 ekspresyonu izlenmiştir (36). Ancak FA ve NG olgularını içeren benign tiroid lezyonlarında IMP3 ile immünreaktivite gözlenmemiştir. Aynı çalışmada az diferansiye/ anaplastik karsinoma olgularında da %67 oranında immünpozitivite dikkati çekmiştir. FA ve FK olgularının ayırımında IMP3' ün duyarlılığı %69, seçiciliği ise %100 olarak bulunmuştur. Bu nedenle İİAB'de folliküler neoplazilerin ayırımında IMP3' ün faydalı olabileceği iddia edilmiştir. Tiroid tümörlerinde IMP3 pozitivitesini araştıran diğer bir çalışmada az diferansiye tiroid kanserlerinde bu belirleyicinin varlığı hem İHK hem de RT- PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir (121). Az diferansiye tiroid kanserlerinde immünohistokimya ile %59 oranında

pozitiflik gözlenmiştir. RT- PCR yöntemi ile de bu tümörde normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında IMP3' ün belirgin olarak daha fazla eksprese olduğu saptanmıştır. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde IMP3' ün ekspresyonunu RT-PCR yöntemi ile araştıran bir diğer çalışmada PTK, FV-PTK ve FK' da benign tiroid lezyonları ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek IMP3 ekspresyonu gözlenmiştir (62). Bu metodun benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında %86.7 duyarlılık ve %91.4 seçiciliğe sahip olduğu belirtilmiştir. İmmünohistokimya yöntemi de olguların bir kısmına uygulanmış, PTK ve FV- PTK' da %66.7, FK' da %62.5 oranında IMP3 ekspresyonu saptanmıştır. FA' da ise %11.1 oranında IMP3 ekspresyonu dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda literatürde belirtilen değerlerden oldukça farklı olarak doku örneklerinde PTK' da %19.5, FK' da %20; sitolojik örneklerde PTK' da %7.32, FK' da ise %0 oranında IMP3 pozitifitesi saptanmıştır. Benign lezyonlarda ise bu protein ile immünreaktivite gözlenmemiştir. IMP3' ün duyarlılığı doku örneklerinde benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında %17.4, PTK ile nonneoplastik benign tiroid lezyonlarının ayırımında % 17.1; sitolojik materyallerde benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında %6.5, PTK ile nonneoplastik benign tiroid lezyonlarının ayırımında %7.3 olarak izlenmiştir. IMP3'ün seçiciliği ise %100 olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda iyi diferansiye tiroid kanserlerinde literatürde belirtilen değerlerden çok daha düşük düzeylerde IMP3 pozitifitesi izlenmesi, immünohistokimyanın biotin içermeyen teknik ile yapılması kaynaklı olabilir. Literatürde bildirilen yayınlarda IMP3 biotin içeren immünoperoksidaz yöntemi ile çalışılmıştır. Hücre bloklarının çoğunun İHK sırasında tükenmesi veya oldukça küçülmesi nedeni ile olguların bir kısmına biotin içeren yöntem ile İHK yapmak mümkün olmamıştır. Bölümümüzde devam eden bir çalışmada biotin içeren yöntem ile yapılan IMP3 İHK boyamasında daha yüksek düzeylerde IMP3 immünreaksiyonu dikkati çekmektedir.

CITED-1 geninin DNA mikroarray analizi ve RT-PCR yöntemleri ile PTK' da ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (122, 123). PTK' da İHK yöntemi ile CITED-1 ekspresyonu çalışmalarda %87- %100 arasında (17, 24, 25, 27, 43, 122, 124), FK' da ise %0- %50 arasında bulunmuştur (24, 43, 122). FA' da CITED-1 ekspresyonu %10- %16 arasında değişmektedir (24, 27, 43). Normal tiroid

dokusunda ise yayınlarda genellikle CITED-1 ekspresyonu bildirilmemiştir (27, 43, 122, 124). Çalışmalardan ikisinde diğer çalışmalardan farklı olarak nükleer ve sitoplazmik boyanma yerine sadece sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir (17, 25). Bu çalışmalarda CITED-1 ile FK' da %86, FA' da %80- %100 oranında pozitivite izlenmiştir. Sitoplazmik boyanmanın pozitif olarak kabul edildiği çalışmada normal tiroid dokusunda da %100 oranında CITED-1 ekspresyonu saptanmıştır (25). Benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında CITED-1' in duyarlılığı %74- %93, seçiciliği %87- %93 olarak bulunmuştur (27, 26, 43). Bahsedilen tüm çalışmalarda doku örnekleri kullanılmıştır. Sitolojik örneklerde CITED-1 ekspresyonunu araştıran bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bizim çalışmamızda CITED-1 ile doku örneklerinde PTK' da %78.1, FK' da %0 oranında pozitivite gözlenmiştir. Sitolojik örneklerde bu oranlar sırası ile % 65.9 ve %0 olarak bulunmuştur. FA olgularında hem doku örnekleri hem de sitolojik örneklerinde CITED-1 ile boyanma izlenmemiştir. Benign nonneoplastik olgularda ise doku örneklerinde % 5.1 oranında immünreaktivite gözlenirken sitolojik örneklerde immünreaktivite saptanmamıştır. Malignite potansiyeli belirsiz, iyi diferansiye tümör ve folliküler tümör olgularında ise pozitif boyanma dikkati çekmemiştir. Bizim serimizde doku örneklerinde benign- malign lezyonların ayırımında duyarlılık %71.7, seçicilik %95.5; sitolojik örneklerde duyarlılık %65.2, seçicilik %100 olarak saptanmıştır. PTK- nonneoplastik tiroid lezyonlarının ayırımında CITED-1' in duyarlılığı doku örneklerinde %80.5, seçiciliği %94.9; sitolojik örneklerde ise duyarlılık %73.2, seçicilik %100 olarak gözlenmiştir. Sonuçlarımız literatür sonuçları ile uyumlu olarak bulunmuştur.

CD56 son zamanlarda PTK tanısında değerli olduğu bildirilen bir belirleyicidir. Tiroide follikül epitelinde hücre membranlarında ekspresyonu gözlenmiştir (102). Literatürde CD56'nın tiroid tümörlerinde ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (34, 35, 56, 101-104). Bu çalışmaların çoğu doku örneklerinden yapılmıştır. PTK' larda CD56' nın ekspresyonunu İHK ile araştıran çalışmalarda tüm PTK olgularında CD56 ekspresyon kaybı görülmüştür (34, 35). PTK' nın tiroidin diğer folliküler patolojilerinden ayırımında CD56'nın duyarlılık ve seçiciliğinin % 100 olduğu iddia edilmektedir. Benzer şekilde PTK

olgularında İHK ve PCR yöntemi ile CD56 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada tüm olgularda CD56 ekspresyon yokluğu veya ekspresyonda azalma olduğu gözlenmiştir (101). FA ve normal tiroid dokusunda CD56 ekspresyonu izlenmiştir (34, 35, 101). FK' da bir çalışmada CD56 ekspresyonunun korunduğu (35), başka bir çalışmada ise CD56 ekspresyonunun izlenmediği bildirilmiştir (103). Enkapsüle papiller onkositik neoplazmlarda CD56 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada ise 7 olgudan 6' sında (%85.7) CD56 ekspresyonunun korunduğu gözlenmiştir (104). Ancak bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak biotin içeren İHK yöntemi kullanılmıştır. İHK' daki yöntem farklılığı çalışmalar arasındaki farklı sonuçları açıklayabilir. Sitolojik örneklerde PTK olgularında CD56 ekspresyonunu araştıran sadece bir çalışma mevcuttur (56). Sıvı bazlı ince tabaka yaymalarında PTK olgularında CD56 ekspresyonu değerlendirilmiş, olguların %96.4' ünde CD56 ekspresyonu gözlenirken % 3.6' sında zayıf boyanma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hem sitolojik örnekler hem de doku örneklerinde PTK olgularının %73.2' sinde CD56 ekspresyon kaybı izlenmiştir. PTK ile nonneoplastik tiroid lezyonlarının ayırımında CD56' nın duyarlılığı sitolojik materyallerde %75.6, doku örneklerinde %73.2; seçiciliği ise sitolojik materyallerde %82.1, doku örneklerinde %84.6 olarak gözlenmiştir. Mevcut çalışmada CD56 ekspresyonunda gözlenen kayıp PTK tanısında çok değerli bulunmamıştır.

HBME-1 tiroid nodüllerinde malignite saptanmasında yararlı olduğu bildirilen bir antikordur. Cerrahi doku örneklerinde sıklıkla bu antikorun etkinliği araştırılmıştır (17, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 36, 44, 103, 57, 63, 58, 59, 119, 104, 111, 112, 84, 129, 130, 131, 132). PTK' da doku örneklerinde HBME-1 ekspresyonu %74-%100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (17, 22, 24, 25, 27, 29, 44, 57, 63, 58, 59, 128, 129, 132, 133). PTK, klasik formda %70-%100 (17, 24, 27, 57, 63), FV-PTK' da %77-%100 oranında HBME-1 pozitifitesi gözlenmektedir (17, 22, 24, 25, 27, 44, 63, 58, 130). Bir yayında ise PTK' da diğer çalışmalardan farklı olarak oldukça düşük, %55 oranında HBME-1 ekspresyonu olduğu iddia edilmektedir (125). FK' da HBME-1 pozitifitesi yayınlarda %50-%100 arasında bildirilmektedir (24, 29, 36, 44, 103, 63, 125, 128, 129, 132, 133). FK' da %17 oranında HBME-1 pozitifitesi gözlenen bir çalışma da literatürde mevcuttur (17).

FA' da %0-%56.5 oranında bu antikor ile ekspresyon izlenmiştir (17, 22, 24, 25, 27, 29, 36, 44, 63, 58, 59, 125, 128, 129, 132, 133). Benign nonneoplastik tiroid lezyonlarından NG' de %0-%33.3 (17, 24, 25, 29, 63, 58, 59, 125, 128, 129, 132), HT' de %21-%93.3 (25, 44, 59) oranında HBME-1 pozitifitesi gözlenmiştir. Normal tiroid dokusunda ise bu antikorun ekspresyonunun gözlenmediği vurgulanmaktadır (24, 25, 44, 57). Çalışmamızda doku örneklerinde PTK' da %97.6 (FV-PTK' da %93.3) oranında HBME-1 pozitifitesi saptanmıştır. FK olgularında bu belirleyici ile ekspresyon gözlenmemiştir. HBME-1 ekspresyonu FA' da %20, nonneoplastik benign tiroid lezyonlarında %7.7 olarak izlenmiştir. Literatürde doku örneklerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında HBME-1' in duyarlılığı %70- %96, seçiciliği %64.3- %98.2 olarak bildirilmektedir (24, 25, 27, 29, 63, 58, 133). Bizim serimizde benign- malign lezyonların ayırımında duyarlılık %87, seçicilik %90.9, doğruluk %88.9 olarak bulunmuştur. PTK-nonneoplastik tiroid lezyonlarının ayırımında HBME-1' in duyarlılığı %97.6, seçiciliği %92.3, doğruluğu %95 olarak gözlenmiştir.

Sitoloji örneklerinde konvansiyonel yayma (32), sıvı bazlı ince tabaka yayma (54, 56), konvansiyonel ve sıvı bazlı yayma (23) ile hücre bloğu materyallerinden (18, 21, 40, 42, 55, 127, 131) de immünohistokimyasal olarak HBME-1 çalışılmıştır. Sitoloji örneklerinde PTK olgularında HBME-1 ile %78.1-%100 arasında değişen ekspresyon bildirilmektedir (21, 40, 42, 54, 56, 127). FK' da ise %63.6 ve %100 oranında HBME-1 pozitifitesi gözlenmiştir (21, 42). Benign tiroid nodüllerinde %6-%27.3 arasında bu belirleyici ile ekspresyon izlenmiştir (42, 54, 127). Çalışmamızda PTK' da %97.6 (FV-PTK' da %93.3) oranında HBME-1 pozitifitesi izlenirken FK' da pozitive saptanmamıştır. Benign nonneoplastik lezyonlarda HBME-1 ekspresyonu %15.4, FA' da %20 oranında gözlenmiştir. Sitoloji literatüründe benign- malign lezyonların ayırımında HBME-1' in duyarlılığı %78- %100, seçiciliği %60- %96 olarak bildirilmektedir (18, 21, 32, 40, 127, 131). Bizim çalışmamızda benign- malign tiroid lezyonlarının ayırımında sitolojik materyallerde HBME-1' in duyarlılığı %87, seçiciliği 84.1, tanısal doğruluğu ise %85.6 olarak saptanmıştır. PTK- nonneoplastik benign tiroid lezyonlarının ayırımında ise duyarlılığı %97.6, seçiciliği %84.6, tanısal doğruluğu %91.3 olarak izlenmiştir.

Antikorlardan hiçbiri malignite tanısında %100 duyarlılık ve seçiciliğe sahip olmadığı için sıklıkla antikorların bir panel halinde kullanımı önerilmektedir. Cerrahi doku örneklerinde antikorların kombine kullanımının malignite tanısında değerli olduğunu bildiren çok sayıda yayın mevcuttur (17, 24, 25, 27, 29, 31, 34, 44, 57, 58, 59, 63, 73, 125, 128, 130, 133, 134). de Matos ve arkadaşları 170 tiroid tümöründe (139 malign, 31 benign lezyon) galektin-3, CK19 ve HBME-1 ekspresyonunu araştırmışlardır (44). Tiroid kanseri tanısında HBME-1' i en duyarlı ve seçici antikor olarak saptamışlardır. Üç belirleyicinin kombine kullanımının FV-PTC' yi diğer folliküler lezyonlardan %83.6 oranında doğru olarak ayırt edebileceğini iddia etmektedirler. Prasad ve arkadaşları 106 tiroid tümörü (85 karsinoma, 21 adenoma) galektin-3, CK19, CITED-1 ve fibronektin-1 (FN1) pozitivitesini araştırmışlardır (24). Galektin-3, HBME-1 ve FN1' den oluşan bir panelin malignite tanısında %100 duyarlı olabileceğini bildirmektedirler. Park ve arkadaşları 295 tiroid tümörü nde (206 malign, 35 adenoma) galektin-3, HBME-1, CK19, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, siklin D1 ve p27ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (29). Galektin-3' ü en duyarlı ve seçici belirleyici olarak belirtmişlerdir. Galektin-3' ün CK19 veya HBME-1 ile kombine kullanımının tanısal doğruluğu arttırdığını gözlemişlerdir. Choi ve arkadaşları 134 tiroid tümöründe (121 malign, 9 benign lezyon) HBME-1, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, CK19, TTF-1 ve E-cadherin ekspresyonunu araştırmışlardır (128). HBME-1' in iyi diferansiye kanserlerin tanısında etkili bir belirleyici olduğunu, CK19 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinin PTK için fenotipik belirleyiciler olduğunu iddia etmektedirler. Cheung ve arkadaşları 232 tiroid nodülünde (157 malign, 35 adenoma, 40 NG) HBME-1, CK19 ve Ret belirleyicilerini çalışmışlardır (125). HBME-1' in malignite tanısında güvenilir bir antikor olduğunu, bu antikorların birlikte kullanımının PTK tanısında etkili olabileceğini belirtmektedirler. Scognamiglio ve arkadaşları 127 tiroid tümörü (49 PTK, 49 adenoma, 29 PTK açısından şüpheli nodül) HBME-1, galektin-3, CK19 ve CITED-1 ekspresyonu açısından değerlendirmişlerdir (27). HBME-1' in en seçici, CK19' un en duyarlı antikor olduğunu saptamışlardır. HBME-1 ile birlikte CK19 kullanımının seçiciliği %100'e çıkarabileceğini yayınlarında vurgulamışlardır. Rossi ve arkadaşları 100 tiroid nodülünde (42 PTK, 17 adenoma, 41 NG) HBME-1,



galektin-3, CK19 ve Ret protoonkogenini immünohistokimyasal yöntem ile araştırmışlardır (58). HBME-1' in en duyarlı belirleyici olduğunu, HBME-1 ile birlikte galektin-3 kullanımının doğruluk ve duyarlılığı arttırdığını gözlemişlerdir. Saleh ve arkadaşları 152 tiroid lezyonunda (54 malign, 46 adenoma, 52 hiperplastik nodül) HBME-1, galektin-3, CK19 ve Ret protoonkogeninin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (63). 4 antikorun da benzer test performansı gösterdiğini, bu antikorların birlikte kullanımının malignite tanısında etkili olabileceğini belirtmektedirler. Nasr ve arkadaşları 108 tiroid lezyonunda (51 PTK, 57 benign lezyon) HBME-1, CK19, FN1 ve CITED-1 ekspresyonunu araştırmışlardır (25). HBME-1' in en duyarlı ve seçici belirleyici olduğunu, HBME-1 ve CK19' un birlikte kullanımının duyarlılık ve seçiciliği arttıracaklarını iddia etmektedirler. Liu ve arkadaşları 177 tiroid lezyonunda (77 malign, 100 benign lezyon) mikroyarray yöntemi ile galektin-3, FN1, HBME-1, CK19, CITED-1, PPAR- $\gamma$  ve sodium/iodine symporter (NIS) ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (17). Folliküler lezyonların tanısında galektin-3, FN1 ve NIS' in en yüksek doğruluğa sahip olduğunu izlemişlerdir. Bu üç antikorun panel halinde kullanımının benign-malign lezyonların ayırımında %98 doğruluğa sahip olduğunu vurgulamışlardır. Demellawy ve arkadaşları 175 tiroid lezyonunda (75 malign, 35 adenoma, 65 nonneoplastik benign lezyon) CD56, p63 ve CK19 ekspresyonunu araştırmışlardır (34). Bu antikorlardan oluşan panelin PTK' nin diğer folliküler lezyonlardan ayırımında etkili olduğunu belirtmektedirler. Wallander ve arkadaşları 28 FV-PTK olgusunda HBME-1 ekspresyonu ve BRAF mutasyon analizi yapmışlardır (130). PTK tanısında bu iki belirleyicinin birlikte kullanımının FV-PTK tanısında seçiciliği arttırdığını ancak duyarlılığı azalttığını gözlemişlerdir. Liang ve arkadaşları mikroyarray yöntemi ile 119 tiroid tümöründe (45 PTK, 26 FK, 48 adenoma) çok sayıda proteinin ekspresyonu araştırmışlardır (133). HBME-1' in malignite tanısında en etkili belirleyici olduğunu, p16 ile birlikte kullanımı durumunda hem duyarlılık hem de seçiciliğin artacağını bildirmektedirler. Torregrossa ve arkadaşları 200 malign tiroid lezyonunda HBME-1 ve galektin-3 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (57). Galektin-3' ün özellikle enkapsüle FV-PTK' larda HBME-1 ile birlikte kullanımının etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Volante ve arkadaşları 152 onkositik tümörde (102 malign, 50 adenoma) galektin-3 ve HBME-1 ekspresyonunu araştırmışlardır.

Onkositik tümörlerde galektin-3' ün HBME-1' den daha duyarlı olduğunu, galektin-3 ile HBME-1' in birlikte kullanımının bu grup lezyonlarda duyarlılığı arttırdığını izlemişlerdir.

Sitoloji literatüründe de malignite belirleyicilerinin tiroid nodüllerinde kombine kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur (18, 21, 22, 23, 40, 42, 54, 55, 56, 127, 131). Torregrossa ve arkadaşları 100 sıvı bazlı ince tabaka yaymada (23 benign, 43 indetermine, 10 PTK yönünden kuşkulu, 25 malign) CXC chemokine receptor 4 (CXCR4), galektin-3 ve HBME-1 antikörlerinin ekspresyonunu araştırmışlardır (54). En yüksek duyarlılığı HBME-1 ile saptamışlardır. CXCR4 ile HBME-1 kullanımı veya üç antikörün birlikte kullanımının duyarlılığı arttırdığını bildirmişlerdir. Franco ve arkadaşları 138 hücre bloğu materyalinde (71 malign, 47 adenoma, 16 benign nonneoplastik lezyon) galektin-3 ve HBME-1' in etkinliğini araştırmışlardır (18). Galektin-3 ile birlikte HBME-1 kullanımının tanısal doğruluğu arttırdığını gözlemişlerdir. Rossi ve arkadaşları 99 folliküler lezyona ait konvansiyonel ve sıvı bazlı ince tabaka yaymada Ret, HBME-1 ve galektin-3 ekspresyonunu araştırmışlardır (23). Bu antikörlerin kombine kullanımının folliküler lezyonların tanısında değerli olduğunu izlemişlerdir. van Hoeven ve arkadaşları 58 hücre bloğu materyalinde (20 PTK, 18 adenoma, 20 NG) HBME-1, Ca19-9 ve CD15 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (131). HBME-1' in Ca19-9 veya CD15 ile birlikte kullanımının PTK tanısında yararlı olduğunu gözlemişlerdir. de Micco ve arkadaşları 200 tiroid nodüle ait (91 malign, 54 adenoma, 55 kolloid nodül) konvansiyonel yaymada HBME-1, TPO ve dipeptidyl aminopeptidase IV (DPP4) ekspresyonunu araştırmışlardır (32). TPO' nun duyarlılığı en yüksek antikör olduğunu ve antikörlerin kombine kullanımının seçiciliği arttırabileceğini belirtmişlerdir. Asioli ve arkadaşları 78 hücre bloğu materyalinde (44 malign, 34 benign) emerin, galektin-3 ve HBME-1 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (55). Emerin ile HBME-1' in kombine kullanımının malignite tanısında etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Nga ve arkadaşları 22 hücre bloğunda (13 malign, 9 benign) HBME-1 ve CK19' un etkinliğini araştırmışlardır (40). HBME-1' in malignite tanısında duyarlılığının yüksek olduğunu, HBME-1' in CK19 ile birlikte kullanımı durumunda duyarlılık ve seçiciliği %100' e kadar arttırdığını iddia etmektedirler. Pazaiotou-

Panayiotou ve arkadaşlarını 83 PTK olgusuna ait sıvı bazlı ince tabaka yaymalarda CK19, galektin-3, HBME-1, CD44, CD56 ve E-cadherin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (56). CK19' un malignite tanısında en değerli belirleyici olduğunu, antikorların birlikte kullanımında tanısal doğruluğun artabileceğini belirtmişlerdir. Saggiolato ve arkadaşları 125 folliküler neoplaziye ait hücre bloğu materyalinden (33 FK, 42 PTK, 50 adenoma) galektin-3, HBME-1, TPO, CK19 ve keratan sülfat antikorlarını çalışmışlardır (21). Onkositik tümörlerde galektin-3' ün, nononkositik tümörlerde HBME-1' in oldukça duyarlı antikorlar olduğunu gözlemişlerdir. Onkositik tümörlerde galektin-3 ile CK19, nononkositik tümörlerde de galektin-3 ile HBME-1' in simultane veya sekansiyel kullanımının duyarlılığı arttırdığını bildirmektedirler. Saleh ve arkadaşları 81 hücre bloğu materyalinde (27 malign, 44 benign lezyon) galektin-3, CK19, HBME-1 ve Ret belirleyicilerinin ekspresyonunu araştırmışlardır (42). Galektin-3' ün en duyarlı ve seçici antikor olduğunu, galektin-3 ile HBME-1' in birlikte kullanımında folliküler paternli lezyonlarda tanısal doğruluğun artacağını belirtmişlerdir. Schmitt ve arkadaşları 52 hücre bloğu materyalinde (32 malign, 20 benign lezyon) pax-8, HBME-1 ve CK19 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir (127). En duyarlı belirleyicinin pax-8 olduğunu, HBME-1 ile birlikte kullanımında tanısal doğruluğun arttığını gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda hem doku hem de hücre bloğu örneklerinde galektin-3, CK19, HBME-1, CITED-1, CD56 ve IMP3 antikorları arasında HBME-1' in en duyarlı ve en yüksek doğruluğa sahip belirleyici olduğu saptanmıştır. HBME-1 ile birlikte CITED-1 kullanımının tanısal doğruluğu ve duyarlılığı arttırdığı gözlenmiştir.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya Ocak 2007- Ocak 2011 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitopatoloji arşivi taranarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Ana Bilim Dalı'nda ultrasonografi altında ve sitopatolog eşliğinde aspirasyon biyopsisi yapılan ve hücre bloğu elde edilen, 19 benign tiroid lezyonu, 21 önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon, 21 folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu, 9 malignite yönünden kuşkulu ve 22 malign tanı kategorileri içinde değerlendirilen ve histopatolojik korelasyonu bulunan toplam 92 olgu alınmıştır.

2. Olguların ameliyat sonrası histopatolojik tanıları incelendiğinde 37 nodüler guatr, 2 Hashimoto tiroiditisi/ kronik lenfositik tiroiditis 5 folliküler adenoma, 41 papiller tiroid karsinoma (16 papiller tiroid karsinoma, klasik form, 15 folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, 7 papiller mikrokarsinoma, 1 papiller tiroid karsinoma-diffüz sklerozan varyant ve 2 Warthin benzeri papiller tiroid karsinoma), 5 folliküler karsinoma (4 minimal invaziv ve 1 yaygın invaziv), 1, malignite potasyeli belirsiz iyi diferansiye tümör ve 1 malignite potasyeli belirsiz folliküler tümör tanısı aldığı gözlenmiştir.

3. Sitolojik materyallerden benign tanısı alan 19 olgunun 17' sinde ameliyat sonrası nodüler guatr, 2' sinde folliküler varyant papiller tiroid karsinoma saptanmıştır.

4. Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon tanısı alan 21 olgunun doku örneklerinde 14 nodüler guatr, 2 Hashimoto tiroiditisi/ kronik lenfositik, 1 papiller mikrokarsinoma, 1 malignite potasyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, 2 folliküler varyant papiller tiroid karsinoma ve 1 folliküler karsinoma izlenmiştir.

5. Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu olarak değerlendirilen 21 sitolojik örneğin ameliyat sonrası tanılarının 6' sını nodüler guatr, 5' ini folliküler adenoma, 1 tanesi malignite potasyeli belirsiz folliküler tümör, 5' ini folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ve 4 tanesini folliküler karsinoma oluşturmaktadır.

**6.** Malignite yönünden kuşku tanısı alan 9 sitolojik örnek ameliyat sonrasında papiller tiroid karsinoma, klasik form (2), papiller mikrokarsinoma (2) ve folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (5) histopatolojik tanıları almıştır.

**7.** Malign olarak değerlendirilen 22 sitolojik materyalin histopatolojik tanıları papiller tiroid karsinoma, klasik form (14), papiller mikrokarsinoma (4), folliküler varyant papiller tiroid karsinoma (1), papiller tiroid karsinoma- diffüz sklerozan varyant (1) ve Warthin benzeri papiller tiroid karsinoma (2) olarak izlenmiştir.

**8.** Endojen biotin aktivitesinin bloke edilmesi için Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak, uygun pozitif kontroller eşliğinde Galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1 ve IMP3 antikorlarının boyamaları Ventana Benchmark XT İHK otomatik boyama makinesi ile yapılmıştır.

**9.** Olguların 72' si (%78.3) kadın ve 20' si (%21.7) erkektir.

**10.** Hastaların yaş aralığı 15-79 olarak izlenmiştir (ortalama yaş 44.7).

**11.** Olguların % 51.1' i tiroid sağ lob, %42.2' si tiroid sol lob ve %6.7' si tiroid istmus yerleşimlidir.

**12.** Olguların %31.1' inde tek nodül, %68.9' unda birden fazla nodül saptanmıştır.

**13.** Benign ve malign lezyonlar yaş ortalaması, hastaların cinsiyeti ve tek veya birden fazla nodül varlığı açısından karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**14.** Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon kategorisinde yer alan olgulara, HBME-1 dışında her hangi bir malignite belirleyicisinin ekspresyonuna göre %65 oranında, tek başına HBME-1 ekspresyonu ile %75 oranında doğru tanı verilmiştir. Folliküler karsinoma olgusu hariç tutularak tekrar hesaplama

yapıldığında oranlar sırası ile %63.1 ve %78.9 olarak gözlenmiştir.

**15.** Folliküler neoplazi/ folliküler neoplazi yönünden kuşkulu kategorisindeki olgular HBME-1 dışında her hangi bir malignite belirleyicisinin ekspresyon durumu veya tek başına HBME-1 pozitivitesi yönünden değerlendirildiğinde %75 oranında tanı doğru olarak saptanmıştır.

**16.** Malignite yönünden kuşkulu grubunda yer alan lezyonlarda da her iki yöntem ile de %100 oranında immünohistokimya ile doğru tanı verilmiştir.

**17.** İndetermine olarak değerlendirilen olgularda genel olarak immünohistokimya kullanımı ile %79.6 oranında doğru tanı verilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmanın özellikle önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz folliküler lezyon grubunda yer alan lezyonlarda tanısal doğruluğu arttırdığı dikkati çekmektedir.

**18.** Folliküler varyant papiller tiroid karsinoma olgularının tiroid İİAB materyalleri immünohistokimyasal özellikleri açısından değerlendirildiğinde en yüksek pozitivite %93.3 ile HBME-1 antikoru ile saptanmıştır. Bunu sırası ile CK19 (%73.3) ve CITED-1 (%46.7) izlemektedir. CD56 ile %40 olguda ekspresyon kaybı gözlenmiştir. Galektin-3 ile %26.7 oranında pozitivite izlenirken IMP3 ile pozitif reaksiyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar HBME-1' in folliküler varyant papiller tiroid karsinoma tanısında oldukça güvenilir bir belirleyici olduğunu göstermektedir.

**19.** İmmünohistokimya belirleyicilerinin sitoloji ve patoloji materyallerindeki boyanma özelliklerinin IMP3 hariç tutulduğunda genel olarak farklılık göstermediği ve birbirleri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (kappa katsayısı 0.74- 0.93). En yüksek uyum değeri (kappa katsayısı 0.93) HBME-1 ile, en düşük uyum değeri ise CK19 ile (kappa katsayısı 0.73) saptanmıştır. Galektin-3 ve CK19 için yeterli düzeyde bir uyum, HBME-1, CD56 ve CITED-1 ile de tam sayılabilecek düzeyde bir uyum izlenmiştir. IMP3 için kappa katsayısı 0.14 bulunmuş, IMP3 boyanması açısından sitolojik ve patolojik materyaller arasında uyum olmadığı gözlenmiştir.

**20.** Benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında sitoloji ve histopatoloji materyallerinde en yüksek duyarlılık oranı HBME-1 ile her ikisinde %87 oranında gözlenirken, en düşük duyarlılık oranı ise IMP3 ile sırasıyla %6.5 ve %17.4 olarak elde edilmiştir. Seçicilik değerleri incelendiğinde ise sitolojik materyallerde en yüksek seçicilik değeri %100 ile CITED-1 ve IMP3’ te, en düşük seçicilik değeri %81.8 ile CD56’ da izlenmiştir. Histopatolojik örneklerde en yüksek seçicilik değerleri %100 ile galektin-3 ve IMP3’ te izlenirken, en düşük seçicilik değeri %84.1 ile CD56’ da saptanmıştır.

**21.** Nonneoplastik tiroid lezyonları- papiller tiroid karsinoma olgularının ayırımında sitolojik materyallerde en yüksek duyarlılık %97.6 ile HBME-1’ de, en düşük duyarlılık değeri %7.3 ile IMP3’te gözlendi. Seçicilik değerleri açısından belirleyiciler değerlendirildiğinde sitolojik materyallerde en yüksek seçicilik oranı %100 ile CITED-1 ve IMP’ te, en düşük seçicilik oranı %82.5 ile CD56’ da elde edildi.

**22.** Sitoloji ve patoloji materyallerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ve nonneoplastik tiroid lezyonları ile papiller tiroid karsinoma olgularının ayırımında immünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları değerlendirildiğinde en yüksek tanısal doğruluğun HBME-1 (sitoloji materyallerinde tanısal doğruluk sırası ile %85.6 ve %91.3, patoloji materyallerinde tanısal doğruluk sırası ile %88.9 ve %95) ile elde edildiği dikkati çekmektedir.

**23.** Sitoloji materyallerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ve nonneoplastik tiroid lezyonları ile papiller tiroid karsinoma olgularının ayırımında en değerli kombinasyon HBME-1 ile birlikte CITED-1’ in kullanımı olarak saptanmıştır (benign-malign ayırımında doğruluk %86.7, duyarlılık %89.1; nonneoplastik tiroid lezyonları ile papiller tiroid karsinoma ayırımında doğruluk %92.5, duyarlılık %100).

**24.** Patoloji materyallerinde benign-malign tiroid lezyonlarının ayırımında en değerli kombinasyon HBME-1 ile birlikte galektin-3 kullanımı olarak saptanmıştır (doğruluk %90, duyarlılık %89.1).

**25.** Patoloji materyallerinde nonneoplastik tiroid lezyonları ile papiller tiroid karsinoma olgularının ayırımında HBME-1 ile birlikte CITED-1 kullanımının en değerli belirleyici kombinasyonu olduğu gözlenmiştir (doğruluk %93.8, duyarlılık %100).



## 7. ÖZET

### **İyi Diferansiye Tiroid Tümörlerinin Preoperatif Tanısında İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Materyallerinde Malignite Belirleyicilerinin Tanısal Değeri**

**AMAC:** Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) en etkin tanı yöntemidir. Tiroid İİAB' nin ana amacı cerrahi gerektiren tümörü saptamak ve konservatif olarak yaklaşılan nonneoplastik/ benign lezyonlarda gereksiz cerrahi girişimi azaltmaktır. Tiroid İİAB' nin bu başarısına karşın iki önemli sorunu vardır. Birincisi yetersiz veya tanısal olmayan sonuçlar, ikincisi ise tüm tiroid İİAB' lerinin %15-30' unu oluşturan indetermine kategorideki lezyonlardır. Tanısal doğruluğun artırılmasında, immünohistokimyasal belirleyiciler önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu belirleyicilerin hiçbirisi tek başına %100 güvenilir bulunmamış ve tanısal doğruluğun artırılabilmesi için bir panel halinde kullanılmaları gerektiği söylenmektedir. Sitopatoloji literatüründe tiroid nodüllerinin tanısı ile ilgili ve geniş antikor paneli uygulanan yalnızca birkaç çalışma vardır.

Çalışmanın amacı konvansiyonel sitoloji ile benign-malign ayırımı yapılamayan tiroid nodüllerinde, galektin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1 ve IMP3' ün tek tek veya kombine kullanımının tanıya katkısını araştırmak, doğru tanı için en uygun antikor panelini belirlemek ve bu panelin gereksiz cerrahi girişimleri ne kadar azaltabileceğini belirlemektir.

**MATERYAL- METOD:** Bu çalışmada histopatolojik korelasyonu bulunan 92 tiroid İİAB hücre bloğu materyali kullanılmıştır. Hücre bloğu ve tiroidektomi materyallerinden seçilen 6 antikor immünohistokimyasal olarak çalışılmıştır. Her bir belirleyicinin tek başına ve kombine kullanımlarındaki test performansları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**SONUÇLAR:** Benign ve malign tiroid lezyonlarının preoperatif değerlendirilmesinde en etkili immünohistokimyasal belirleyici HBME-1 olarak saptanmıştır. İmmünohistokimyasal belirleyicilerin test performansları tablo 1' de

gösterilmiştir. Antikor kombinasyonları arasından sadece HBME-1 ve CITED-1' in birlikte kullanımı duyarlılığı arttırmıştır (89.1%).

**Tablo 1.** Benign-Malign Tiroid Lezyonlarının Ayrımında Sitolojik Materyallerde İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Test Performansları

	Galektin-3	CK19	HBME-1	CD56	CITED-1	IMP3
<b>Duyarlılık</b>	50	78.3	87	67.4	65.2	6.5
<b>Seçicilik</b>	97.7	86.4	84.1	81.8	100	100
<b>Doğruluk</b>	73.3	82.2	85.6	73.3	82.2	52.2
<b>PTD</b>	95.8	85.7	85.1	78.9	100	100
<b>NTD</b>	65.1	79.1	86	69.2	73.3	50.5

PTD: pozitif tahmini değer NTD: negatif tahmini değer

**YORUM:** Bu çalışmada tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde en faydalı belirleyici HBME-1 olarak saptanmıştır. Antikorların kombine kullanımının tanısal doğruluğu arttırmadığı gözlenmiştir. İmmünohistokimyanın kullanımı ile indetermine tiroid nodüllerinin yaklaşık olarak %80' ine doğru tanı vermek mümkün olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmünohistokimya, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid, CK19, galektin-3, HBME-1, CD56, CITED-1, IMP3

## 8. SUMMARY

### **Diagnostic Usefulness Of Galectin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1, And IMP3 In The Preoperative Cytological Diagnosis Of Thyroid Nodules**

**AIM:** Fine needle aspiration cytology (FNAC) is well-established technique for the evaluation of thyroid nodules. However, thyroid FNAC has some limitations such as nondiagnostic results and indeterminate lesions. Immunocytochemistry (ICC) may play an important role to improve the yield of indeterminate results. In several studies, diagnostic value of ICC on cytological material has been documented, but no single antibody by itself could completely separate a benign nodule from malignant one. To overcome this problem, the use of ICC markers as a panel has been strongly recommended. There are few studies evaluating diagnostic value of combination of ICC markers in a large panel on cytological specimens in the literature. The aim of this study is to determine diagnostic usefulness of if any single or combination of ICC markers, including galectin-3, CK19, HBME-1, CD56, CITED-1, and IMP3 in preoperative cytological diagnosis of thyroid nodules.

**MATERIAL-METHODS:** In this study, selected ICC antibodies were researched from a total of 92 thyroid FNA cell blocks and corresponding surgical specimens. Test performances of each marker and their combinations were also measured.

**RESULTS:** Test performances of selected ICC markers are shown in table 1. HBME-1 seems to be the most promising single marker for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. Among all possible antibody combinations, only HBME-1 plus CITED-1 improved sensitivity (89.1%).

**Table 1.** Test Performances of Immunocytochemistry Markers for the Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Lesions

	<b>Galektin-3</b>	<b>CK19</b>	<b>HBME-1</b>	<b>CD56</b>	<b>CITED-1</b>	<b>IMP3</b>
<b>Sensitivity</b>	50	78.3	87	67.4	65.2	6.5
<b>Spesificity</b>	97.7	86.4	84.1	81.8	100	100
<b>Accuracy</b>	73.3	82.2	85.6	73.3	82.2	52.2
<b>PPV</b>	95.8	85.7	85.1	78.9	100	100
<b>NPV</b>	65.1	79.1	86	69.2	73.3	50.5

PPV: positive predictive value NPV: negative predictive value

**CONCLUSION:** HBME-1 is the most useful single marker in the preoperative evaluation of thyroid nodules and with the use of ICC, approximately 80% of indeterminate thyroid nodules could be accurately classified as benign or malignant. Compared to the single use of HBME-1, combined use of ICC markers does not improve diagnostic accuracy in the thyroid FNAs.

**Key words:** fine needle aspiration biopsy, immunocytochemistry, thyroid, CK19, galectin-3, HBME-1, CD56, CITED-1, IMP3

## 9. KAYNAKLAR

- 1-Dobrinja C, Trevisan G, Liguori G, Romano A, Zanconati F. Sensitivity evaluation of fine-needle aspiration cytology in thyroid lesions. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:230-235
- 2-Poller DN, Stelow EB, Yiangou C. Thyroid FNAC cytology: can we do it better ?. *Cytopathol.* 2008;19:4-10
- 3-Al Ghuzlan A, Caillou B, Schlumberger M. Galectin-3 for indeterminate thyroid cytology. *Lancet Oncol.* 2008;9:508-510.
- 4-Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Rugge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocco R; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG). Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol.* 2008;9:543-549.
- 5- Chiu CG, Strugnell SS, Griffith OL, Jones SJ, Gown AM, Walker B, Nabi IR, Wiseman SM. Diagnostic utility of galectin-3 in thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2010;176:2067-81.
- 6-Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L. Fine-needle aspiration biopsy of benign thyroid nodules: an evidence-based review. *World J Surg.* 2008;32:1247-1252.
- 7-Sanchez N, Selvaggi SM. Utility of cell blocks in the diagnosis of thyroid aspirates. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:89-92
- 8-Nguyen GK, Mark WL, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *Cytojournal.* 2005;2:12.
- 9-Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey III TJ. Do benign nodules have malignant potential? An evidence-based review. *World J Surg* 2008; 32:1237-1246.
- 10-Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 94-102.
- 11- DeLellis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumours: Introduction. In:

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 51-56.

12-Saleh HA, Hammoud J, Zakaria R, Khan AZ. Comparison of thin-prep and cell block preparation for the evaluation thyroid epithelial lesions on fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal*. 2008; 5: 3

13-Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer Cytopathol*. 2007; 11: 306-315

14-Williams MD, Suliburk JW, Staerkel GA, Busaidy NL, Clayman GL, Evans DB, Perrier ND. Clinical Significance of Distinguishing Between Follicular Lesion and Follicular Neoplasm in Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 3146-53.

15-Nassar A, Cohen C, Siddiqui MT. Utility of milipore filter and cell block in thyroid needle aspirates: which method is superior? *Diagn Cytopathol*. 2007;35:34-38.

16-Mitteldorf CATS, de-Sousa-Canaves JM, Massumoto C, Camara-Lopes LH. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules as a possible source of molecular studies: analysis of RNA obtained from routine cases. *Diagn Cytopathol*. 2008;36:899-903

17-Liu YY, Morreau H, Kievit J, Romijn JA, Carrasco N, Smit JW. Combined immunostaining with galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, Hector Battifora mesothelial-1, cytokeratin-19, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , and sodium/iodide symporter antibodies for the differential diagnosis of non-medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:375-384

18-Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, Schachter D. Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009;17:211-215.

19-Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O; Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*. 2001;357:1644-1650.

20-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;122:524-531.

21-Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:305-317.

22-Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol*. 2005;18:541-546.

23-Rossi ED, Raffeelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FB, Fadda G. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Cytopathol*. 2005;105:87-95.

24-Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Haikady NN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005;18:48-57.

25-Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhabg S, Katzenstein ALA. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol*. 2006;19:1631-1637.

26-Chandan VS, Faquin WC, Wilbur DC, Khurana KK. The role of immunolocalization of CD57 and GLUT-1 in cell blocks in fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2006;25;108:331-336.

27-Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:700-708.

28-Carpi A, Naccarato AG, Iervasi G, Nicolini A, Bevilacqua G, Viacava P, Collecchi P, Lavra L, Marchetti C, Sciacchitano S, Bartolazzi A. Large needle aspiration biopsy and galectin-3 determination in selected thyroid nodules with indeterminate FNA-cytology. *Br J Cancer*. 2006;95:204-209.

29-Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park do J, Jang HC, Park SH, Cho BY, Park SYJ. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high

- molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Korean Med Sci.* 2007 22:621-628.
- 30-Xiao GQ, Unger PD, Burstein DE. Immunohistochemical detection of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) in neoplastic and other thyroid disorders. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11:235-240.
- 31-Fischer S, Asa SL. Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:359-372.
- 32-de Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Henry JF. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hectortin-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer.* 2008 ;98:818-823.
- 33-Savin S, Cvejic D, Isic T, Paunovic I, Tatic S, Havelka M. Thyroid peroxidase and galectin-3 immunostaining in differentiated thyroid carcinoma with clinicopathologic correlation. *Hum Pathol.* 2008;39:1656-1663.
- 34-El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol.* 2008;3:5.
- 35-El Demellawy D, Nasr AL., Babay S, Alowami S. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 2009;205:303-309.
- 36-Slosar M, Vohra P, Prasad M, Fischer A, Quinlan R, Khan A. Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3 (IMP3) is differentially expressed in benign and malignant follicular patterned thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2009;20:149-57.
- 37-Troncone G, Volante M, Iaccarino A, Zeppa P, Cozzolino I, Malapelle U, Palmieri EA, Conzo G, Papotti M, Palombini L. Cyclin D1 and D3 overexpression predicts malignant behavior in thyroid fine-needle aspirates suspicious for Hurthle cell neoplasms. *Cancer Cytopathol.* 2009; 25;117:522-9.
- 38-Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 132-159.
- 39-Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR,



eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 160-213.

40-Nga ME, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP HBME-1 and CK19 are highly discriminatory in the cytological diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2008;36(8):550-556.

41-Pennelli G, Mian C, Pelizzo MR, Naccamulli D, Piotta A, Girelli ME, Mescoli C, Rugge M. Galectin-3 cytostest in thyroid follicular neoplasia: a prospective, monoinstitutional study. *Acta Cytol.* 2009;53:533-539.

42-Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohaili O, Husain M, Giorgadze T. Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. *Cytojournal.* 2009;18;6:18.

43- Prasad ML, Pellegata NS, Kloos RT, Barbacioru C, Huang Y, de la Chapelle A. CITED1 protein expression suggests Papillary Thyroid Carcinoma in high throughput tissue microarray-based study. *Thyroid.* 2004; 14: 169-75.

44- de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol.* 2005; 47: 391-401.

45- Sapio MR, Guerra A, Posca D, Limone PP, Deandrea M, Motta M, Troncone G, Caleo A, Vallefucio P, Rossi G, Fenzi G, Vitale M. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:1089-97.

46- Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S, De Giuli P, Angeli A. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1998; 15;58:3015-20.

47- Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S, De Giuli P, Angeli A. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 1998; 15; 58: 3015-20.

48- Bartolazzi A, Bussolati G. Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology.* 2006; 48: 212-3.

49- Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally

- invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5152-8.
- 50- Kim MJ, Kim HJ, Hong SJ, Shong YK, Gong G. Diagnostic utility of galectin-3 in aspirates of thyroid follicular lesions. *Acta Cytol.* 2006; 50: 28-34.
- 51- Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D, Arecco F, Mussa A, Puligheddu B, Cappia S, Conticello S, Papotti M, Orlandi F. Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 311-7.
- 52- Carpi A, Rossi G, Coscio GD, Iervasi G, Nicolini A, Carpi F, Mechanick JJ, Bartolazzi A. Galectin-3 detection on large-needle aspiration biopsy improves preoperative selection of thyroid nodules: a prospective cohort study. *Ann Med.* 2010; 42: 70-8.
- 53- Pennelli G, Mian C, Pelizzo MR, Naccamulli D, Piotto A, Girelli ME, Mescoli C, Ruge M. Galectin-3 cytostain in thyroid follicular neoplasia: a prospective, monoinstitutional study. *Acta Cytol.* 2009; 53: 533-539.
- 54- Torregrossa L, Faviana P, Filice ME, Materazzi G, Miccoli P, Vitti P, Fontanini G, Melillo RM, Santoro M, Basolo F. CXC chemokine receptor 4 immunodetection in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: comparison to galectin-3 and hector battifora mesothelial cell-1. *Thyroid.* 2010; 20: 495-504.
- 55- Asioli S, Maletta F, Pacchioni D, Lupo R, Bussolati G. Cytological detection of papillary thyroid carcinomas by nuclear membrane decoration with emerlin staining. *Virchows Arch.* 2010; 457: 43-51.
- 56- Pazaitou-Panayiotou K, Mygdakos N, Boglou K, Kiziridou A, Chrisoulidou A, Destouni C. The Immunocytochemistry Is a Valuable Tool in the Diagnosis of Papillary Thyroid Cancer in FNA's Using Liquid-Based Cytology. *J Oncol.* 2010; Epub 2010 Oct 27.
- 57- Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, Materazzi G, Berti P, Minuto M, Elisei R, Vitti P, Miccoli P, Basolo F. Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly expressed in encapsulated type; comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Hum Pathol.* 2007; 38: 1482-8.
- 58- Rossi ED, Raffaelli M, Mule' A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G. Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid.

*Histopathology*. 2006; 48: 795-800.

59- 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; 445:183-8.

60- Murphy KM, Chen F, Clark DP. Identification of immunohistochemical biomarkers for papillary thyroid carcinoma using gene expression profiling. *Hum Pathol*. 2008; 39: 420-6.

61- Ersoz S, Sert H, Yandi M, Erem C, Mungan S, Ersoz HO, Cobanoglu U, Hacıhasanoğlu A. The significance of Galectin-3 expression in the immunocytochemical evaluation of thyroid fine needle aspiration cytology. *Pathol Oncol Res*. 2008; 14: 457-60.

62- Jin L, Seys AR, Zhang S, Erickson-Johnson MR, Roth CW, Evers BR, Oliveira AM, Lloyd RV. Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. *Diagn Mol Pathol*. 2010; 19: 63-9.

63- Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol*. 2010; 26; 5 : 9.

64- Mills LJ, Poller DN, Yiangou C. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology*. 2005; 16: 132-8.

65- Carcangiu ML. Thyroid. In: Sternberg SS, ed. *Histology for pathologists*. Second Edition. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 1075-1088.

66- Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, eds. First edition. China: Lippincott Williams&Wilkins, 2009: 1-10.

67- Ruggeri RM, Campenni A, Baldari S, Trimarchi F, Trovato M. What is New on Thyroid Cancer Biomarkers. *Biomark Insights*. 2008; 29: 237-252.

68- Shibru D, Chung KW, Kebebew E. Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20:13-8.

69- Serra S, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: the diagnosis of follicular neoplasms. *Endocr Pathol*. 2008; 19:156-65.

70- Wang JH, Zhang WP, Liu HX, Wang D, Li YF, Wang WQ, Wang L, He FR, Wang Z, Yan QG, Chen LW, Huang GS. Detection of human parvovirus B19 in

- papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 98: 611-8.
- 71- Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19:1351-61
- 72- Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1600-8.
- 73- Baloch Z, LiVolsi V. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22: 929-39.
- 74- Troncone G, Cozzolino I, Fedele M, Malapelle U, Palombini L. Preparation of thyroid FNA material for routine cytology and BRAF testing: a validation study. *Diagn Cytopathol*. 2010; 38:172-6.
- 75- Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22:955-69
- 76- LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B, DeLellis RA, Cady B, Mazzaferri EL, Hay I, Fagin JA, Weber AL, Caruso P, Voutilainen PE, Franssila KE, Williams ED, Schneider AB, Nikiforov Y, Babes HM, Akslen L, Ezzat S, Santoro M, Eng C, Harach HR. Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 57-66.
- 77- Auger M, Stelow EB, Yang GCH, Sanchez MA, Asa SL, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma and variants. In: Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2009: 91-116.
- 78- Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2006; 13:69-75.
- 79- D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004; 100: 1123-9.
- 80- Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma? *Virchows Arch*. 2006; 448: 385–393.
- 81- Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeLellis R, Farid P, Kitamura Y, Noguchi SU, Eng C, Harach HR, Williams ED, Schneider AB, Fagin

- JA, Ghossein RA, Mazzaferri EL, Lloyd RV, LiVolsi V, Chan JKC, Baloch Z, Clark OH. Follicular carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 67-72.
- 82- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36:425–437.
- 83- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009; 19: 1159-65.
- 84- Henry MR, DeMay RM, Berezowski K. Follicular neoplasm/ Suspicious for a follicular neoplasm. In: Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2009: 51-58.
- 85- Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features--part 1. *Cancer Control*. 2000; 7: 276-87.
- 86- Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer*. 2001; 91: 505-24.
- 87- Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*. 2002; 117: 143-50.
- 88- Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 984-8.
- 89- Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 244-50.
- 90- LiVolsi VA, Baloch ZW. Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiences. *Adv Anat Pathol*. 2004;11:279-87.
- 91- Rosai J. Thyroid gland. In: Rosai J, ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth edition. China: Mosby- Elsevier, 2004: 515-594.
- 92- Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000; 8: 181-183.
- 93- Chan JKC, Hirokawa M, Evans H, Williams ED, Osamura Y, Cady B, Sobrinho-

- Simoes M, Derwahl M, Paschke R, Belge G, Oriola J, Studer H, Eng C, Asa SL, Baloch Z, Ghossein R, Mazzaferri E, Fagin JA. Follicular adenoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *WHO classification of tumors, pathology and genetics—tumors of endocrine organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 67-72.98-103
- 94- Ali SZ, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, NY: Springer; 2009.
- 95- Feilchenfeldt J, Tötsch M, Sheu SY, Robert J, Spiliopoulos A, Frilling A, Schmid KW, Meier CA. Expression of galectin-3 in normal and malignant thyroid tissue by quantitative PCR and immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2003; 16: 1117-23.
- 96- Califice S, Castronovo V, Bracke M, van den Brûle F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene*. 2004;30; 23:7527-36.
- 97- Carpi A, Mechanick JJ, Saussez S, Nicolini A. Thyroid tumor marker genomics and proteomics: diagnostic and clinical implications. *J Cell Physiol*. 2010; 224:612-9.
- 98- Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol*. 1999; 19: 1262-70.
- 99- Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W, Kristiansen G. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol*. 2009; 40: 1377-83.
- 100- Mueller F, Bommer M, Lacher U, Ruhland C, Stagge V, Adler G, Gress TM, Seufferlein T. KOC is a novel molecular indicator of malignancy. *Br J Cancer*. 2003; 88: 699-701.
- 101- Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM (CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells. *J Pathol*. 2007; 212: 411-9.
- 102- Zeromski J, Dworacki G, Jenek J, Niemir Z, Jezewska E, Jenek R, Biczysko M. Protein and mRNA expression of CD56/NCAM on follicular epithelial cells of the human thyroid. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1999; 12: 23–30.

- 103- Zou CC, Zhao ZY, Liang L. Childhood minimally invasive follicular carcinoma: clinical features and immunohistochemistry analysis. *J Paediatr Child Health*. 2010; 46: 166-70.
- 104- Woodford RL, Nikiforov YE, Hunt JL, Bellizzi AM, Zhang X, Mills SE, Stelow EB. Encapsulated papillary oncocytic neoplasms of the thyroid: morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 18 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 1582-90.
- 105- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006; 16:109-142.
- 106- Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol*. 1996;15:84-89.
- 107- American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006; 12:63-102.
- 108- Redman R, Yoder BJ, Massoll NA. Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid*. 2006; 16:1003-8.
- 109- Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134:343-4; author reply 345.
- 110- Shi Y, Ding X, Klein M, Sugrue C, Matano S, Edelman M, Wasserman P. Thyroid fine-needle aspiration with atypia of undetermined significance: a necessary or optional category? *Cancer*. 2009;117:298–304.
- 111- Şenocak MŞ. Uyum değerlendirilmesi. In: Şenocak MŞ. Klinik Biyoistatistik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 107-115.
- 112- Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977; 33: 363-74.

- 113- Gupta S, Halder K, Khan VA, Sodhani P. Cell block as an adjunct to conventional Papanicolaou smear for diagnosis of cervical cancer in resource-limited settings. *Cytopathol.* 2007;18:309-15.
- 114- Lundgren CI, Zedenius J, Skoog L.. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Benign Thyroid Nodules: An Evidence-Based Review. *World J Surg.* 2008; 32: 1247–1252.
- 115- Matesa N, Samija I, Kusić Z. Galectin-3 and CD44v6 positivity by RT-PCR method in fine needle aspirates of benign thyroid lesions. *Cytopathology.* 2007; 18: 112-6.
- 116- Weinberger PM, Adam BL, Gourin CG, Moretz WH 3rd, Bollag RJ, Wang BY, Liu Z, Lee JR, Terris DJ. Association of nuclear, cytoplasmic expression of galectin-3 with beta-catenin/Wnt-pathway activation in thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133 :503-10.
- 117- Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, Davies BR, Lennard TW. Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology.* 2004; 45: 493-500.
- 118- Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, Kakudo K. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. *Cancer Sci.* 2011;102: 288-94.
- 119- Wiseman SM, Melck A, Masoudi H, Ghaidi F, Goldstein L, Gown A, Jones SJ, Griffith OL. Molecular phenotyping of thyroid tumors identifies a marker panel for differentiated thyroid cancer diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2811-26.
- 120- Paron I, Scaloni A, Pines A, Bachi A, Liu FT, Puppini C, Pandolfi M, Ledda L, Di Loreto C, Damante G, Tell G. Nuclear localization of Galectin-3 in transformed thyroid cells: a role in transcriptional regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 14;302:545-53.
- 121- Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol.* 2010; 23: 1269-78.
- 122- Huang Y, Prasad M, Lemon WJ, Hampel H, Wright FA, Kornacker K, LiVolsi V, Frankel W, Kloos RT, Eng C, Pellegata NS, de la Chapelle A. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci*



USA. 2001; 18; 98: 15044-9.

123- Aldred MA, Huang Y, Liyanarachchi S, Pellegata NS, Gimm O, Jhiang S, Davuluri RV, de la Chapelle A, Eng C. Papillary and follicular thyroid carcinomas show distinctly different microarray expression profiles and can be distinguished by a minimum of five genes. *J Clin Oncol*. 2004; 1; 22: 3531-9.

124- Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology*. 2004; 45: 39-46.

125- Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. *Mod Pathol*. 2001;14:338-42.

126- Reduced HBME-1 immunoreactivity of papillary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma-related neoplastic lesions with Hürthle cell and/or apocrine-like changes. Mai KT, Bokhary R, Yazdi HM, Thomas J, Commons AS. *Histopathology*. 2002; 40: 133-42.

127- Schmitt AC, Cohen C, Siddiqui MT. Paired box gene 8, HBME-1, and cytokeratin 19 expression in preoperative fine-needle aspiration of papillary thyroid carcinoma: diagnostic utility. *Cancer Cytopathol*. 2010;118:196-202.

128- Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH, Nam SJ. Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J Korean Med Sci*. 2005; 20: 853-9.

129- Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kakudo K, Kuma K, Miyauchi A. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res*. 2005; 25: 179-82.

130- Wallander M, Layfield LJ, Jarboe E, Emerson L, Liu T, Thaker H, Holden J, Tripp S.

Follicular variant of papillary carcinoma: reproducibility of histologic diagnosis and utility of HBME-1 immunohistochemistry and BRAF mutational analysis as diagnostic adjuncts. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2010; 18: 231-5.

131- van Hoeven KH, Kovatich AJ, Miettinen M. Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9, and CD-15 (Leu-M1) in fine-needle aspirates of thyroid

nodules. *Diagn Cytopathol.* 1998; 18: 93-7.

132- Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y, Nakao A. HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J.* 2003; 50: 173-7.

133- Liang HS, Zhong YH, Luo ZJ, Huang Y, Lin HD, Luo M; S-Zhan, Su HX, Zhou SB, Xie KQ. Comparative analysis of protein expression in differentiated thyroid tumours: a multicentre study. *J Int Med Res.* 2009; 37: 927-38.

134- Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol.* 2005; 16: 295-309.

135- Nasser SM, Pitman MB, Pilch BZ, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of papillary thyroid carcinoma: diagnostic utility of cytokeratin 19 immunostaining. *Cancer.* 2000; 90: 307-11.

136- Khurana KK, Truong LD, LiVolsi VA, Baloch ZW. Cytokeratin 19 immunolocalization in cell block preparation of thyroid aspirates. An adjunct to fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 579-83.