



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI, NODÜLER HİPERPLAZİ VE
MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ İYİ DİFFERANSİYE TÜMÖRLERDE
CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2 VE VEGF EKSPRESYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Betül DEMİRCİLER YAVAŞ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2013

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI, NODÜLER HİPERPLAZİ VE
MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ İYİ DİFFERANSİYE TÛMÖRLERDE
CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2 VE VEGF EKSPRESYONU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Betül DEMİRCİLER YAVAŞ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL**

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2013

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI, NODÜLER
HİPERPLAZİ VE MALİGNİTE POTANSİYELİ
BELİRSİZ İYİ DIFFERANSİYE TÜMÖRLERDE CK-
19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2 VE VEGF
EKSPRESYONU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Betül DEMİRCİLER YAVAŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
12.TUS.06 proje numarası ile desteklenmiştir.**

AFYONKARAHİSAR 2013

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Tiroid Papiller Karsinomları, Nodüler Hiperplazi ve Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Differansiye Tümörlerde CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF Ekspresyonu

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Betül Demirciler Yavaş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Çiğdem Tokyol

İşbu çalışma jürimiz tarafından TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ONAY

DEKAN

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım ve uzmanlık eğitimim sũresince bana yol gũsteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli insan Prof. Dr. Çiğdem Tokyol hocama yardımları için teŐekkũr ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hasan İlyas Őzardalı ve Prof. Dr. Fatma Aktepe' ye teŐekkũr ederim.

Tez çalıŐmalarım boyunca bũyũk katkı ve desteklerini gũrdũđũm değerli kuzenim Dr. Mehmet Őzer' e teŐekkũr ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca yardımlarını gũrdũđũm asistan arkadaşlarıma ve tũm laboratuvar çalıŐanlarına teŐekkũr ederim.

Hayatımda ve tez çalıŐmalarım sũresince bana her zaman maddi manevi destek olan değerli eŐim eŐsiz insan Sũleyman Yũksel Yavaş' a, canım anneme, canım babama ve biricik kardeŐime teŐekkũr ederim.

Asistanlık eğitimim sũresince pek çok anında yanlarında olamadığım canlarım, kızlarım Zeynep Ece Yavaş ve Ceyda Asrın Yavaş' a ithafen.

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ VE AMAÇ	1
II-GENEL BİLGİLER	2
2.1.EMBRYOLOJİ	2
2.2.ANATOMİ	
2.3.HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ	4
2.4.NODÜLER HİPERPLAZİ	6
2.5.TİROİD BEZİ TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	8
2.6.FOLLİKÜLER ADENOM	12
2.7.HYALİNİZE TRABEKÜLER ADENOM	14
2.8.PAPİLLER KARSİNOM	15
2.9.FOLLİKÜLER KARSİNOM	23
2.10.AZ DİFFERANSİYE KARSİNOM	27
2.11.ANAPLASTİK (ANDİFFERANSİYE) KARSİNOM	27
2.12.MEDÜLLER KARSİNOM	28
2.13.SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM	29
2.14.MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM	29
2.15.EOZİNOFİLİ GÖSTEREN SKLEROZAN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM	29
2.16.MÜSİNÖZ KARSİNOM	30
2.17.TİMUS BENZERİ DİFFERANSİASYON GÖSTEREN İĞSİ HÜCRELİ TÜMÖR	30
2.18.TİMUS BENZERİ DİFFERANSİASYON GÖSTEREN KARSİNOM	30
2.19.İMMUNOHİSTOKİMYASAL MARKIRLAR	31
2.19.1.SİTOKERATİNLER	31

2.19.2.HBME-1	32
2.19.3.GALEKTİN-3	33
2.19.4.SİKLOOKSİJENAZLAR	33
2.19.5.VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ	34
III-GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.İMMUNOHİSTOKİMYA	36
3.2.DEĞERLENDİRME	38
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
IV-BULGULAR	40
4.1.CK-19	42
4.2.HBME-1	48
4.3.GALEKTİN-3	51
4.4.COX-2	55
4.5.VEGF	59
V-TARTIŞMA	65
VI-SONUÇ	82
VII-ÖZET	85
VIII-SUMMARY	88
VIV-KAYNAKLAR	91

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CK	: Sitokeratin
COX	: Siklooksijenaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FA	: Folliküler Adenom
FK	: FollikülerKarsinom
HBME-1	: HectorBattiforaMezotelyoma Antikoru
HTA	:Hyalinizetrabeküler adenom
NH	:Nodülerhiperplazi
MPBİDT	:Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör
PMK	:Papillermikrokarsinom
PK	: Papillerkarsinom
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo I	: Tiroid tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (DSÖ 2004).....	11
Tablo II	: Primer antikörlerin klonları, inkubasyon süreleri, Dilüsyon oranları.....	38
Tablo III	: CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2, VEGF skorlaması.....	39
Tablo IV	: Klinik ve histopatolojik özellikler.....	41
Tablo V	: NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının CK-19 ekspresyonları.....	42
Tablo VI	: Tiroidpapillermikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skorları ortalamaları.....	43
Tablo VII	: Tiroidpapillerkarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skorları ortalamaları.....	45
Tablo VIII	: NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının HBME-1 ekspresyonları.....	48
Tablo IX	: Tiroidpapillermikrokarsinom olgularında tümör ve tümördışı alanlarda HBME-1 boyanma skorları ortalamaları.....	48
Tablo X	: Tiroidpapillerkarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda HBME-1 boyanma skorları ortalamaları.....	50
Tablo XI	: NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının galektin-3 Ekspresyonları.....	51

Tablo XII : Tiroidpapillermikrokarsinom olgularında tümör ve tümördışı alanlarda galektin-3 boyanma skorları ortalamaları.....	53
Tablo XIII : Tiroidpapillerkarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda galektin-3 boyanma skorları ortalamaları.....	54
Tablo XIV : NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının COX-2 ekspresyonları.....	56
Tablo XV : Tiroidpapillerkarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda COX-2 boyanma skorları ortalamaları.....	58
Tablo XVI : NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının VEGF ekspresyonları.....	60
Tablo XVII :Tiroidpapillermikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skorları ortalamaları.....	61
Tablo XVIII :Tiroidpapillerkarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skorları ortalamaları.....	63

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid tümörleri en sık endokrin sistem malignitesidir. Son zamanlarda tiroid papiller kanserlerinde oldukça belirgin bir artış meydana gelmiştir. Gerek benign gerekse malign epitelyal tümörlerin histolojik tiplerinde benzer morfolojik özelliklerin varlığı, ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patologlar arasında tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır. Bu nedenle histolojik tanıya katkı sağlayıcı immunohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmakta ve bunların rutin uygulamada kullanılabilirlikleri halen araştırılmaktadır.

Son yıllarda en çok araştırılan belirteçler sitokeratin19 (CK-19), mezotelyoma antikoru (HBME-1) ve galektin-3 olmuştur. Bu üç belirtecin papiller karsinomlarda (PK) daha sık pozitif boyanma gösterdikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve tanıyı desteklemek için kullanılabileceği düşünülmüştür.

Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) tiroid papiller karsinomlarında, benign tiroid spesmenlerine göre daha fazla eksprese edildiği, tanı zorluğu olan papiller tiroid karsinomlarında faydalı bir immunohistokimyasal belirleyici olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Çalışmanın amacı nodüler hiperplazi (NH), malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör (MPBİDT), papiller mikrokarsinom (PMK), PK olgularında CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2, VEGF immunreaktivitelerini belirlemektir. Bu amaçla Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2002-Temmuz 2011 tarihleri arasında tanı almış 30 PK (klasik ve folliküler varyant), 30 NH, 30 PMK ve 7 MPBİDT olmak üzere 97 olgunun preparatları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu olgulara ait bloklar CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF ile immunohistokimyasal yöntemle boyanmış, sonuçları analiz edilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Tiroid embriyonel hayatın 24. gününde ağız boşluğu döşemesinin yaptığı dilin ön ve arka taslakları arasındaki çöküntüden meydana gelir. Buradaki endoderm hücrelerinin çoğalması sonucunda taslak ince bir boru şeklinde büyür. Tiroglossal kanaldı verilen bu taslağın alt ucunun yan tarafında sağlı sollu birer çıkıntı meydana getirir. Bu arada bu yapıya mezoderm kökenli parafoliküler C hücreleri de katılmaya başlar (1). Yanlardaki çıkıntılar zamanla büyüyerek tiroid bezinin yan loplarnı, iki çıkıntı arasındaki bölge ise daha az büyüyerek istmusu meydana getirir. 7. haftada tiroid erişkindeki yerine yerleşirken tiroglossal kanal da oblitere olur ve kaybolur (2). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gerilemeyen tiroglossal kanal artıkları, yetişkin dönemde aksesuar, ektopik veya piramidal loplur gibi gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (3).

Histolojik olarak tiroid bezi, 9. haftada folliküler hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10. haftada küçük folliküler lümenler belirir, 12. haftada kolloid sekresyonu görülmeye başlar, 14. haftada folliküler hücrelerle döşeli lümenlerinde kolloid ihtiva eden tam gelişmiş folliküller izlenir (4,5).

2.2. ANATOMİ

Tiroid boynun ön-alt tarafında, C5-T1 omurları arası hizasında yerleşmiş kırmızı-kahverengi renkte, damardan zengin bir endokrin organdır (6,7). Tiroid sağ ve sol lob olmak üzere iki lob ve bunları birbirine bağlayan trakeanın ön yüzü boyunca uzanan istmusdan oluşur (7,8,9). Ayrıca insanların %40'ında istmusun üst kenarından hyoid kemiğe doğru uzanan piramidal lob bulunur (6,7,9). Her tiroid lobu yaklaşık 4x4x2 cm boyutlarında olup, sağ lob biraz daha büyüktür. İstmus ise yaklaşık 2x2x0.6 cm boyutlarında ve trakeanın önünde 2. ve 3. trakea halkaları hizasındadır (7,8,9,10). Yan lobların arka iç yüzleri aşağıda trakea ve

özofagus, yukarıda krikoid kıkırdağın yan kısımları ile komşudur. Yan lobların arka dış yüzlerinde damar ve sinir paketleri bulunur. İstmus ve yan loblar önde hiyoid altı kaslar ile örtülüdür. Yan lobların alt uçları 6. trakea hizasına kadar iner. Yan lobların arka yüzünde iki fasya arasında paratiroid bezleri yer alır (10,11)

Endokrin bezlerin en büyüğü olan tiroidin ağırlığı kişiler arasında değişmekle birlikte, bebeklerde 1.5 gr ağırlığında olup erişkinde yaklaşık 25-30 gramdır. Kadınlarda biraz daha büyük ve ağırdır. Menstrüasyon ve gebelik esnasında da biraz büyür. Bezin ağırlığı ayrıca beslenme şekline, kişiye, cinse, coğrafi duruma, mevsime göre de değişkenlik gösterir (7,9).

Tiroid lobları koni şeklindedir. Tepe kısmı yukarı ve dış kısma yönelmiş olup, tiroid kıkırdağının orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri ile aşağıda beşinci veya altıncı trakeal halkalar arasında bulunur. Tiroidin ön yüzeyinde yüzeyden derine doğru deri, boynun yüzeyel ve derin fasyaları ve sternokleidomastoid ve omohyoid kasları örter. Tiroidi dıştan boynun derin fasyasının devamı sardığı için yutma sırasında larinks ile birlikte hareket eder (6). Bu fasya beze sıkıca yapışık olmadığından bezin esas kapsülünden kolayca sıyrılır (8). Tiroidin ince olan ön kenarı, yukarıdan aşağı ve dıştan içe doğru uzanarak boynun orta hattına uzanır. Tiroidin arka kenarı kalındır. Burası damar-sinir paketi ve paratiroid bezlerine komşuluk eder. İkinci ve üçüncü trakea halkaları arasında bulunan istmus yaklaşık 1.5 cm kalınlığındadır ve lobların alt 1/3 ünü orta hatta birbirine bağlar (8).

İçte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül ince bağ dokusu yapısındadır ve 'fibröz kapsül' adı verilir. Tiroide sıkıca yapışiktır, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, 'lamina pretrakealis' adı verilir ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. İki kapsül arasında paratiroid bezleri, Arteria thyroidea inferior ve Nervus laryngeus recurrens bulunur (8).

Tiroid bezinin önünde infrahyoid kaslar (musculus sternohyoideus ile musculus sternothyrohyoideus) bulunur. Paratiroid bezleri tiroidin arkasında tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında bulunur (12).

Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Süperior ve medial ven, eksternal juguler vene dökülürken, inferior tiroidal ven, brakiosefalik sisteme katılır. Zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroidin süperior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür (13).

2.3. HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Tiroid histolojik olarak 3 komponentten oluşur; 1- Follikül hücreleri veya tirositler, 2- C hücreleri, 3- Stroma. Tiroidin en küçük birimi follikül olup, her biri 20-40 follikülden oluşan lobüllerden meydana gelir (14,15). Folliküller tiroid hormon uyarılarına verdikleri cevaplara bağlı olarak değişik çaptadır (16). Tiroid bezi parankim içine septalar gösteren gevşek bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır. Bu septalar giderek incilir, folliküllerin tümüne ulaşır ve esas olarak retiküler liflerden oluşan ince ve düzensiz bir bağ dokusu ile follikülleri birbirinden ayırarak tiroidde lobulasyonlara neden olur (16). Tiroid uniform veya farklı hacimde küboidal-alçak kolumnar epitelle döşeli ve tiroglobulin, özellikle yaşlılarda okzalat kristalleri de içeren kolloidle dolu folliküllerden ibarettir (14). Aktif olmayan tiroid bezinde epitelin yassı, hatta endotel görünümünde olmasına karşılık, normal fonksiyona sahip bezde epitel kübik yapıdadır, aktif bezde ise prizmatik ya da kolumnar yapıda olabilir. Aynı bezdeki epitel hücreleri farklı görünümde olabilirler (17,18). Epitel hücreleri, genellikle ışık mikroskobu ile görülmeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Nükleusları büyük ve veziküler olup, yerleşimi sentrik ya da bazal membrana yakındır. Bir ya da daha çok nükleol içerebilir. Sitoplazma ince granüler ve soluk bazofiliktir. Tiroid bezi vücudun en iyi cevap verici organlarından biridir. Cevaplar pek çok stimulusa karşı ve devamlı, adaptasyon durumlarında (puberte, gebelik ve fizyolojik stres) daha aktif ve devamlıdır. Morfolojik olarak epitelinin yapısı ve kolloidin boyanma özellikleri dokunun fonksiyonu hakkında bilgi verir. Epitel; inaktif bezde yassılaştırmış, aktivasyonda yüksek-kolumnar, hatta ilerlemiş aktivasyonda 'foldlar'

ve / veya mikropapiller yapılar oluşturabilir. Hücrelerin apikal kısmında kolloid kullanımına bağlı vakuolizasyon (takip sırasında boşalan) vardır ve bu 'tarak dişli görünümü' olarak ifade edilir. Kolloid inaktif bezde homojen, dens, eozinofilik, aktivasyonda tiroglobulinin kullanımına bağlı az veya yoktur. Stres geçince involüsyon olur; epitelin yüksekliği azalır, kolloid birikir ve follikül epitel hücreleri normal hacim ve yapılarına dönerler ancak 'foldlar' ve mikropapiller yapılar kalıcıdır. Hiperplazi ve involüsyon arasındaki normal ilişkide yetmezlik, olağan histolojik yapıda küçük veya büyük değişiklikler yapar (14). Kolloid kuvvetli PAS pozitif reaksiyon verir. Bu durum, içerdiği tiroglobulinin bir protein olmasından kaynaklanır. Follikül hücreleri düşük molekül ağırlıklı Sitokeratin, EMA, Vimentin, Tiroglobulin, TTF-1, S-100, EGFR, Triiodotironin, Tiroxin ve hatta östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri pozitif boyanabilir (15). Bazı patolojik durumlarda bir takım follikül hücreleri büyür, eozinofilik granüler sitoplazmalı hücreler oluşur. Bunlara Hürthle hücreleri (Oksifilik hücreler, Askanazy's hücreleri) denir. Bu hücrelerin işlevi tam olarak bilinmemektedir (13). C hücreleri kalsitonin salgılayan hücreler olup nöral krestten köken alır. Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyası ile zor ayırt edilir. İnterfolliküler stromada tek tek ya da küçük gruplar halinde ve follikül epitel hücreleri arasında parafolliküler hücreler (C-hücreleri) yer alır. Folliküllerdeki C-hücreleri hiçbir zaman follikül lümenine kadar ulaşmaz. Parafolliküler hücreler tiroid follikül hücrelerinden daha açık boyanmasına rağmen H&E preparatlarda follikül hücrelerinden ayırt edilemezler (18,19). Kalsitonin veya Grimellius ile boyanırlar. Neonatal hayatta erişkinden fazladır. Erişkinde bazen nodül oluşturabilir. Nöroendokrin fenotipler, kromogranin, somatostatin vb.salgılar. İskelet sisteminde kalsiyum absorpsiyonunu sağlar, osteoklastları inhibe eder. Tiroid epitel hücreleri bazen skuamöz metaplazi gösterebilir, kemik, kıkırdak ve yağ dokusu bulunabilir. Tiroid dokusu tiroid hormonları, özellikle T4 (Tiroksin) ve T3 (Triiodotironin) salgılar. Bunlar karbonhidrat, protein, metabolizması ile oksijen kullanımını regüle eder. Hormon aktivasyonu santral sinir sistemi, vücut gelişimi ve kemik olgunlaşması için gereklidir. Su ve yiyeceklerde bulunan iyot, iyot peroksidaz ile iyodite çevrilir. Ön hipofizde trotoplar hipotalamustaki tropik faktörlere cevap olarak dolaşıma TSH, tiroide etki ederek follikül epitel hücrelerinde kolloidin

tiroglobulinin T4 ve daha az miktarda T3'e dönüşmesine neden olur. T4 ve T3 sistemik dolaşıma geçerek dolaşımdaki plazma proteinlerine (tiroksine bağlı globulin-TGB gibi) bağlanır, periferik dokulara geçer. Bağlı olmayan T4 ve T3 hücrelere girer ve nükleer reseptörlere bağlanarak hücrelerde geniş ölçüde gen ekspresyon değişiklikleri, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında regülasyon artımı ve protein sentezini stimüle eder. Bu olayların net etkisi bazal metabolizmada artmadır. Tiroid bezinin fonksiyonu guatrojenlerle inhibe edilebilir. Böylece T3 ve T4 sentezi baskılanır, TSH seviyesi yükselir ve sonunda tiroid bezi büyür (14). Tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olan tiroglobulin, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve Golgi aparatında devam eder. Burada karbonhidratlanır apikal mikroveziküllerde paketlenir. Veziküler membran ile plazma membranı birleşip folliküler lümene salınır. Lizozomal enzimle tiroglobulin sindirimi gerçekleşir (20).

2.4. NODÜLER HİPERPLAZİ

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Genel olarak toplumun %3-5'inde klinik olarak ve otopsi serilerinin %50'sinde tespit edilir. Endemik guatr su ve topraktaki düşük iyot düzeyleri nedeniyle ortaya çıkarken daha sık görülen form olan sporadik nodüler guatrın patogenezi bilinmemektedir. Nodüler guatrı olan hastalar klinik olarak genellikle ötiroiddir. Bazen anatomik yapıları bozmuş ya da trakeal obstrüksiyona neden olmuş büyük multinodüler tiroidlerle karşılaşılabilir. Bazı olgularda ise Hashimoto ya da lenfositik tiroiditlerle ilişkilidir ve bu immün aracılıklı inflamatuvar hastalıkların nodüler formu olarak karşımıza çıkar. Ayrıca tek, sert kıvamlı, dominant nodül gibi maligniteyi ekarte etmenin klinik olarak imkansız hale geldiği nodüller izlenebilir. Nodüler guatr olgularında tiroid bezinin makroskopik incelemesinde, asimetric olarak büyüme ve şekil bozukluğu izlenir. Tiroid kapsülü gergin ancak intakttır ve yüzeyi nodülasyonlar nedeniyle düzensiz görülür. Kesit yüzünde çok sayıda nodül mevcuttur. Bu nodüllerin bir kısmı parsiyel ya da tam bir kapsülle çevrelenmiştir. Kistik dejenerasyon, kanama ve

kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler görülebilir (13). Nodüller basık bir epitelle döşeli büyük folliküllerden, ileri derecede selüler ve hiperplastik bir görünüme ya da tamamen Hürthle hücre transformasyonuna kadar değişik bir histolojik spektruma sahip olabilirler. Bazı olgularda kistik bir follikül içine uzanan papiller yapılar izlenir ve bu görünüm papiller tiroid karsinomu ile karışabilir (13,21). Tedavi edilmemiş otoimmün hipertiroidi, tiroid metabolizmasının konjenital bozuklukları ve nodüler guatrli tiroidlerde hiperfonksiyone odakların bulunması durumunda kapsülle çevrelenmemiş papiller hiperplazi odakları ortaya çıkar. Diffüz papiller hiperplazi, papiller karsinomdan folliküler yapının korunması, lezyonun diffüz karakterli olması ve nükleusların normal görünümde olması ile ayrılır (21). Morfolojik olarak nodüler guatr olgularında follikül rüptürüne bağlı ortaya çıkan ve kolloide karşı gelişen granümatöz reaksiyon, eski ve yeni kanama alanları, kaba fibrozis, osseöz metaplazi, kalsifikasyon ve stromada kronik inflamatuvar hücrelerin varlığı sıklıkla mevcuttur (13).

NH' deki dominant nodül ile gerçek bir adenomun ayırıcı tanısında bir takım kriterler kullanılır. Adenomlar genellikle soliterdir, etrafları tamamen bir kapsülle çevrelenmiştir, çevre tiroid parankimine göre daha küçük follikül yapıları içerirler ve çevre dokuda bası belirtisi oluştururlar. NH' de ise nodüller hemen her zaman multipl olur, etrafındaki kapsül tam değildir, follikül büyüklükleri değişken olup bazı folliküller etraftaki normal tiroid dokusunda izlenen folliküllere kıyasla daha büyüktür ve nodül çevre dokuya bası yapmaz. Ancak bazı olgularda nodülün gerçek bir adenom mu yoksa NH' mi olduğunu bu kriterlerle ayırmak zor olabilir (13).

Tiroid nodülleri ile ilgili yapılan klonalite çalışmaları NH' lerin monoklonal olduğunu, folliküler adenomla (FA) uyumlu olanların az fakat önemli bir kısmının ise poliklonal olduğunu göstermiştir. Hiperplastik nodüllerin çoğu normal karyotipe sahiptir ancak konvansiyonel karyotipleme ve ploidi analizleri ile saptanabilen kromozomal DNA anomalileri hiperplastik nodüllerin çok az bir kısmında görülebilmektedir. Özellikle adenomatöz özellikte olanlarda sıklıkla

kromozom 7' nin ekstra kopyalarının olduğu görülmüştür. TSHR aktive edici mutasyonlar tipik olarak toksik adenomlarla ilgilidir ve bu mutasyonlar multinodüler guatrdaki sintigrafik olarak sıcak, hiperfonksiyone olan bölgelerde ve ötiroid guatrların %30'unda mikroskopik, otoradyografik olarak sıcak odaklarda tanımlanmıştır. Aktive edici RAS mutasyonları hiperplastik nodüllerin az bir kısmında görülür. Bu araştırmalar hiperplastik nodüllerin aslında neoplastik olup olmadığını belirlemek için yapılmıştır. Ancak günümüzde tüm endokrin proliferatif lezyonlarda olduğu gibi moleküler patolojinin hiperplaziyi neoplaziden ayırmada konvansiyonel histolojiden daha iyi olmadığı sonucuna varılmıştır (13). Bazı yayınlarda multinodüler guatrlı olgularda malignite riskinin soliter nodüldeki gibi değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürülmektedir (22).

NH' nin hafif asemptomatik vakalarında tedavi gerekli değildir. Ekzojen tiroid hormon ile yapılan baskılayıcı medikal tedavi sadece orta düzeyde etkilidir. Eğer büyüme şekil bozukluğuna veya bası semptomlarına sebep oluyorsa bilateral subtotal tiroidektomi uygulanır (13).

2.5. TİROİD BEZİNİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tiroidin primer selim tümör veya tümöre benzer adenomatöz nodülleri yaygın olarak görülürler, tiroid kanserleri ise gelişmiş ülkelerde malignitelerin tamamının yaklaşık %1' ini oluşturur ve tahmini yıllık insidansı tüm dünyada 122000 yeni vaka şeklindedir. Benign tiroid tümörleri sık görülür. Kanserler ise nadir olmalarına rağmen endokrin sistemin en fazla görülen maligniteleridir.

İyodun yeterli olduğu alanlarda erişkinlerin yaklaşık %4-7'sinde soliter soğuk tiroid nodülleri ortaya çıkar. İyot eksikliği olan bölgelerde bu oran %50'lere kadar yükselir. (23). Soliter tiroid nodülünün insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) % 2-4, endemik guatr bölgelerinde ise oldukça yüksektir. Tek nodül kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha fazla görülür ve insidansı tüm yaşlarda artmıştır. Klinik olarak tiroid nodülü bulunan hastalarda neoplastik

hastalık ihtimali çok önemlidir. Tek tiroid nodüllerinin çoğu, benigndir ve folliküler adenomu veya neoplastik olmayan lokalize bir durumu (örneğin nodüler hiperplazi, basit kist veya fokal tiroiditi) temsil eder. Neoplastik nodüllerin %90 dan fazlası adenomlardır. Tiroid karsinomları soliter tiroid nodüllerinin %1' inden azını oluşturur. Bazı klinik kriterler tiroid nodülünün yapısı hakkında ipucu verebilir. Tek nodüllerin multipl olanlara göre neoplastik olma ihtimalleri fazladır. Baş-boyun bölgesi radyasyon tedavisi öyküsü, tiroide malignite gelişim insidansında ki artış ile beraberlik gösterir. Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot tutan nodüllerin (sıcak veya fonksiyonel nodüller) benign olma ihtimalleri daha fazladır. Daha genç hastalardaki nodüllerin (40 yaş altı) neoplastik olma ihtimalleri daha çoktur. Erkeklerdeki nodüllerin neoplastik olma ihtimalleri kadınlardakilerden daha fazladır. İnce iğne aspirasyon biyopsileri tiroid nodülünün değerlendirilmesinde sıklıkla faydalıdır (24).

Tiroidin epitelyal tümörleri içinde follikül epitel hücresi kökenli olanlar, C hücresi kökenli olanlara kıyasla çok daha fazla görülürler. Folliküler hücre differansiasyonu gösterenler; FA, hyalinize trabeküler adenom (HTA), PK, folliküler karsinom (FK), Hürthle hücreli tümör, "Clear cell" tümör, skuamöz hücreli-müsinöz ve ilişkili tümörler, kötü differansiye karsinom, andifferansiye karsinomlardır. C hücre differansiasyonu gösterenler; medüller karsinom, medüller adenomlardır (13,25,26).

Folliküler hücre kökenli karsinomlar daha iyi gidişlidir ve çoğunun 10 yıllık yaşam şansları %90'dan fazladır. Pek çok çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 2 ila 4 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Ancak çocuk ve ileri yaştaki hastalarda bu cinsiyet ayrımı daha az belirgindir (27).

Tiroidin follikül hücresi kökenli kanserlerinde morfolojik fenotip, klinik davranış ve genotipik özellikler yönünden belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Tiroid kanserlerinde majör fenotipik özellikler dikkate alındığında papiller tiroid kanserlerinde özgün nükleer yapı, folliküler kanserlerde invazyon, medüller karsinomlarda nöroendokrin aktivasyonlar, az differansiye tiroid karsinomlarında

ise yüksek mitoz ve anaplastik özellikler, yaygın nekrozlar baskın nitelikler olarak görülür (21,28).

Tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2004 yılında yayınlanan son sınıflamaya göre tiroid tümörleri; karsinomlar, adenom ve benzeri tümörler, diğer tümörler olmak üzere üç alt grupta incelenmektedir (29). Tiroid tümörlerinde DSÖ sınıflaması Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Tiroid tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (DSÖ 2004)

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

2.6. FOLLİKÜLER ADENOM

FA tanım olarak tiroidin follikül hücresi differansiyasyonu gösteren benign, enkapsüle bir tümördür ve genellikle nodülün tamamı uniform bir patern gösterir (13,21,30). Rengi, sellülaritesi ve kolloid içeriğine bağlı olarak gri-beyaz ve kırmızı-kahverengi olabilir. Genellikle tek nodül olarak bulunurlar. Karakteristik özellikleri; makroskopik ve mikroskopik olarak iyi gelişmiş bir kapsül varlığı, nodül içindeki yapının kendi içinde monoton olup, çevre tiroid dokusundan farklı görünümde olması ve çevre tiroid dokusunda bası bulguları meydana getirmesidir. Boyutları genellikle 1-3 cm arasında ya da daha büyük çaptadır (29). Adenomlar tek veya birkaçını aynı anda bulunduran folliküllerin boyutuna göre 3 farklı morfolojik tipte izlenmelerine karşın bunların prognostik bir önemi yoktur. Bunlar;

a-Normofolliküler (basit) tip

b-Makrofolliküler (koloidal) tip

c-Mikrofolliküler (fetal) tip olarak sınıflanmaktadır(10).

Hemen hepsi tiroid follikül epitel hücrelerinden gelişir. Folliküllerin varlığı veya hacmi ve sellülaritenin tip ve derecesine göre sınıflandırılabilirler. Koloidal (Makrofolliküller) adenomlar en çok görülen tiptir ve normal tiroid dokusuna yakın benzerlik gösterirler. Diğerleri normal tiroidin embriyogenezindeki safhalarına benzer ve hemen tamamı benzer özellik gösterir. Bazı istisnalar dışında adenomların karsinom öncüsü olmadığı ispatlanmıştır (14,24).

Tiroid adenomlarının patogeneğinde TSH reseptör sinyal yolunun önemli bir rolü vardır. Bu sinyal sisteminin bir veya iki bileşenindeki aktive somatik mutasyonlar (TSH reseptörünün kendisi veya Gs' nin alfa alt biriminde), cAMP yolunda kronik uyarıya neden olur, bu da büyüme avantajı kazanan hücrelerin oluşumunu sağlar. Bu durum FA içerisindeki spesifik epitelyal hücrelerin klonal genişlemesi ile sonuçlanır, bunlar otonom biçimde tiroid hormonu üretebilir ve artan tiroid hormonuna bağlı semptomlara sebep olur. Sonuçta, otonom olarak

fonksiyon gösteren tiroid adenomlarının % 50- 75' inin nedeni, cAMP'nin yapısal aktivasyonuna neden olan mutasyonlardır (24)

İmmunohistokimyasal olarak FA'larda sitokeratinler, tiroglobülin ve TTF-1 ile pozitif boyanma görülürken, CK19, kalsitonin ve nöroendokrin belirleyiciler ile boyanma izlenmez (29). FA'ların yaklaşık %45' inde klonal sitogenetik aberasyonlar bulunur. Tek başına ya da diğer trizomilerle birlikte trizomi 7 en çok görülen aberasyonlardır. Bir adenoma hızlı büyüme avantajını kazandıran moleküler değişiklikler ise bilinmezliklerini büyük oranda korumaktadır. FA'lar ve multinodüler guatlarda RAS geni mutasyonları tespit edilmiştir, ancak bu mutasyona toksik adenomlarda rastlanmaz. Onkositik varyant FA'da ise sayısal kromozom değişiklikleri ön plandadır. Mitokondrial DNA'da somatik mutasyonlar ve sekans varyantları ise benign ve malign onkositik tümörlerde sık görülür (23). Adenomların çoğu normal tiroid parankiminden daha az radyoaktif iyot tutar. "Radyonuclide scanning"de adenomlar komşu tiroid dokusuna relatif olarak soğuk nodül şeklinde görülürler. Soğuk nodüllerin yaklaşık %10 oranında malign olduğu ortaya konmuştur. Malignite sıcak nodüllerde nadiren görülür (14).

FA'un birçok histolojik varyantı tanımlanmıştır (29). Bunlar;

- 1-Onkositik adenom
- 2-Papiller hiperplazi gösteren folliküler adenom
- 3-Fetal adenom
- 4-Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom
- 5-Müsinöz folliküler adenom
- 6-Lipoadenom
- 7-Berrak hücreli folliküler adenom
- 8-Toksik (hiperfonksiyone) adenom
- 9-Atipik adenom
- 10-Bizar nukleuslu folliküler adenom şeklindedir.

FA' un ayırıcı tanısı; nodüler hiperplazideki dominant nodül, minimal invaziv FK ve PK folliküler varyant ile yapılmalıdır.FA ince ve fibröz kapsüle

sahiptir. İnce ve iyi sınırlı fibröz bağ doku kapsülü çevre parankime bası yaparak atrofi oluşturur (14,30). Hücreler, uniform, poligonal görünümlü normokromatik nükleusludur. Nükleol belirsizdir. Mitoz yoktur ya da çok azdır. Mitoz olması malignite şüphesini artırır (30). FA' un standart tedavi şekli nodülün cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

2.7. HYALİNİZE TRABEKÜLER ADENOM

HTA follikül epitelinden kaynaklanan nadir görülen tümörlerdir, paraganglioma benzeri adenom, yaygın sitoplazmik mikroflament birikimi ile birlikte hyalinize trabeküler tümör, hyalinize trabeküler adenom benzeri lezyon, papiller karsinom hyalinize trabeküler varyant olarak da isimlendirilmektedir(29).

Ultrasonografi ve sintigrafide solid ve soğuk nodüller olarak tek bir kitle halinde ortaya çıkar (31).

Makroskopik olarak genellikle tek, solid, kapsüllü ya da iyi sınırlı ve 2.5 cm'yi aşmayan nodüllerdir. Kesit yüzü sarı renklidir, homojen, ince lobulasyonlar bulundurur(31)

Mikroskopik olarak HTA iyi sınırlı ve bazen ince bir kapsülle çevrilmiş solid epitelyal bir neoplazidir. İnce granüler asidofilik amfofilik veya "clear"sitoplazmalı orta- büyük, trabeküler-alveoler büyüme paterni gösteren hücrelerden oluşur. İntratrabeküler hyalin (PAS+ bazal membran materyali), poligonal ve içsi hücreler, belirgin çentiklenme ve küçük nükleollü, hafif sarı boyanmış, yuvarlak paranükleer sitoplazmik cisimciklerin bulunduğu(sitoplazmik sarı cisimcikler) ve nadir mitotik figürler içerir. Psammom cisimcikleri içerebilir. Hücreler ince bir fibrovasküler stroma ile desteklenen sinüslü ve düz trabeküller halinde dizilmişlerdir. PAS+ hyalin materyali amiloide benzer ama "Congo Red" ile boyanmaz. Kolloid yoktur veya çok azdır. Fibröz stroma miktarı minimaldir. Tümörün trabeküler hyalinizasyonu ile diğer tümörlerde sıklıkla görülen perivasküler stromal hyalinizasyon karıştırılmamalıdır (29).

İmmunhistokimyasal olarak tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif, kalsitonin ile negatiftirler. Tümörlerin önemli bir kısmında görülen bir özellik, MIB-1 ile hücre membranının boyanmasıdır. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ve CK-19 ile çelişkili sonuçlar alınmıştır. Vakaların yaklaşık yarısında galektin-3 ve NSE, nörotensin gibi nöroendokrin markırlar pozitifdir (13,31).

PK ve HTA asıl tartışmalı ve merak uyandırıcı kısmı aralarında görülen patogenetik bir bağ olduğu düşünülmektedir ve bu kendini şu şekilde belli eder: HTA'da bulunan temel özellikler PK ile özdeşleşmiş olan nükleer değişiklikler (yarıklanma, psödoinklüzyon) ve psammom cisimcikleri gibi özelliklerdir. HTA oluşumu içinde tipik PK odaklarının bulunabilmesi, PK servikal lenf nodu metastazının nadiren de olsa HTA benzeri paternde oluşu, PK'da görülen RET/PTC yeniden düzenlenmesinin HTA'da da benzer sıklıkta ve hatta daha sık oranda görülebmesidir.

Bu bulgular bir araya getirildiğinde HTA'un PK'un başka bir morfolojik varyantı olduğu öne sürülebilir (Hyalinize trabeküler varyant). Ancak tanımlanan morfolojik kriterleri içeren soliter kapsüllü bir tiroid lezyonu hemen her zaman klinik olarak benign davranacaktır. Papiller karsinomu önemli bir özelliği olan BRAF mutasyonu HTA'da bulunmamaktadır. İki tümörün mRNA ekspresyonları da farklıdır. Bu nedenle çoğu kaynakta adlandırma olarak "Hyalinize trabeküler tümör" yerine "Hyalinize trabeküler adenom" tercih edilmektedir (13).

2.8. PAPILLER KARSİNOM

ABD' inde tüm kanserlerin %1'inden sorumludur ve mortalite oranı %0.2'dir. Diyetlerinde iyot fazlalığı olan ülkelerde tiroid bezinde görülen en sık malign tümördür. Herhangi bir yaşta görülebilir ancak çoğu 3 ve 5. dekattadır. Kadınlarda daha sık görülür (2:1 ya da 4:1). Biyolojik olarak sessizdir ve prognozu mükemmeldir (10 yıllık sağ kalım >%90). Lenfatikleri invaze ederek

multifokal lezyonlara ve lenf nodu metastazına sebep olur. Venöz invazyon ve boyun dışı metastaz nadirdir (%5-7) (13,21,32,33).

Endemik guatr alanlarında diyetlerine iyot eklenen hastalardaFK oranı düşmüş, PK oranı ise yükselmiştir. Eksternal radyasyon maruziyetinin PK gelişiminde etkisi önemlidir (32). Radyasyon maruziyetinden tümör gelişimine kadar geçen ortalama süre 20 yıldır (21). Lenfositik tiroiditle de sıkı ilişkisi vardır (32).

Klinik olarak papiller tiroid karsinomu radyoaktif iyot taramalarında soğuk nodül ve/veya servikal lenfadenopati olarak saptanır (32).

Makroskopik olarak papiller tiroid karsinomları genellikle gri-beyaz renkte sert kitlelerdir. Sınırları sıklıkla düzensizdir ve etraf tiroid dokusunu infiltre ettiği makroskopik incelemede görülebilir. Bazı tümörlerde distrofik kalsifikasyon görülebilir. Bazen tümör tama yakın kistik dejenerasyon gösterebilir. Tümör çapı birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve tümör birden fazla odakta görülebilir. Bazen papiller yapılar çıplak gözle de görülebilir (13,32).

Mikroskopik görünüm papiller yapıdaki lezyonlardan, folliküler (papiller karsinom folliküler varyant) elemanlardan oluşan lezyonlara kadar değişen bir spektrumda yer alır. Papiller karsinom tanısı papiller yapı olmasa bile nükleer özelliklere dayanır (24). Psammoma cisimciklerinin bulunması ve nükleus özelliklerine (ince kromatin yapısı, nükleer yarıklanma) göre tanı konulur. Olguların %40-50'sinde psammom cisimcikleri görülür. Bu konsantrik lamellar tarzda mikrokalsifikasyonlar, papiller yapıların uçlarında, stromasında ya da hücreler arasında görülebilir. Servikal lenf nodlarında psammom cisimciklerinin görülmesi papiller tiroid karsinomu için güçlü bir kanıttır (9,13,26,34). Papiller yapılar; vasküler-stromal iskelet ve etrafında dizilmiş karakteristik hücrelerden oluşmaktadır. Bu papiller yapıların bulunması PK tanısı için önemli bir ipucu olmakla birlikte Graves hastalığında, benign nodüllerde ve hipotiroidik guatlarda görülen makro ve psödopapillalardan ayrılmalıdır. PK' un tipik özellikleri olan

ince kromatin yapılı, büyük çaplı ve büyük nükleollü, soluk boyanan, oval ya da elonge şekilli düzensiz sınırlı, buzlu cam görünümlü nükleuslar, longitudinal yarıklanmanın varlığı, intranükleer psödoinklüzyonlar, sitoplazmik invajinasyon tanıda ayırt ettiricidir (35,36). Nükleer yarıklanmalar PK'larda daha sık olmak üzere Hashimoto tiroiditi, FA, adenomatöz hiperplaziler gibi pek çok tiroid lezyonunda görülebileceğinden PK için tanı koydurucu değildir (21,32,37). Tümör stromasında izlenen yoğun hyalin fibrozis papiller karsinomu folliküler karsinomdan ayırmada yardımcı olabilir (38). Mitoz nadirdir. Belirgin sayıda mitoz varlığı kötü differansiyasyon ve agresif davranışı gösterir (9).

İmmunohistokimyasal olarak PK hücreleri pan-keratin boyalarına reaktiftir. Genel profilleri CK-7+/CK-20' dir. Bu tümör hücrelerinin CK-19 ve 34□E12 ile gösterilmiş yüksek molekül ağırlıklı keratin ile boyanması daha büyük bir tanısal öneme sahiptir. Folliküler neoplazilerden genellikle daha az yoğun boyanmasına rağmen TTF-1 ve tiroglobulin reaktivitesi görülmesi gerekir. TTF-2, PAX-8, S-100 proteini, S-100C, vimentin (aynı tümör içinde keratin eksprese eden hücrelerde), EMA, CEA (nadiren), CA-125 (vakaların nerdeyse yarısında), HBME-1, involucrin, galektin-3, CD-15, CD-57, α-1antikimotripsin, ICAM-1, HER-2/neu, IGF-1, cMet/hepatosit büyüme faktörü, promyelositik lösemi proteini, ER ve p-75 nörotropin reseptörü ile de pozitiflik mevcuttur (13).

Papiller tiroid karsinomun alt tipleri:

1-Papiller mikrokarsinom (okkült papiller karsinom)

PK tümör boyutu 1 cm ve altında olduğu zaman PMK olarak adlandırılmaktadır. PMK insidansı artmaktadır (13,35,39,40,). Çoğu mikrokanserler okkült olup başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak tespit edilmektedir (41,43). İnsidental mikrokanserlerin insidental olmayanlara göre daha düşük persistans ve rekürrens oranına sahip olduğu gösterilmiştir (43). Dikkatli incelemelerde PMK insidansı % 36 olarak bulunmuştur (21,42). PMK prognozu daha iyidir (40). Bir çalışmada tümörün boyutunun arttıkça tümör agresivitesinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada multifokalite, bilateral olma, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı gibi

parametreler tümörün agresif davranışkriterleri olarak belirlenmiştir. Tümör çapının rekürrens ya da persistan hastalıkla ilişkisi bulunmamasına rağmen lenf nodu metastazı ve çevre dokuya yayılımın tümör boyutu küçüldükçe daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir (44). Vakaların yaklaşık %20'si multifokaldir. Yüzde 60'ında servikal lenf nodu metastazı bulunur. Akciğer metastazı nadirdir. Rekürrens ve mortalite sifira yakındır (45). Bazı PMK' lar agresif seyredabilir (41,44). PMK' da da multifokalite, ekstratiroidal yayılım, tanı sırasında lenf nodu metastazı, Graves hastalığı, ileri yaş ve erkek cinsiyet rekürrens için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (43). PMK' larda cerrahi sonrası RAI (Radyoaktif iyot) tedavisi tümör multisentrik, lenf nodu pozitif , kapsül ya da damar invazyonu olan tümörlerde tavsiye edilmektedir (43).

PMK' un ailesel formu da tanımlanmıştır ve bu tümör multifokalite göstermesiyle birlikte artmış lenfatik ve vasküler invazyon eğilimi, uzak metastazla karakterize olup fatal seyredebilir (21).

Raslantısal olarak tiroid içine sınırlı mikrokarsinom saptanması genellikle klinik bir öneme sahip değildir. Bundan dolayı bazı otörler agresif tedaviyi önlemek için papiller mikrotümör teriminin kullanılmasını önermişlerdir (21)

2-Enkapsüle varyant

Bir kapsülle çevrilmiş PK olarak tanımlanmaktadır. Nodal metastaz yapabilir, fakat uzak metastaz ve tümör sebepli ölüm nerdeyse yoktur. Bu varyantın sitoarşitektürel (bir kısım nükleer özellikleri) özellikleri geleneksel invaziv tipinin özellikleri ile aynıdır. Bu lezyon santral kistik dejenerasyon gösteren hiperplastik nodül duvarında ki papiller ve psödopapiller yapılardan ayrılmalıdır. PK' ların aksine bu lezyonlar tiroid taramasında sıcak nodül görünürler ve mikroskopik olarak soluk vakuole kolloid ile karakterizedirler. Papiller alanlar çoğunlukla kistik kavite yüzüne bakan bölgeyle sınırlıdır (13).

3-Foliküler Varyant

Makroskopik görünümleri kapsüllü folliküler neoplazilere benzer ve gerçek papiller yapı içermezler. Tümör küçük ya da orta büyüklükteki, düzensiz şekilli follikül yapılarından oluşur. Folliküller içerisinde hipereozinofilik ve

kondanse görünümde kolloid bulundurabilir. Folikülleri döşeyen hücrelerin büyük şeffaf nükleusları, nükleer çentikleri ve psödoinklüzyonları vardır. İntrafolliküler dev hücreler sık olarak görülebilir. Stromal skleroz ve psammom cisimleri ise daha nadirdir. Tümörlerin yaklaşık üçte biri kapsüllüdür. Tam olarak kapsülleri bulunsa bile lenf nodu ve nadiren de hematojen metastazlar ortaya çıkabilir. Prognosu olağan papiller karsinomlar ile aynıdır (13,32,46).

3A- Solid varyant:

Bu varyant özellikle çocuklarda sıktır ve proliferasyonun sekresyondan daha fazla olduğu durumlarda gelişir. İçi dolu folliküller olarak izlenebilen genellikle yuvarlak şekilli solid yuvalar ile karakterizedir. İnsüler karsinom ve diğer kötü differansiye karsinomlardan papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşımasıyla ayırt edilir. Bu ayırım çok büyük öneme sahiptir çünkü bu tümörün davranışı temel olarak PK gibidir (13).

3B- Makrofolliküler varyant:

Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Genellikle kapsülü vardır. Tümörün %50'sinden fazlasını makrofolliküller oluşturduğu için genellikle hiperplastik nodüller veya makrofolliküler adenomlarla karıştırılır. Folikülleri döşeyen hücrelerin büyük çoğunluğu hiperkromatiktir ve folliküller içindeki kolloid periferik vakuolizasyon gösterir. Bazı folliküller papiller karsinoma özgü büyük şeffaf nükleusları, nükleer çentik ve psödoinklüzyonları olan hücrelerle döşelidir. Lenf nodu metastazı oranları daha düşüktür fakat eğer metastaz ortaya çıkarsa metastatik tümörde de makrofolliküler yapı korunur (13,32).

3C- Diffüz (multinodüler) varyant:

Bu çok nadir formda tiroid lobunun tümü hatta bazen iki lobu birlikte diffüz olarak tümör ile tutulmuştur ve bu diffüz tutulumdan dolayı tanısı zordur (13).

3D- Enkapsüle folliküler varyant:

Tiroid patolojilerinde en sık konsültasyon kaynağı ve üzerinde önemli fikir ayrılıklarının olduğu bu tümör tipi, özellikle çekirdek yapısı ele alındığında, PK' un sitoarşitektürel özelliklerine sahip kapsül ile çevrili bir neoplazi olarak tanımlanabilir. Folliküler neoplazm vakalarında olduğu gibi kapsül ve/veya kan damarı invazyonu bulguları görülebilir. Bu varyantın tanısını koyabilmek için nükleer değişikliklerin iyice belirginleşmiş ve çok yaygın olarak görülmesi gerekir ve tanıyı destekleyici özellikler bulunmalıdır (intratümöral fibrohyalin bantlar, elonge ve dallanan folliküller, gelişmemiş folliküller ve yoğun eozinofilik kolloid gibi). Bir çok çalışma, araştırmacı yorumları arasında çok geniş bir varyasyon olduğunu (bazılarına göre kabul edilemeyecek kadar) göstermiştir. Bu fokal veya tam gelişmemiş nükleer değişikliklerin olduğu vakalar muhtemelen daha önceden var olan benign lezyondan gelişen erken dönem papiller karsinoma ait olabilir. Bu durum immunohistokimyasal olarak HBME-1 ve galektin-3 ekspresyonunun, mikrodiseksiyon deneylerinde RET/PTC rearanjmanlarının sadece bu odaklara sınırlı olmasıyla öne sürülmüştür. Buna rağmen bu lezyonların nerdeyse tüm vakalarda koruyucu operasyon ile tedavi edildiği bir gerçektir. Karsinom teriminin hasta ve cerrahı oluşturacağı tepkiden kaçınmak için Çernobil patoloji grubu nükleermorfolojik değişikliğin belirgin, şüpheli olması veya bulunmaması durumuna göreaşağıdaki terminolojiyi teklif etmiştir.

1-Belirgin nükleer değişiklikler gösteren lezyonlar için:

-Papiller tiroid karsinom, folliküler varyant, kapsüler durumuna bakılmaksızın

2-Şüpheli nükleer değişiklikler gösteren lezyonlar için:

Lezyondaki nükleer değişiklikler şüpheli ise

İyi differansiye karsinom,NOS, kesin kapsüler invazyon varsa

Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör, kapsüler invazyon şüpheliyse veya yoksa

RET/PTC ve V600E BRAF mutasyonları PK'un enkapsüle folliküler varyantlarında çok nadir görülür (K601E gibi diğer BRAF mutasyonları bulunabilir). RAS mutasyonları sıktır. PAX8/PPAR α mutasyonları mevcut olabilir ve anöploid yaygındır. Hatta enkapsüle folliküler varyantlar ve klasik PK'lar arasında cDNA ekspresyon profili bile farklıdır. Bu durum bu tümörlerin

diğer PK'lerden farklı olduğunu ve gösterdiği moleküler değişikliklerin folliküler adenom veya karsinom ve papiller karsinom arasında bir yerde olduğunu gösterir (13).

4-Diffüz sklerozan varyant:

Bilateral diffüz yayılım gösterir, gençlerde daha sık görülen bu varyantta mikroskopik olarak stromal fibrozis, lenfositik infiltrasyon, mikrokalsifikasyonlar küçük bol papillalar, skuamöz metaplaziler izlenir. Tiroid dışına yayılımı daha siktir. Klinik olarak Hashimoto tiroiditi ile karışabilir (13,27,32,47).

5-Onkositik varyant:

Onkositik papiller karsinom da makroskopik olarak diğer onkositik neoplaziler gibi kahverenkli. Yapısal olarak papiller ya da folliküler olabilir. Papiller tümörlerde kompleks dallanan papillaları onkositik hücreler döşer. Folliküler yapıdaki tümörler mikrofolliküler ya da makrofolliküler özellikte olup değişen miktarlarda kolloid bulundurabilir. Genellikle iyi sınırlı ve kapsüllüdür ancak dikkatli bir inceleme ile kapsülde en azından bir miktar tümör infiltrasyonu olduğu görülür. Bazen geniş invazyon saptanır. Papiller karsinomun onkositik varyantının tanısı papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin tanınması ile konulur. Onkositik hücreler genellikle poligonal veya kolumnardır ve eozinofilik granüler bir sitoplazmaları vardır. 'Warthin benzeri tümör' ise onkositik hücrelere yoğun kronik inflamatuvar hücrenin eşlik ettiği ve Hashimoto tiroiditinde sık olarak ortaya çıkan bir varyanttır (32).

6-Uzun hücreli ve kolumnar hücreli karsinom:

Daha çok ileri yaşlardaki erkeklerde görülür (9,48). Tümör hücreleri enlerinin üç katı yükseklikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalıdır ve PK'a özgü nükleusları vardır (13,48). Nekroz, mitoz, tiroid çevresi yumuşak dokuya invazyon ve damar invazyonu yanı sıra lokal nüks, servikal lenf nodu metastazı, trakea invazyonu ve uzak metastaz oldukça sık izlenir (49). Psammom cisimleri genellikle görülmez. (48,50). Uzun hücreli varyantın prognozu, klasik tip papiller karsinoma göre oldukça kötüdür, yüksek mortalite oranı vardır (50).

7-Kribriiform-morular varyant:

Bazı yazarlar tarafından farklı bir antite olarak kabul edilen kribriiform karsinom, fokal papiller yapılar, kribriiform yapılar, solid ve iğsi alanlar ve skuamoid morullar içerir. Tipik olarak ailevi adenomatöz polipozis koli ve Gardner sendromu bulunan hastalarda görülür. Sendromik olgular genellikle multifokaldır. Genellikle genç kadınlarda görülür. Fokal olarak şeffaf nükleuslar ve nükleer çentikler izlenir ancak çoğu nükleus hiperkromatiktir. Bu tümörlerde β -katenin güçlü nükleer-sitoplazmik boyanma gösterir. Genellikle tiroglobulin fokal pozitiflik gösterir (13,32).

8-Eksubaran nodüler fasiit benzeri stromalı papiller karsinom:

PK'un fasiit ya da fibromatozis benzeri stroma ile karakterli nadir örnekleri tanımlanmış olup, bu değişikliklerin herhangi bir kötü prognostik etkiye sebep olmadığı belirtilmiştir. Bazen stromal reaksiyonun derecesi neoplastik epitelyal komponenti gölgede bırakabilir (13,32).

Yukarıda belirtilen bazı daha agresif histolojik varyantları hariç tutulduğunda (diffüz sklerozan varyant, uzun hücreli ve kolumnar hücreli karsinom) PK'un prognozu çok iyidir. Beş yıllık yaşam oranı %90-95 ve on yıllık yaşam oranı %80-95'tir. Bağımsız kötü prognostik faktörler ileri yaş (45 yaş üstü), ekstratiroidal yayılım, agresif histolojik varyantlar ve uzak metastazlardır. Lenf nodu metastazı varlığının prognostik faktör olup olmadığı ve cerrahi olarak gereken lenf nodu diseksiyonunun genişliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalar makroskopik lenf nodu metastazı olan vakalarda on yıllık rekürrens ihtimalinin mikroskopik lenf nodu metastazı olanlara ve hiç lenf nodu metastazı olmayanlara göre belirgin olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Mikroskopik lenf nodu metastazı olanlarla hiç lenf nodu metastazı olmayanlar birbirine benzer prognoz göstermektedir. Böylece makroskopik lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda kısıtlı profilaktik lenf nodu diseksiyonunun yeterli olabileceği düşünülebilir. Bazı çalışmalar PK'un folliküler varyantına klasik varyanta göre daha yüksek uzak metastaz insidansına sahip olduğunu gösterse de bu varyantın prognozu aynı evrede olan klasik PK'un prognozundan farklı değildir. (25)

2.9. FOLLİKÜLER KARSİNOM

Folikül hücreleri tipinde differansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen, invaziv tiroid karsinomlarıdır. Kapsül invazyonu ve vasküler invazyonlar tipik özelliğidir (28,51). FK, kapsüllü, minimal invaziv tip ve kapsülsüz yaygın invaziv tip olarak sınıflandırılır. Ayrıca hücre tipine göre onkositik varyant ve berrak hücreli varyant olarak değerlendirilir. Klasik tip beşinci dekatta sıktır. Tüm tiroid kanserlerinin % 10- 20'sini oluşturur. Onkositik varyant daha ileri yaşlarda ve kadınlarda daha sıktır. İyot eksikliği, bu tümörün görülme oranını artırırken, papiller karsinomunun görülme oranını azaltmıştır. FK'lar tiroisit tipindeki hücrelerin yaptığı follikül formasyonlarından oluşur. Yapısal özellikleri malignite yönünden invazyon bulgusu kadar önemli değildir (27,51).

Genellikle kapsüllü, oval-yuvarlak şekilli, solid, gri-beyazdan kahverengiye kadar değişen renklerde, genellikle 1 cm' den büyük tümörlerdir. Minimal invazyon gösteren FK' ların genellikle kapsülü bulunur, makroskopik olarak folliküler adenomdan ayıramamakla beraber FK' un kapsülü daha kalın ve irregülerdir. Belirgin invazyonu bulunan FK' lar genellikle kapsülsüz olup kapsülü varsa da makroskopik olarak yaygın kapsül tutulumu görülür (29,52).

Foliküler karsinomlar iyi differansiye follikül yapılarından solid ve trabeküler yapılara kadar değişen herhangi bir görünümde olabilir. Sitoplazmalarında fokal ya da yaygın berrak hücre değişimi izlenebilir. Ayrıca kanama, nekroz ve kistik dejenere alanlar izlenebilir (29). Folliküler tümörlerin histopatolojik değerlendirmesindeki en büyük güçlük, FA ile minimal invaziv FK' ların ayırıcı tanısında yaşanmaktadır. Makroskopik olarak minimal invaziv FK, adenomdan farksız olup malignite tanısı ancak mikroskopik incelemede kapsül ya da vasküler invazyonun görülmesi ile konur. Folliküler karsinomu folliküler adenomdan ayırmak için çok sayıda örnekleme yapılmalıdır. (29). Kapsül invazyonu, ince iğne aspirasyonunun yapıldığı yerin dışında bir yerde tümörün

kapsülü tümüyle aşır, komşu tiroid dokusu içerisine infiltrasyonun görülmesi ile tanınır. İnvazyon denilebilmesi için komşu tiroid dokusu ile infiltrate tümör hücrelerinin arasında kapsül bulunmamalıdır (29,53). Damar invazyonu ise tümör kapsülü içinde veya tümör kitlesi dışındaki damar lümenlerinde üzeri endotelle döşeli ya da trombüs ile karışık tümör hücrelerinin görülmesi ile tanınır (29,53,54).

Foliküler karsinomlar sıklıkla kan yolu ile metastaz yaparlar. Metastaz en sık akciğer ve kemik dokularına olur. Metastazlar yaygın invaziv FK' larda, minimalinvaziv FK'lara göre daha sık görülür. FK' lar kötü prognoza sahip olup kötü prognoz kriterleri; metastaz varlığı, 45 yaş üstü, tiroid dışı yayılım ve 4 cm' den büyük tümör boyutudur. Onkositik FK' ların tekrarlama oranları ve lokal invazyon göstermeleri klasik FK'lardan daha yüksektir. Bu agresif seyirlerinden dolayı prognozları daha kötüdür (29).

Foliküler Karsinom Tipleri

1-) Minimal İnvaziv Tip: Bu tipte sınırlı kapsül ve/veya damar invazyonu vardır (49). Büyüme paterni embriyonel, fetal ve atipik tip folliküler adenoma benzer. Bu nedenle bazı olguların folliküler adenomun malign transformasyonuolabileceği düşünülmüştür (13). Mikroskopik olarak damar invazyonu demek için; damarlar venöz özellikte olmalı, tümörün içinden ziyade kapsülün içinde veya kapsülün hemen dışında bulunmalı ve bir veya birkaç hücre kümesi damar duvarını atake ederek lümenin içine doğru uzanmalıdır. Sıklıkla tümör trombüsü endotelle döşelidir (13). Bazı yazarlar kapsül invazyonunu, kapsülün içinde herhangi bir seviyede tümör hücre varlığı ile nitelendirse, esas kabul edilen kapsül invazyonu, daha önce İİAB yapılan alan ile ilişkili olmamalı, kapsülün tüm katını tutmalı ve komşu tiroid parankimine doğru mantar şeklinde uzanımıolmalıdır. Elastik lif boyaları kapsül invazyonunu değerlendirmede faydalıdır(13,50). Daha önce yapılan İİAB'ne bağlı olarak benign folliküler nodüllerde de psödokapsüler invazyon görülebilir ve yanlışlıkla gerçek kapsül invazyonu sanılabilir. Psödoinvazyon alanı genellikle lineer tarzda dizilim gösteren, tek veya birkaç tümör hücresi, hemosiderin yüklü makrofajlar ve

granulasyon dokusu bulundurur(48). Sadece minimal kapsül invazyonu olanların minimal nüks riski vardır. Sadece minimal damar invazyonu olan tümörlerde ise düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır (55). Minimal invaziv folliküler karsinomun prognozu mükemmeldir, tam tedavi oranı %95'in üzerindedir. En sık metastaz yaptığı bölgeler; akciğer ve özellikle kemiktir (femur, pelvis, sternum ve kafatası) (9).

2-) Yaygın İnvaziv Tip: Bu tipde makroskopik olarak çevre dokuya invazyon görülebilir. Mikroskopik olarak; folliküllerin yanı sıra solid alanlar ve trabeküler dizilim izlenebilir. Tümör yüksek mitotik oran, nükleer anaplazi ve nekroz gibi malignite kriterlerini de bulundurabilir. Uzak metastaz görülme oranı %80, mortalite oranı %20 olan folliküler karsinomlarda en sık metastazlar akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (13,48,50).

Damar invazyonu prognostik açıdan önemli olduğundan; tutulan damar sayısı raporlarda belirtilmelidir.

Ackerman ve arkadaşları folliküler tümörler için kabul gören görüşten farklı olarak 'noninvaziv folliküler karsinomu' tanımlamışlardır. Bu görüşe göre; kapsül ve damar invazyonu bulgusu olmadan, solid/trabeküler büyüme paterni, mitoz, nekroz gibi sitolojik ve yapısal anormalliklerin varlığında noninvaziv folliküler karsinom tanısı konabilir (13).

Yukarıda tanımlanan klasik sınıflandırma dışında önerilen bir klasifikasyon şeması da bulunmaktadır:

Folliküler karsinomlar

Kapsüllü

- Sadece kapsül invazyonu içeren (vasküler invazyon yok)
- Sınırlı (<4) damar invazyonu içeren (kapsül invazyonu var veya yok)
- Yaygın (≥ 4) damar invazyonu içeren (kapsül invazyonu var veya yok)

Yaygın invaziv (13)

Foliküler Karsinom Varyantları

1-Onkositik Varyant

Hürthle/okzifilik hücreli olarak da adlandırılırlar. En az % 75'i onkositik tip hücre olmalıdır. İnce iğne aspirasyon biopsisinde onkositik varyant adenomdan ayırt edilemez. Küçük ya da çok büyük hücreli olanlarla gevşek koheziv hücrelerden zengin aspirasyon materyali maligniteyi akla getirmelidir (28).

2-Berrak Hücreli Varyant

Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondrilerin bulunması hücreleri berraklaştırır. Ayırıcı tanıda metastatik renal hücreli karsinom, paratiroid adenom ve karsinomları akla gelmelidir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerine cerrahi girişim yapılmadan önce uygulanması gereken kolay ve etkili bir uygulamadır. Ancak folliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısında kullanılamaz. Bu ayırımı yapılabilmesi için kapsüller ve vasküler invazyonun değerlendirilmesi gerekmektedir(56). Sitolojik incelemede bu parametreler değerlendirilemeyeceğinden, öncelikli olarak; hipersellülerite, mikrofolliküler yapının varlığı, kolloidin olmaması veya az olması, tirositlerin üniform ve hiperkromatik nükleuslu olması,folliküler karsinomu akla getirmelidir (30).

FK' da hastanın 50 yaş üzerinde olması, kapsül dışına yayılımın bulunması, yaygın vasküler invazyonun görülmesi, az differansiye tümör alanlarının varlığı kötü prognoz kriterleridir (21).

İmmunohistokimyasal olarak folliküler karsinomlar Tiroglobulin,TTF-1, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitifdir. Galektin-3, HBME-1, CD15 ve CD44v6' nın da pozitif olduğu bildirilmektedir (29).

Moleküler biyolojisinde t(2;3) spesifik translokasyonu PAX8-PPAR α kimerik protein ekspresyonuna yol açar. Kroll ve arkadaşlarının başlangıçtaki

çalışmaları bu translokasyonun folliküler karsinoma spesifik olduğunu göstermiştir. Buna rağmen moleküler biyoloji ve immunohistokimyasal çalışmaların da dahil edildiği takip çalışmaları PPAR α ekspresyonunun bazı folliküler adenom, papiller tiroid karsinomunun folliküler varyantı ve hatta benign tiroid prankiminde bile olabileceğini göstermiştir. RAS mutasyonları folliküler adenomla karşılaştırıldığında folliküler karsinomda daha sıktır. Bazı yazarlar RAS mutasyonları ile klinik olarak agresif folliküler karsinomlar arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Folliküler karsinomlardaki 10q ve 3p kromozomlarında heterozigosite kaybı (LOH) bulunabilir ve bu da tümör süpresör genlerinin patogeneizde rol oynayabileceğini akla getirmektedir. (21,28).

2.10. AZ DİFFERANSİYE KARSİNOM

Az diferansiye karsinom hem morfoloji hem de prognoz açısından differansiye (folliküler ve papiller) ve andiferansiye karsinomların arasında yer alan follikül hücresi neoplazisidir (29). İnsüler karsinom olarak da adlandırılır (57). İyi differansiye tiroid karsinomlarından daha geç bir yaş grubunda görülür (13). Karsinoid benzeri bir morfoloji gösterir (21). Makroskopik olarak genellikle 3cm. üzerinde, büyük, gri-beyaz renkli, infiltratif bir tümördür (57). Mikroskopik olarak insüler, trabeküler ya da solid bir görüntüsü olan, nekroz ve belirgin vasküler invazyon gösteren bir paterni vardır (57,58). İmmunohistokimyasal olarak TTF-1 ve tiroglobulin pozitif, kalsitonin negatiftir. Nöroendokrin markerlarla fokal reaktivite görülebilir (13,21). Prognozları iyi differansiye karsinomlar ile anaplastik karsinomlar arasındadır. 5 yıllık yaşam şansı %50 civarındadır (57). Az differansiye komponent iyi differansiye bir tümöre eşlik ediyorsa, az differansiye komponentin oranı prognoz açısından önem kazanır (21).

2.11. ANAPLASTİK (ANDİFFERANSİYE) KARSİNOM

Yüksek derecede malign, histolojik olarak kısmen ya da tamamen andiferansiye hücrelerden oluşmuş, immunohistokimyasal ya da ultrastrüktürel olarak epitelyal differansiyasyon gösterentümörlerdir (59). Yaşlılarda hızlı

büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkarlar (13). Çoğu anaplastik karsinom olgusunda daha önceden var olan differansiye ya da az differansiye bir karsinom bölgesi saptanır (58,60). Makroskopik olarak büyük, çevre dokulara infiltre olma eğiliminde, gri-beyaz renkli tümörlerdir (58,60). Yaygın yumuşak doku invazyonu ile karakterlidir (60). Histolojik olarak epitelyal bir görünümü olan skuamoid ve sarkomatoid tipleri vardır. Sarkomatoid tip işsi hücreli ve dev hücreli formlarda izlenebilir. Bir alt tipi de Riedel tiroiditi ile karışabilen, hücreden fakir varyanttır (13). Nekroz, mitoz ve vasküler invazyon sıklıkla görülür (21). İmmunohistokimyasal olarak keratin %50-100 olguda pozitifken tiroglobulin genellikle negatiftir (58,60). Vimentin işsi hücrelerde pozitifdir, EMA ve CEA özellikle skuamoid tipte pozitif olabilir. Anaplastik tiroid karsinomlarının 5 yıllık yaşam şansları %0-14 arasındadır (13,60).

2.12. MEDÜLLER KARSİNOM

Medüller karsinom tiroid C hücrelerinden (parafoliküler) köken alır ve tüm tiroid karsinomlarının % 5-10'unu meydana getirir (21,29). Medüller karsinomların % 80'i sporadik, % 20'si ailevi geçiş gösterir. Ailevi olanlar Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu Tip II a ve II b ile birlikte görülürler. Sporadik olanlarda yaş ortalaması 50' dir ve kadınlarda daha fazladır. Ailevi olanlarda yaş ortalaması 20 olup cinsiyet ayrımı göstermez ve otozomal dominant geçişlidir (21).

Tümör solid, sert, genellikle kapsülsüz ve oldukça iyi sınırlıdır. Kesit yüzü gri-sarı renktedir. Genellikle 1 cm'. den büyüktür, 1 cm'den küçük olanlara medüller mikrokarsinom denilmektedir Histolojik olarak oldukça değişik paternlerde izlenebilir. Karakteristik özelliği tabakalar, yuvalar ya da trabeküller halinde nöroendokrin özellik gösteren hücrelerin, bazen amiloid bulundurabilen fibrovasküler bir stromada bulunmasıdır. Sporadik olanlar bir lopta ve tek odak halinde, ailevi olanlar ise bir veya her iki lopta ve multipl olarak görülürler (21).

İmmunohistokimyasal olarak kalsitonin, CEA, TTF-1'in yanı sıra NSE, kromogranin A,B,C ve sinaptofizin gibi nöroendokrin markırlar da pozitifdir.

Tiroglobulin genellikle negatiftir (13). Herediter olgularda non-tümöral tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi prekürsör bir lezyon olarak bulunabilir. Hastaların %50'sinde tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı bulunurken, %25'inde uzun dönem takiplerinde özellikle akciğer, kemik ve karaciğer metastazları tespit edilir. 10 yıllık yaşam şansları %70 civarındadır (13,21,61).

2.13. SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Tiroidin nadir görülen ve tümüyle skuamöz hücre differansiasyonu gösteren malign tümördür. Yaşlılarda, klinik olarak andifferansiye karsinoma benzeyen bir tabloyla ortaya çıkar. Histolojik olarak skuamöz differansiasyon gösteren diğer tiroid tümörlerinden, tiroide invazyon gösteren diğer baş-boyun tümörlerinden, skuamöz metaplazi gösteren nodüler guatr, lenfositik tiroidit, timus benzeri differansiasyon gösteren karsinom ve metastazlardan ayırt edilmelidir. Prognostik olarak andifferansiye karsinoma benzerlik gösterir (62).

2.14. MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

Epidermoid ve müsinöz komponentlerin bir kombinasyonunu gösteren malign epitelyal tümördür. Bimodal yaş dağılımı ile karakterli olan bu tümör makroskopik olarak beyaz-kahverenkli, iyi sınırlı ancak kapsülsüzdür. Histolojik olarak tükruk bezindekimukoepidermoid karsinom ile aynı özellikleri taşır. İmmunohistokimyasal olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratinler ve genellikle CEA ile pozitiflik gösterir. Hastaların önemli bir kısmında servikal lenf nodu metastazları ortaya çıkar. Prognozları çok iyidir (63).

2.15. EOZİNOFİLİ GÖSTEREN SKLEROZAN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

Epidermoid ve glandüler differansiasyon gösteren ve aynı zamanda belirgin skleroz ve eozinofilik ve lenfositik hücre infiltrasyonu ile karakterli, nadir malign bir tümördür. Özellikle erişkin kadınlarda görülür. Makroskopik olarak solid, beyaz-sarı renkte, genellikle düzensiz sınırlı kitlelerdir. Tümör hücreleri eozinofiller, lenfositler ve plazma hücrelerinden zengin sklerotik bir stroma içinde

birbiriyle birleşen kordon ve yuvalar oluştururlar. Pleomorfizm hafiftir ve nükleoller belirgindir. Epidermoid yuvaların arasında müsinoz hücreler bulunur. Zemin tiroid dokusunda hemen her zaman Hashimoto tiroiditi bulguları bulunur. Ayırıcı tanıda andiferansiye ve skuamöz hücreli karsinom vardır. Prognoz konusunda yeterli bilgi yoktur (23).

2.16. MÜSİNÖZ KARSİNOM

Bol miktarda ekstraselüler müsini ile çevrili neoplastik hücre topluluklarından oluşan tümördür. Sadece birkaç olgu bildirilmiştir. Histolojik olarak müsini gölcüklerinin arasındakordonlar ve topluluklar halinde malign hücreler bulunur (51).

2.17. TİMUS BENZERİ DİFFERANSİYASYON GÖSTEREN İĞSİ HÜCRELİ TÜMÖR

Tiroidin nadir görülen, malign, iğsi hücreler ve glandüler hücrelerin karışık olarak bulunduğu lobüler yapısı bulunan bifazik bir tümördür. Genellikle çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde görülür. Makroskopik olarak kapsüllü görünümde lobüle bir tümördür. Histolojik olarak sarkomlardan ayrılması gereklidir. Yavaş büyüyen bir tümör olmasına rağmen %60 oranında metastaz yapar (64).

2.18. TİMUS BENZERİ DİFFERANSİYASYON GÖSTEREN KARSİNOM

Tiroidin timik epitelyal tümörlerine benzeyen yapıdaki tümördür. Çok nadir görülür ve orta yaşlı bireyleri etkiler. Et kıvamında gri-beyaz renkli bir makroskopisi vardır. Histolojik olarak timoma ve timik karsinoma benzeyen lobüler bir yapısı vardır. Skuamoid-sinsityal görünümde, hafifçe eozinofili gösteren tümör hücreleri içerir. Genellikle uzun dönem sağ kalımları yüksektir (64).

2.19. İMMUNOHİSTOKİMYASAL MARKIRLAR

2.19.1. SİTOKERATİNLER

Sitokeratinler hemen hemen tüm epitellerin suda çözünmeyen fibröz proteinleridir (13). Epitelyal hücrelerin iskeletini oluşturan ara filamentlerdir. Epitelyal dokularda hücrelerin şekil ve bütünlüğünün desteklenmesine katkıda bulunurlar. CK'ler sinyal iletiminde rol alırlar ve hücrelerin göçünde hücrelerin şekil ve hareketine katkıda bulunurlar. İnsan epiteli 20 farklı tipte CK içerir. Bunlar da moleküler ağırlıkları ve izoelektrik PH değerlerine göre iki gruba ayrılırlar (65):

-Tip I : PH'ları asidik olanlar(CK 9-20)

-Tip II : PH'ları nötral veya bazik olanlar(CK 1-8)

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

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

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

Düşük molekül ağırlıklı CK'ler tipik olarak basit ve glandüler epitelde yüksek molekül ağırlıklı CK'ler ise stratifiye epitel hücrelerinde bulunurlar(1-21,23,62,63). CK-19'un molekül ağırlığı 40 kD olup düşük molekül ağırlıklı keratinler grubunda yer almaktadır. Meme, akciğer ve prostat gibi glandüler epitel hücrelerinde bulunurlar. Karaciğerde olduğu gibi bazı epitel hücrelerinde yoktur. Böbrek ve tiroid follikül epitel hücrelerinde ise fokal olarak saptanırlar. Bazı yayınlarda CK-19'un meme, akciğer, kolorektal ve bazı tiroid karsinom tiplerinde eksprese edildiği belirtilmektedir (66,67,68,69)

2.19.2. HBME-1

HBME-1'in ilk olarak Battifora tarafından gösterildiği bildirilmektedir. Mezotel hücrelerinin mikrovilluslarındaki membran antijeni olarak bulunur. Hücre yüzeyine yapışmış olan, hücre adezyonunda ve sinyalizasyonunda rolü

olduğu düşünölen 40 kDa olan glikoproteindir. Fosfatidil inozitole hücre yüzeyine bağlıdır. (70,71). Normal trakea epitelinde, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomları ile malign mezotelyomadapozitifdir (72).

Tiroid folliköl epitelinden kaynaklanan malign tümörler için en spesifik markırdır (% 96). Papiller karsinomlarda her zaman güvenli pozitif sonuç verir. Ancak folliküler karsinomlar ve onkositik tümörlerde de immunreaktivite görölebilmektedir. Papiller karsinomlarda sitoplazma zarında çizgisel ve saçaklı boyanma izlenir (73). Minimal invazyonlu folliküler karsinomlarda yer yer boyanma izlenebilir. Noduler guatr, hiperplastik lezyonlar, folliküler adenom gibi benign lezyonlarda da fokal boyanma izlenmektedir. Bu markır tanı koymada güçlükle karşılaşılan papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırmada oldukça yararlıdır (74,75).

2.19.3. GALEKTİN-3

Galektinler beta galaktozid rezidülerini paylaşma affinitesi olan ve karbonhidrat bağlama bölge sekansları birbirine benzeyen laktoz bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Artmış galektin ekspresyonu tiroid, endometrium, baş-boyun, böbrek, mesane, kalın barsak ve pankreas da dahil olmak üzere pek çok karsinom tipinde bulunmaktadır. Galektin-3 karsinomları adenomlarından daha güçlü boyadığı için tiroid bezinde de çalışılmıştır (76)

Galektin-3 yaygın olarak epitelyal ve immun hücrelerde bulunur, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini sağlar. Sitoplazmada, hücre membranında ve ekstraselüler ortamda lokalizedirler (66,71,77,78). Galektin-3, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, metastaz, hücre siklus regölasyonu, adezyon, differansiasyon, anjiogenez ve apoptoz gibi çeşitli fenomenleri düzenler (79). Neoplastik hücrelerde galektin-3 ekspresyonu ve tümör progresyonu arasındaki korelasyon tümör tiplerine göre farklılık gösterir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma, tiroid ve gastrik karsinomlarında galektin-3 ile pozitif korelasyon görülürken meme, over ve prostat karsinomlarında negatif korelasyon izlenir (77).

2.19.4. SİKLOOKSİJENAZLAR (COX)

Bu proinflatuar ajanın ekspresyonu bir çok kanser tipinin prognozuyla (meme, baş, boyun, endometrial) ters orantılı olarak düzenlenir (76).

Prostaglandinlerin (PG) sağlıklı insanlarda çok geniş fizyolojik fonksiyonları bulunmaktadır; gastrointestinal sistemi koruma, renal kan akımını ayarlama, uterus fonksiyonları, embriyo implantasyonu, doğum, uyku-uyanıklık döngüsü ve vücut ısısının ayarlanması gibi (80). Hücreler, hücre membranı kökenli araşidonik asitten kaynaklanan lipid yapıdaki kısa dizili uyarı molekülleri (eikosonoidler) oluşturarak aktivasyon uyarısına cevap verirler (81).

Siklooksijenazlar, araşidonik asidin prostaglandinlere dönüşümünde yer alan hız kısıtlayıcı enzimlerdir (82,83). COX enziminin farklı özellikleri olan iki izoformu vardır: COX-1 ve COX-2. Yapısal benzerliklerine karşın COX-1 ve COX-2'nin doku biyolojisi ve hastalıklarda farklı rollere sahip olduğu bilinmektedir (84).

COX-1 pek çok dokuda eksprese edilir ve sabit oranlarda bulunur. Özellikle mide, trombositler, vasküler endotel ve böbrekteki toplayıcı sistemlerde çok yüksek oranlarda eksprese edilir (84,85). COX-2 ise çoğu dokuda düşük ya da tespit edilemeyecek kadar az oranda sentezlenir (82,84,86). Bir çok hücre ve dokuda COX-2 ekspresyonu büyüme faktörleri, sitokinler gibi kimyasal maddeler tarafından uyarılır (82,85).

Son zamanlarda COX-1'in varyantı olan COX-3 ya da COX-1b olarak adlandırılan bir izoformu tanımlanmıştır. İnsanda COX-3 mRNA en fazla serebral korteks ve kalpte bulunur. İnsanda katalitik olarak aktif COX-3 enziminin bulunmadığı öne sürülmektedir. Sadece iki tip COX geni bulunmasına rağmen, COX enzimlerinin başka varyantları olabileceğini ifade eden başka çalışmalar da vardır (87).

COX-2 enziminin hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, angiogenez, invazyon, adezyon, apoptozis inhibisyonunda, tümör gelişimi ve progresyonunda

rolü olduğu ve bu etkilerin COX-2 inhibitörleri ile bloke edilebildiği gösterilmiştir (88,89,90).

COX-2 tümör gelişiminde, metastazında ve anjiogenezinde önemli bir role sahiptir (83).

COX-2'nin çeşitli organ sistemlerinde karsinogenezde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar kolorektal kanser, meme kanseri, akciğer kanseri, özofagus kanseri, pankreas kanseri, mesane ve tiroid papiller kanseridir (89,91,92)

2.19.5. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

Bu faktör tümör büyüme ve metastazında ve vasküler geçirgenlik artışını indüklemesi bakımından önemli bir role sahiptir. Bir çok kanserde VEGF kötü prognozu gösteren bir faktör olarak kabul edilir(76).

Anjiogenezle ilgili birçok faktör olmasına rağmen VEGF tümör neovaskülarizasyonu ile ilişkili en güçlü endotelyal hücreye spesifik mitojendir. İlk kez 1983 yılında malign asit sıvısında vasküler permeabilite faktörü olarak tespit edilmiştir(93,94).

VEGF ailesi A,B,C,D,E ile plasenta growth faktör (PIGF) olmak üzere 6 üyeden oluşur. Bu faktörlerden en önemlisi VEGF A'dır (93). VEGF için 3 farklı reseptör vardır: VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3. Bu reseptörler özellikle ekstrasellüler hücrelerde sentez edilen tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (94).

VEGF, tümör hücreleri tarafından vücut sıvılarına sekrete edilen çözünebilir bir peptiddir. Malign efüzyon oluşum mekanizmalarında rol alır. Malign efüzyonlarda yüksek oranlarda tespit edilir (95). Makrofaj, nötrofil, lenfosit, trombosit ve megakaryositlerden VEGF'ün sekrete edildiği tespit edilmiştir. Bu sebeple dolaşımında az miktarda saptanabilir. Serum trombosit sayısı ile serum VEGF düzeyinin orantılı olduğu gösterilmiştir (96). Kanser hastalarında ise VEGF'ün ana kaynağı tümör hücreleridir (97). Tümörün çapı arttıkça iskemik değişiklik sonucu hipoksi olur ve hipoksi VEGF mRNA'yı indükleyerek VEGF salınımını artırır (98).

Hipoksi dışında pH'da azalma, büyüme faktörleri, sinyal transdüksiyon yollarının aşırı ekspresyonu ve tümör süpressör gen kaybı gibi çeşitli faktörler VEGF'ün ekspresyonunun artmasına sebep olur (99).

VEGF anjiogenezi, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu indükler. Apoptozu inhibe eden bcl-2'nin endotel hücrelerinden salınımını arttırarak apoptozdarol alır.

VEGF'nin artmış ekspresyonunun kolon, mide ve pankreas kanserini de içeren çeşitli kanser türlerinde tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99).

VEGF' nin PK' larda benign tiroid lezyonlarına göre daha fazla eksprese edildiğini gösteren, hatta bir PK' da VEGF eksprese ediliyorsa metastaz yapma eğiliminin daha fazla olduğunu destekleyen araştırmalar mevcuttur (100,101).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2002- Temmuz 2012 tarihleri arasında tanı almış 30 NH, 7 MPBİDT, 30 PMK (klasik ve folliküler varyant) ve 30 PK (klasik ve folliküler varyant) olmak üzere 4 grupta toplam 97 olguya ait H&E preparatlar ile bloklar retrospektif olarak yeniden gözden geçirildi. Olguların cinsiyet, yaş, tümör çapı, tümör tipi (klasik-folliküler), multifokalite, kapsül invazyonu ve damar invazyonu durumları belirlendi. NH vakalarından birer blok, MPBİDT'ler, PK'lar, PMK'lardan ikişer blok (tümörlü alan ve karşı lob tümörsüz alandan) olmak üzere toplamda 164 blok seçildi. Bu bloklara ait kesitler CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF ile immunohistokimyasal yöntemle boyandı.

3.1. İmmunohistokimya

İmmunohistokimya; immunolojik ilkelere dayanılarak, varlığı araştırılan antijenlere karşı geliştirilmiş, poliklonal veya monoklonal antikolar aracılığıyla dokudaki antijeni göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Çalışmamızda indirekt immunperoksidaz yöntem uygulanmıştır.

Primer antikor olarak CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2, VEGF uygulandı (Tablo II)

Seçilen bloklardan 1,5 mikronluk kesitler alındı, kesitler deparafinize edildi.

Antijen retrieval aşamasında CK19, galektin-3 için citrate buffer pH 6 (Labvision, USA); VEGF, HBME-1 ve COX2 için ise EDTA buffer kullanılarak mikrodalga fırında minimumda güçte 20 dakika kaynatıldı. Daha sonra oda ısısında 20 dakika soğutuldu.

Distile suda yıkandı.

Hidrojen peroksit (Labvision,USA) ile 10 dakika muamele edildi.

Distile suda yıkandı.

Üç ayrı “Tris Buffered Saline and Tween 20” solüsyonunda (Labvision, USA) 5'er dakika yıkandı.

Beş dakika Ultra V blok (Labvision,USA) uygulandı.

Tablo II'deki inkübasyon sürelerine göre primer antikor uygulandı.

Üç ayrı tris buffer solüsyonunda 5'er dakika yıkandı.

Biotinylated goat anti-polivalent (anti-polivalent sistem, HRP, Ultravision, USA) 20 dakika uygulandı.

Üç ayrı tris buffer solüsyonunda 5'er dakika yıkandı.

Large volume streptavidin peroksidaz (anti-polivalent sistem, HRP, Ultravision, USA) 20 dakika uygulandı.

Üç ayrı tris buffer solüsyonunda 5'er dakika yıkandı.

10 dakika kromojen (Ultra vision AEC substrate system, USA) ile muamele edildi.

Distile suda yıkandı.

Mayers Hematoksilen ile 30 saniye karşıt boyama yapıldı.

Çeşme suyunda yıkandı.

Kurutuldu ve Ultramount ile montaj yapıldı.

Tablo II.Primer antikorların klonları, inkubasyon süreleri, dilüsyon oranları

<u>Primer Antikor KlonDilüsyonİnkubasyon süresi</u>				
<u>(dakika)</u>				
COX-2	(Labvision; USA)	SP21	1;50	30 dk RT
VEGF	(Labvision; USA)	VG1	1:15	+ 4 °C 1gece
CK19	(Labvision; USA)	A53-B/A2.26	1.100	30 dk RT
Galektin-3	(Labvision; USA)	9C4	1:40	30 dk RT
HBME-1	(Labvision; USA)	HBME-1	1:25	60 dk RT

3.2. Değerlendirme

CK-19'da sitoplazmik, HBME-1'de hücre membranı, galektin-3'de nükleer/sitoplazmik, COX-2'de sitoplazmik/membranöz, VEGF'de sitoplazmik/hücre yüzeyi boyanması pozitif olarak kabul edildi. Kesitler CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF ile boyandıktan sonra, boyanma yoğunluğu ve yüzdesine göre Tablo III' e uygun şekilde derecelendirildi. Boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğundan elde edilen dereceler toplanarak skorlandı. (Tablo III).

Tablo III.CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3, COX-2, VEGF skorlaması

BOYANMA YOĞUNLUĞU	BOYANMA DERECEŚİ
Boyanma yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3
BOYANMA YÜZDESİ	
Boyanma yok	0
% 0-25	1
% 26-50	2
% 51-75	3
% 76-100	4

3.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde “Windows XP” yazılımında SPSS 18.00 versiyonu ile “Kruskall-Wallis” testi, “Mann-Whitney” testi, “Wilcoxon Signed Ranks” testi uygulandı; “MedCalc” paket programında “Kruskall-Wallis” testi uygulandı, farklılığı yaratan grup ya da grupların belirlenmesinde çoklu karşılaştırma testlerinden “Conover” testi kullanıldı. $p \leq 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Sürekli veriler ortalama \pm “Standart error of mean” (SEM) olarak verildi.

IV. BULGULAR

Olguların 30'u NH (%30,9), 7'si MPBİDT, (%7,3), 30'u PMK (%30,9) (20'si klasik varyant, 10'u folliküler varyant), 30'u PK (%30,9) (23'ü klasik varyant, 7'si folliküler varyant) tanısı almıştı.

Hastaların 72'si kadın(%74,2), 25'i erkekti (%25,8). Tüm hastaların yaş aralığı 20 ile 81 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları $50,9\pm 1,4$ yıl olarak saptandı. NH olgularının yaş aralığı 31 ile 81 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları $56,1\pm 2,3$ yıl olarak saptandı. MPBİDT olgularının yaş aralığı 33 ile 75 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları $56,3\pm 6,7$ yıl olarak saptandı. PMK olgularının yaş aralığı 25 ile 75 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları $45,7\pm 2,4$ yıl olarak saptandı. PK olgularının yaş aralığı 20 ile 71 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları $49,7\pm 2,7$ yıl olarak saptandı.

NH grubunda 1, MPBİDT grubunda olan 1 ve PMK grubunda olan 1 olguya lobektomi, diğer tüm olgulara total tiroidektomi uygulanmıştı.

MPBİDT çapları 0,2-1,7cm arasında değişmekteydi, çap ortalaması $1,1\pm 0,2$ cm olarak belirlendi. PMK' larının tümör çapları 0,2-1cm arasında değişmekteydi, çap ortalaması $0,5\pm 0,1$ cm olarak belirlendi. PMK' larının hiçbirinde kapsül ve damar invazyonu mevcut değildi. PK' lu olguların tümör çapları 1-4cm arasında değişmekteydi, çap ortalaması $1,9\pm 0,1$ cm olarak belirlendi. Olguların 10'u (%33,3) multifokaldi. PK' lu olguların 11'inde (%36,6) kapsül invazyonu, 1'inde (%3,3) damar invazyonu mevcuttu. Olguların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo IV' de gösterilmiştir.

Tablo IV.Klinik ve histopatolojik özellikler

ÖZELLİK	NODÜLER HİPERPLAZİ	MALİGNİTE POTANSİYELİ BELİRSİZ İYİ DİFFERANSİYE TÜMÖR	TİROİD PAPİLLER MİKROKARSİNOM	TİROİD PAPİLLER KARSİNOM
OLGU SAYISI	30	7	30	30
CİNSİYET				
Kadın	19(%63,3)	6(%85,7)	23(%76,7)	24(%80)
Erkek	11(%36,7)	1(%14,3)	7(%23,3)	6(%20)
YAŞ				
≤40	5(%16,7)	2(%28,6)	11(%36,7)	8(%26,7)
>40	25(%83,3)	5(%71,4)	19(%63,3)	22(%73,3)
TİP				
Klasik			23(%76,7)	20(%66,6)
Foliküler			7(%23,3)	10(%33,4)
TÜMÖR ÇAPI				
≤2cm		7(%100)	30(%100)	20(%66,7)
>2cm		-	-	10(%33,3)
≤4cm		-	-	-
>4cm		-	-	-
MULTİFOKALİTE				
Tek odak		6(%85,7)	30(%100)	21(%70)
Multifokal		1(%14,3)		9(%30)
KAPSÜL İNVAZYONU				
Yok			30(%100)	20(%66,7)
Var			-	10(%33,3)
DAMAR İNVAZYONU				
Yok			30(%100)	29(%96,7)
Var			-	1(%3,3)

4.1. CK-19: CK-19 ile normal tiroid epitel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi. NH, MPBİDT, PMK, PK olgu gruplarındaki CK19 boyanma skorları Tablo V' de verilmiştir.

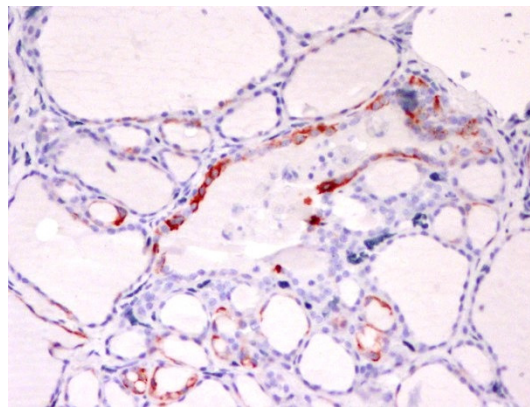
TabloV. NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının tümör ve tümör dışı alanlarındaki CK-19 ekspresyonları***

TANI	BOYANMA SKORU YÜZDELERİ							
	0	1	2	3	4	5	6	7
NH	-	-	-	-	%83,3	%16,7	-	-
MPBİDT* T	-	-	-	-	%14,3	%14,3	%14,3	%57,1
MPBİDT* TD	-	-	-	-	%42,8	%28,6	-	%28,6
PMK** KV T	-	-	-	%5	%5	-	-	%90
PMK** KV TD	-	-	-	%20	%55	%10	%15	-
PMK** FV T	-	-	-	-	%10	%30	%10	%50
PMK** FV TD	-	-	-	%80	%10	%10	-	-
PK ** KV T	-	-	-	-	-	%4,35	%4,35	%91,3
PK** KV TD	-	-	%4,3	%61	%26	%4,3	%4,3	-
PK** FV T	-	-	-	-	%14,3	-	%57,1	%28,6
PK** FV TD	-	-	-	-	%28,6	%28,6	%42,8	-

NH; Nodüler hiperplazi, MPBİDT; Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyel tümör, PK; Papiller karsinom, PMK; Papiller mikrokarsinom, KV; Klasik varyant, FV; Folliküler varyant, T; Tümöral alan, TD; Tümör dışı alan

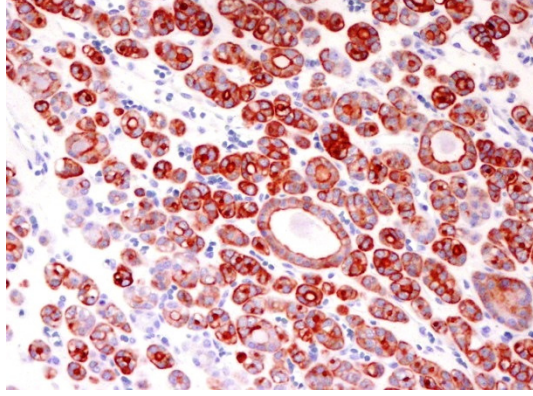
***Wilcoxon Signed Rank Test, *p>0,05, **p=0,00

NH olgularının ortalama CK-19 boyanma skoru 4,23±0,9 idi.



Resim 1 : Nodüler hiperplazide skor 4 CK-19 boyanması (x200)

MPBİDT' lerde CK-19 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda $6,14\pm 0,46$, tümör dışı alanlarda $5,14\pm 0,51$ idi. MPBİDT' lerde tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



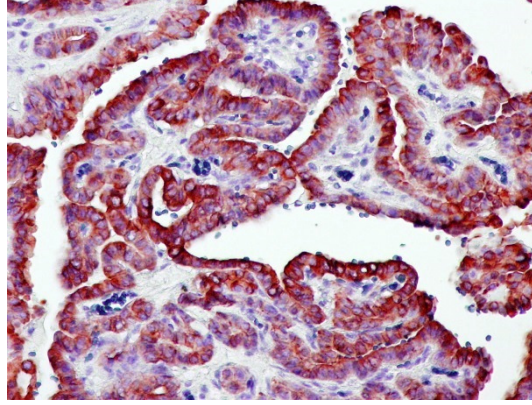
Resim 2 : Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgusunda tümöral alanda skor 7 CK-19 boyanması (x200)

PMK olgularında CK-19 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,43\pm 0,21$, tümör dışı alanlarda $3,90\pm 0,18$ idi (Tablo VI). PMK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PMK klasik varyantta CK-19 boyanma skoru ortalaması $6,65\pm 0,24$, folliküler varyantta CK-19 boyanma skoru ortalaması $6,00\pm 0,37$ idi. PMK klasik ve folliküler varyantları arasında CK-19 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,04$).

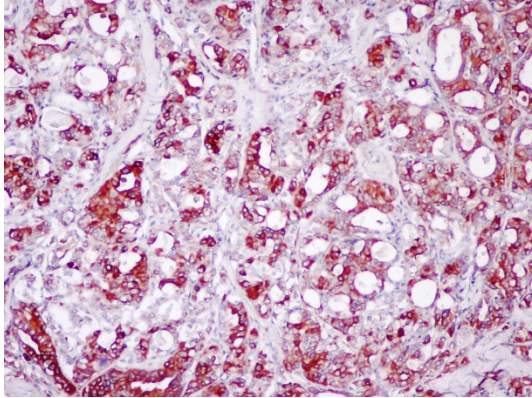
Tablo VI. Tiroid papiller mikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda CK-19 boyanma skoru ortalaması±SEM	Tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skoru ortalaması±SEM
$6,43\pm 0,21$	$3,90\pm 0,18$

$p= 0,00$



Resim 3 : Papiller mikrokarsinom olgusunda (klasik varyant) tümöral alanda skor 7 CK-19 boyanması (x200)



Resim 4 : Papiller mikrokarsinom olgusunda (folliküler varyant)tümöral alanda skor6 CK-19 boyanması (x200)

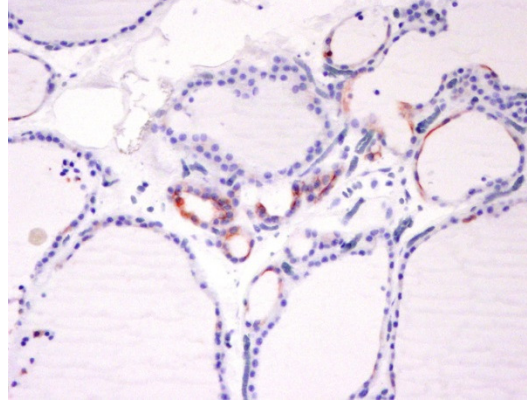
PK olgularında CK-19 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,67 \pm 0,13$, tümör dışı alanlarda $3,83 \pm 0,20$ idi (Tablo VII). PK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında CK-19 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PK klasik varyantta CK-19 boyanma skoru ortalaması $6,87 \pm 0,10$, folliküler varyantta CK-19 boyanma skoru

ortalaması $6,00 \pm 0,38$ idi. PK klasik ve folliküler varyantları arasında CK-19 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,01$).

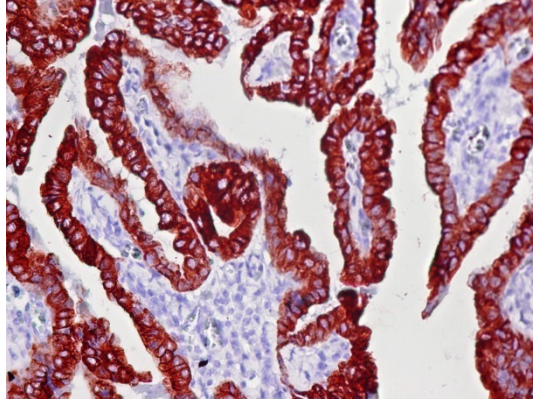
Tablo VII. Tiroid papiller karsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda CK-19 boyanma skoru ortalaması\pmSEM	Tümör dışı alanlarda CK-19 boyanma skoru ortalaması\pmSEM
6,67 \pm 0,13	3,83 \pm 0,20

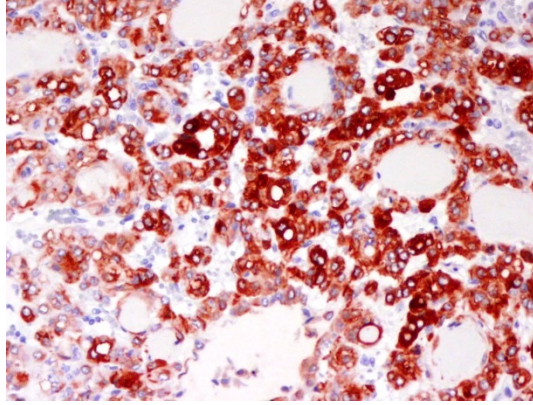
$p= 0,00$



Resim 5 : Papiller karsinom olgusunda (folliküler varyant) tümör dışı alanda skor 3 CK-19 boyanması (x200)



Resim 6 : Papiller karsinom (klasik varyant) tümöral alanda skor 7 CK-19 boyanması (x200)



Resim 7 : Papiller karsinom olgusunda (folliküler varyant) tümöral alanda skor 6 CK-19 boyanması (x200)

MPBİDT, PMK, PK olguları CK-19 boyanma skorları NH olgu grubu boyanma skorundan yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,00$).

4.2. HBME-1: HBME-1 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde membranöz boyanma izlendi. NH, MPBİDT, PMK, PK olgu gruplarındaki HBME-1 boyanma skorları Tablo VIII' da verilmiştir.

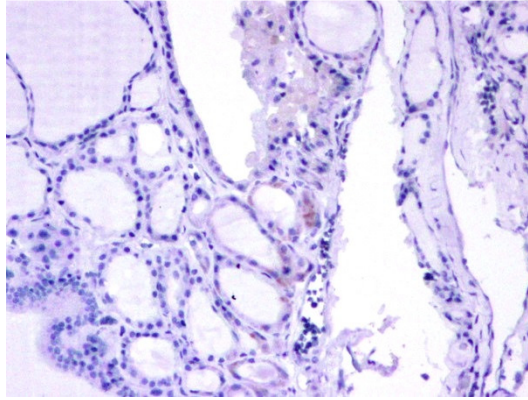
Tablo VIII.NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının tümör ve tümör dışı alanlarındaki HBME-1 ekspresyonları***

TANI	BOYANMA SKORU YÜZDELERİ							
	0	1	2	3	4	5	6	7
NH	%60	-	%23,3	%16,7	-	-	-	-
MPBİDT* T	%28,6	-	-	-	%28,6	-	%42,9	-
MPBİDT* TD	%57,1	-	-	%28,6	-	-	-	%14,3
PMK** KV T	-	-	-	-	%5	-	-	%95
PMK**KVTD	-	-	%10	%20	%25	%30	%5	%10
PMK**FV T	-	-	-	%10	%10	-	%10	%70
PMK**FVTD	-	-	%40	%30	%30	-	-	-
PK** KV T	-	-	-	-	-	-	%17,3	%82,6
PK** KV TD	-	-	%22	%56	%22	-	-	-
PK** FV T	%14,3	-	%14,3	%14,3	-	%57	-	-
PK** FV TD	%57,1	-	%28,6	%14,3	-	-	-	-

NH; Nodüler hiperplazi, MPBİDT; Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör, PK; Papiller karsinom, PMK; Papiller mikrokarsinom, KV; Klasik varyant, FV; Folliküler varyant, T; Tümöral alan, TD; Tümör dışı alan

***Wilcoxon Signed Rank Test, *p>0,05, **p=0,00

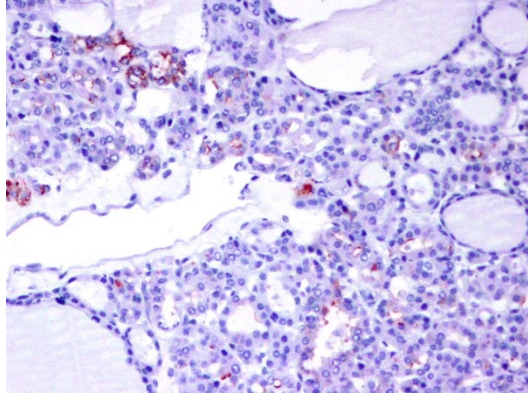
NH olgularının ortalama HBME-1 boyanma skoru $0,80 \pm 0,18$ idi.



Resim 8 : Nodüler hiperplazide skor 2 HBME-1 boyanması (x200)

MPBİDT' lerde HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda $3,71 \pm 1,02$, tümör dışı alanlarda $1,86 \pm 1,01$ idi. MPBİDT' lerde tümör alanları ve

tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



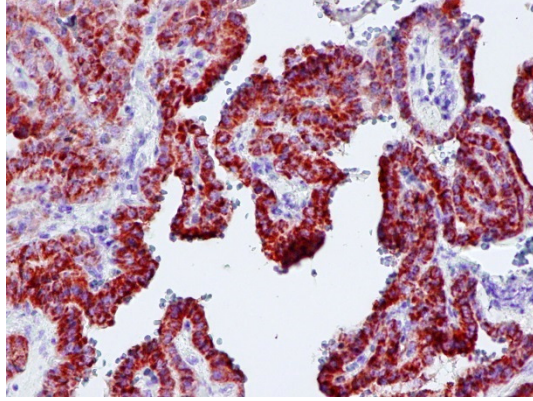
Resim 9 : Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgusunda tümöral alan skor 3 HBME-1 boyanması (x200)

PMK olgularında HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,63\pm0,19$, tümör dışı alanlarda $3,83\pm0,26$ idi (Tablo IX). PMK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PMK klasik varyantta HBME-1 boyanma skoru ortalaması $6,85\pm0,15$, folliküler varyantta HBME-1 boyanma skoru ortalaması $6,20\pm0,47$ idi. PMK klasik ve folliküler varyantları arasında HBME-1 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edilmedi ($p>0,05$).

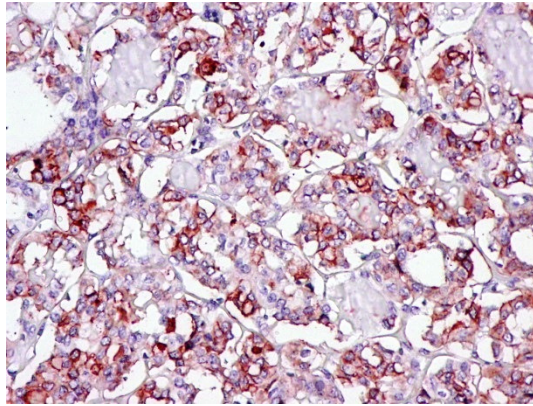
Tablo IX. Tiroid papiller mikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda HBME-1 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda HBME-1 boyanma skoru ortalaması\pmSEM	Tümör dışı alanlarda HBME-1 boyanma skoru ortalaması\pmSEM
6,63 \pm 0,19	3,83 \pm 0,26

$p= 0,00$



Resim 10 : Papiller mikrokarsinom klasik varyantta tümöral alan skor 7 HBME-1 boyanması (x200)



Resim 11 : Papiller mikrokarsinom folliküler varyantta tümöral alan skor 6 HBME-1 boyanması (x200)

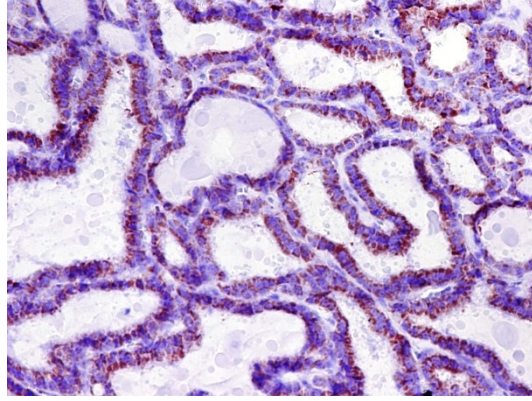
PK olgularında HBME-1 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,07 \pm 0,31$, tümör dışı alanlarda $2,53 \pm 0,22$ idi (Tablo X). PK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PK klasik varyantta HBME-1 boyanma skoru ortalaması $6,83 \pm 0,08$, folliküler varyantta HBME-1 boyanma skoru ortalaması $3,57 \pm 0,75$ idi. PK klasik ve folliküler varyantları arasında

HBME-1 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,00$).

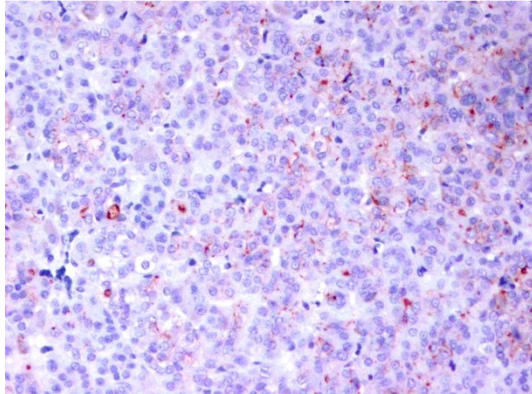
Tablo X. Tiroid papiller karsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda HBME-1 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda HBME-1 boyanma skoru ortalaması \pm SEM	Tümör dışı alanlarda HBME-1 boyanma skoru ortalaması \pm SEM
6,07 \pm 0,31	2,53 \pm 0,22

$p= 0,00$



Resim 12 : Papiller karsinom olgusunda(klasik varyant) tümöral alanda skor 6 HBME-1 boyanması (x200)



Resim 13 : Papiller karsinom olgusunda(foliküler varyant) tümöral alanda skor 5 HBME-1 boyanması (x200)

PK, PMK, MPBİDT olgu grupları HBME-1 boyanma skoru, NH olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PK, PMK olgu grupları HBME-1 boyanma skoru, MPBİDT olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PMK olgu grubu HBME-1 boyanma skoru, PK olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,00).

4.3. Galektin-3: Galektin-3 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde nükleer ve sitoplazmik boyanma izlendi. NH, MPBİDT, PMK, PK olgu gruplarındaki galektin-3 boyanma skorları Tablo XI' da verilmiştir.

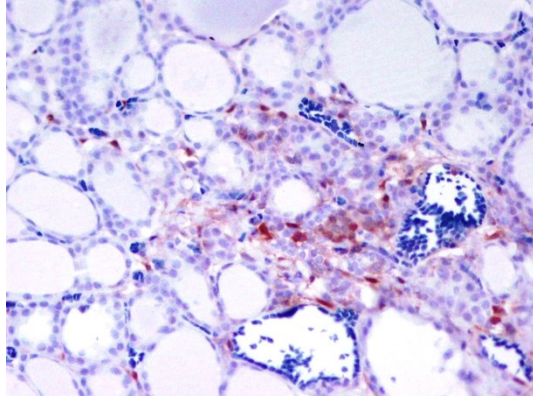
Tablo XI.NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının tümör ve tümör dışı alanlarındaki galektin-3 ekspresyonları***

TANI	BOYANMA SKORU YÜZDELERİ							
	0	1	2	3	4	5	6	7
NH	-	-	%6,7	%40	%40	%10	%3,3	-
MPBİDT* T	-	-	%14,3	%28,55	%28,55	%14,3	-	%14,3
MPBİDT* TD	-	-	%14,3	%14,3	%28,55	%14,3	%28,55	-
PMK** KV T	-	-	%5	-	-	%5	%30	%60
PMK**KVTD	%10	-	%15	%60	%15	-	-	-
PMK** FV T	-	-	-	%20	%20	-	%60	-
PMK**FVTD	%10	-	%30	%40	%10	%10	-	-
PK** KV T	-	-	%4,3	%4,3	-	%13,1	%43,5	%34,8
PK** KVTD	%21,7	-	%39,1	%34,8	%4,4	%4,3	%4,3	-
PK** FV T	%14,3	-	%14,3	%57,1	-	%14,3	-	-
PK** FV TD	-	-	%28,6	%28,6	%14,2	%28,6	-	-

NH; Nodüler hiperplazi, MPBİDT; Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör, PK; Papiller karsinom, PMK; Papiller mikrokarsinom, KV; Klasik varyant, FV; Folliküler varyant, T; Tümör alan, TD; Tümör dışı alan

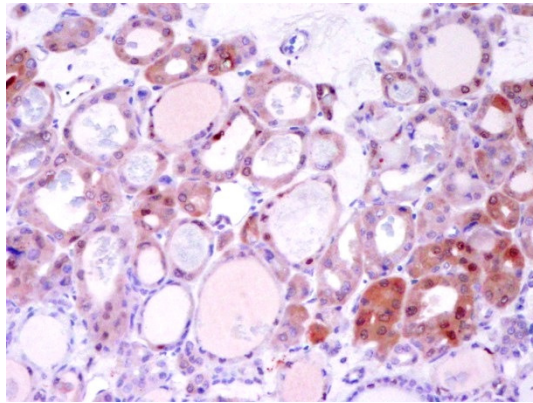
***Wilcoxon Signed Rank Test, *p>0,05, **p=0,00

NH olgularının ortalama galektin-3 boyanma skoru ortalaması 3,63±0,16 idi.



Resim 14 : Nodüler hiperplazide skor 3 galektin-3 boyanması (x200)

MPBİDT' lerde galektin-3 boyanma skoru tümöral alanlarda $4,00 \pm 0,62$, tümör dışı alanlarda $4,29 \pm 0,57$ idi. MPBİDT' lerde, tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).



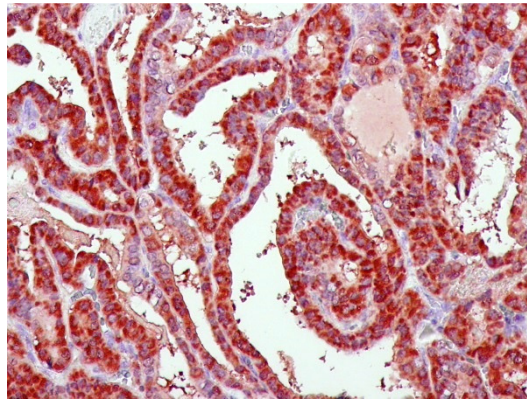
Resim 15 : Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgusunda tümöral alanda skor 4 galektin-3 boyanması (x200)

PMK olgularında galektin-3 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $5,90 \pm 0,25$, tümör dışı alanlarda $2,53 \pm 0,21$ idi (Tablo XII). PMK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin-3 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PMK klasik varyantta galektin-3 boyanma skoru ortalaması $6,35 \pm 0,26$, folliküler varyantta galektin-3 boyanma skoru ortalaması $5,00 \pm 0,42$ idi. PMK klasik ve folliküler varyantları arasında galektin-3 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,002$).

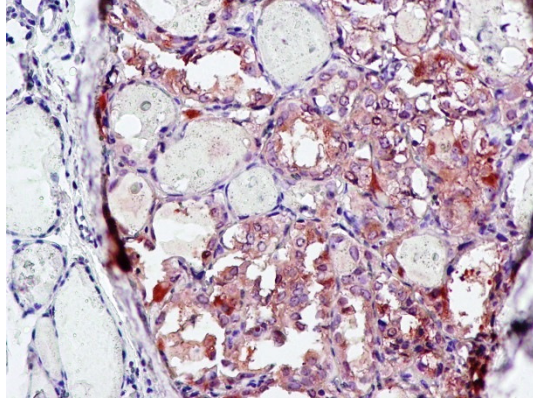
Tablo XII. Tiroid papiller mikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda galektin-3 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda galektin-3 boyanma skoru ortalaması\pmSEM	Tümör dışı alanlarda galektin-3 boyanma skoru ortalaması\pmSEM
5,90 \pm 0,25	2,53 \pm 0,21

$p= 0,00$



Resim 16 : Papiller mikrokarsinom olgusunda (klasik varyant) tümöral alanda skor 7 galektin-3 boyanması (x200)



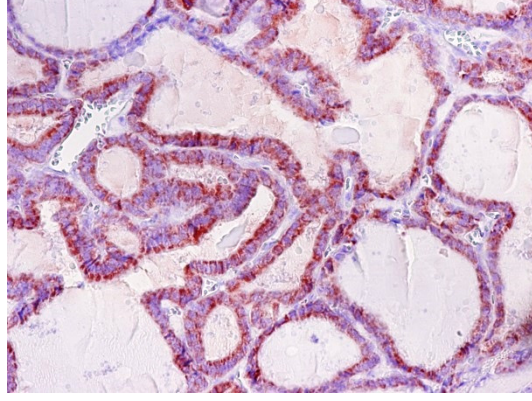
Resim 17 : Papiller mikrokarsinom olgusunda (folliküler varyant) tümöral alanda skor 6 galektin-3 boyanması (x200)

PK olgularında galektin-3 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $5,23 \pm 0,32$, tümör dışı alanlarda $2,33 \pm 0,25$ idi (Tablo XIII). Tiroid PK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında galektin-3 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PK klasik varyantta galektin-3 boyanma skoru ortalaması $5,91 \pm 0,27$, folliküler varyantta galektin-3 boyanma skoru ortalaması $3,00 \pm 0,38$ idi. PK klasik ve folliküler varyantları arasında galektin-3 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,00$).

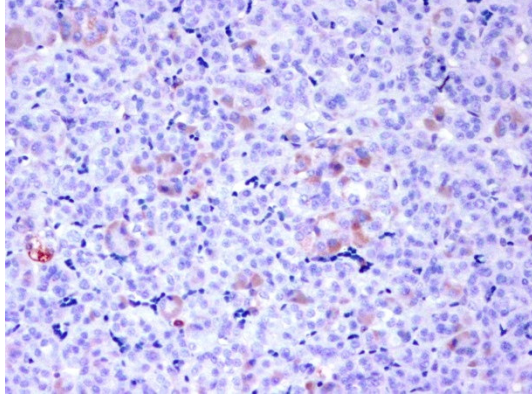
Tablo XIII. Tiroid papiller karsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda galektin-3 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda galektin-3 boyanma skoru ortalaması \pm SEM	Tümör dışı alanlarda galektin-3 boyanma skoru ortalaması \pm SEM
5,23 \pm 0,32	2,33 \pm 0,25

$p= 0,00$



Resim 18 : Papiller karsinom olgusunda(klasik varyant) tümöral alanda skor 6 galektin boyanması (x200)



Resim 19 : Papiller karsinom olgusunda (folliküler varyant) tümöral alanda skor 3 galektin-3 boyanması (x200)

PK ve PMK olgu grupları galektin-3 boyanma skoru NH olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PMK olgu grubu galektin-3 boyanma skoru MPBİDT olgu grubu boyanma skorundan yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,00$).

4.4. COX-2: COX-2 ile normal tiroid epitel hücreleri ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi. NH, MPBİDT, PMK, PK olgu gruplarındaki galektin-3 boyanma skorları Tablo XIV' da verilmiştir.

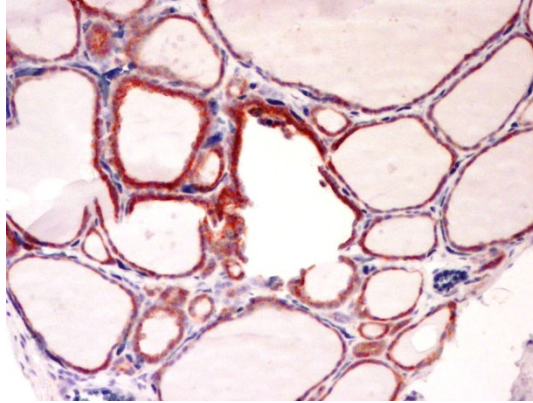
Tablo XIV. NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının tümör ve tümör dışı alanlarındaki COX-2 ekspresyonları***

TANI	BOYANMA SKORU YÜZDELERİ							
	0	1	2	3	4	5	6	7
NH	-	-	-	-	%3,3	-	%16,7	%80
MPBİDT* T	-	-	-	-	-	%28,6	%14,3	%57,1
MPBİDT* TD	-	-	-	-	%42,8	%28,6	-	%100
PMK KV** T	-	-	-	-	-	-	%5	%95
PMK KV** TD	-	-	-	-	-	-	%5	%95
PMK FV** T	-	-	-	-	-	-	%20	%80
PMK FV** TD	-	-	-	-	-	-	%60	%40
PK KV*** T	-	-	-	-	-	%8,6	%34,8	%56,6
PK KV***TD	-	-	%13,1	%4,4	%8,7	%13,1	%17,4	%43,5
PK FV*** T	-	-	-	-	%14,3	-	%28,6	%71,4
PK FV*** TD	-	-	-	-	-	-	-	%100

NH; Nodüler hiperplazi, MPBİDT; Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör, PK; Papiller karsinom, PMK; Papiller mikrokarsinom, KV; Klasik varyant, FV; Folliküler varyant, T; Tümöral alan, TD; Tümör dışı alan

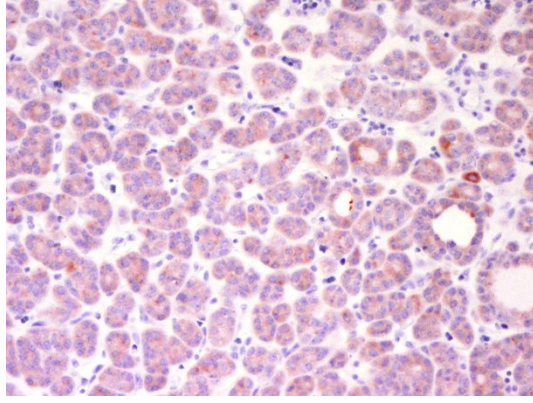
***Wilcoxon Signed Rank Test, *p>0,05, **p>0,05, ***p=0,02

NH olgularının COX-2 boyanma skoru ortalaması $6,73 \pm 0,12$ idi.



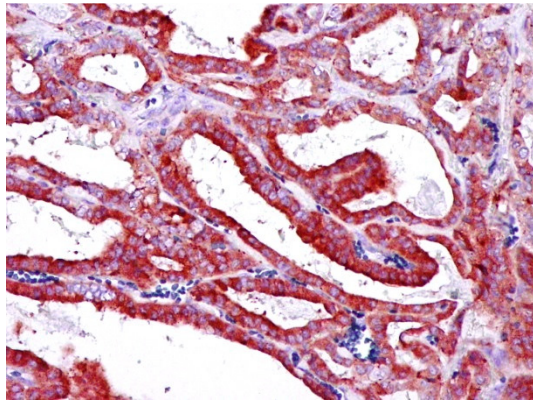
Resim 20 : Nodüler hiperplazide skor 7 COX-2 boyanması (x200)

MPBİDT' lerde COX-2 boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda $6,29 \pm 0,36$, tümör dışı alanlarda $7,00 \pm 0,00$ idi. MPBİDT' lerde, tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

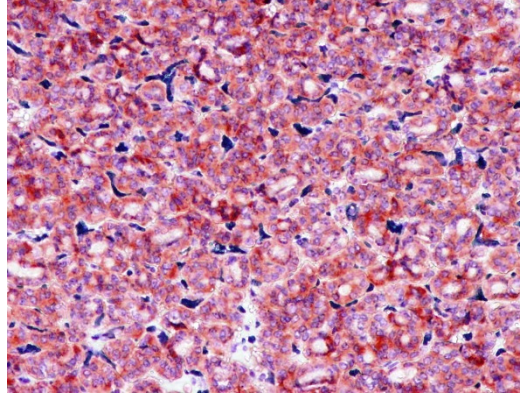


Resim 21 : Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgusunda tümöral alanda skor 6 COX-2 boyanması (x200)

PMK olgularında COX-2 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,90 \pm 0,06$, tümör dışı alanlarda $6,77 \pm 0,08$ idi. PMK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). PMK klasik varyantta COX-2 boyanma skoru ortalaması $6,95 \pm 0,50$, folliküler varyantta COX-2 boyanma skoru ortalaması $6,80 \pm 0,13$ idi. PMK klasik ve folliküler varyantları arasında COX-2 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edilmedi ($p > 0,05$).



Resim 22 : Papiller mikrokarsinom olgusunda (klasik varyant) tümöral alanda skor 7 COX-2 boyanması (x200)



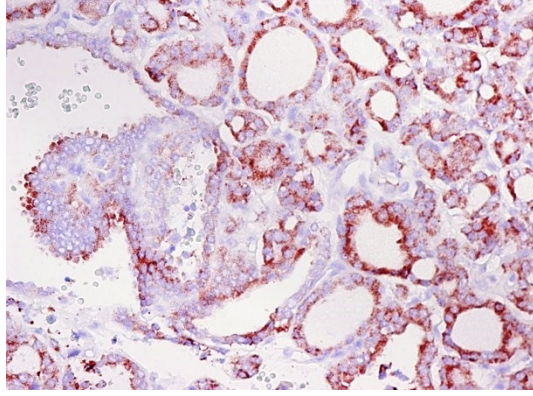
Resim 23: Papiller mikrokarsinom olgusunda(foliküler varyant) tümöral alanda skor 7 COX-2boyanması (x200)

PK olgularında COX-2 boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $6,60 \pm 0,11$, tümör dışı alanlarda $5,83 \pm 0,31$ idi(Tablo XV). PK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında COX-2 ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,02$). PK klasik varyantta COX-2 boyanma skoru ortalaması $6,48 \pm 0,13$, foliküler varyantta COX-2 boyanma skoru ortalaması $7,00 \pm 0,00$ idi. PK klasik ve foliküler varyantları arasında COX-2 boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,04$).

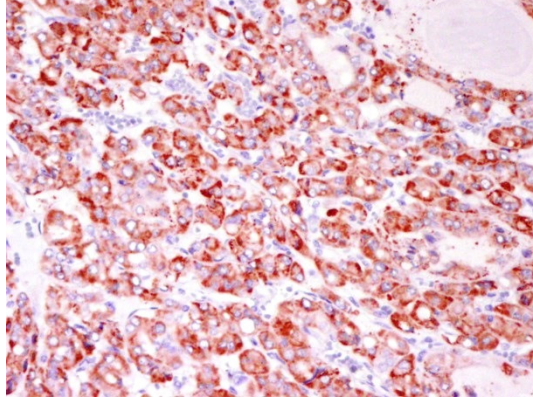
Tablo XV.Tiroid papiller karsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda COX-2 boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda COX-2 boyanma skoru ortalaması\pmSEM	Tümör dışı alanlarda COX-2 boyanma skoru ortalaması\pmSEM
6,60 \pm 0,11	5,83 \pm 0,31

$p=0,02$



Resim 24 : Papiller karsinom olgusunda (klasik varyant) tümöral alanda skor 6
COX-2 boyanması (x200)



Resim 25 : Papiller karsinom olgusunda (folliküler varyant)tümöral alandaskor 7
COX-2 boyanması (x200)

NH, MPBİDT, PMK, PK olgu grupları arasında COX-2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

VEGF: VEGF ile normal tiroid epitel hücrelerinde ve tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi. NH, MPBİDT, PMK, PK olgu gruplarındaki VEGF boyanma skorları Tablo XVI' da verilmiştir.

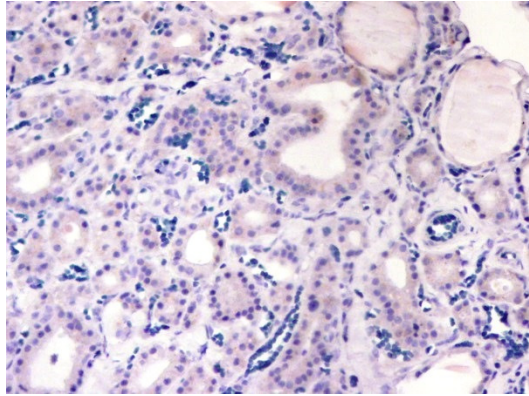
Tablo XVI. NH, MPBİDT, PMK ve PK olgu gruplarının tümör ve tümör dışı alanlarındaki VEGF ekspresyonları****

TANI	BOYANMA SKORU YÜZDELERİ							
	0	1	2	3	4	5	6	7
NH	%60	-	%23,3	%16,7	-	-	-	-
MPBİDT* T	%71,4	-	%28,6	-	-	-	-	-
MPBİDT* TD	%85,7	-	-	-	-	-	-	%14,3
PMK**KV T	-	-	%20	%5	%15	%5	%40	%15
PMK**KVTD	-	-	%50	%40	%5	%5	-	-
PMK**FV T	-	-	%60	%20	%10	%10	-	-
PMK**FVTD	-	-	%20	%30	%20	%20	%10	-
PK*** KV T	-	-	%8,7	%4,4	-	%13	%8,7	%65,2
PK***KV TD	-	-	%34,7	%47,8	%4,4	%8,7	%4,4	-
PK*** FV T	%43	-	%57	-	-	-	-	-
PK*** FV TD	%57	-	%43	-	-	-	-	-

NH; Nodüler hiperplazi, MPBİDT; Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör, PK; Papiller karsinom, PMK; Papiller mikrokarsinom, KV; Klasik varyant, FV; Folliküler varyant, T; Tümöral alan, TD; Tümör dışı alan

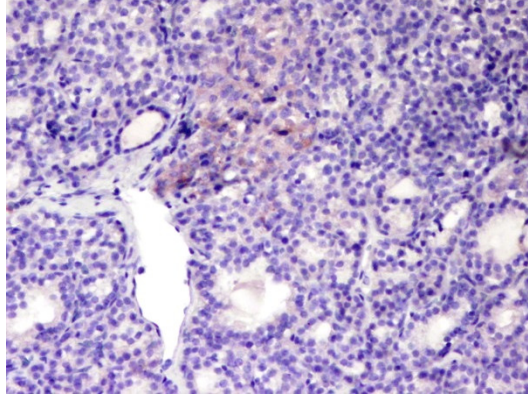
****Wilcoxon Signed Rank Test, *p>0,05, **p=0,01, ***p=0,00

NH olgularının VEGF boyanma skor ortalaması $1,03 \pm 0,23$ idi.



Resim 26 : Nodüler hiperplazide skor 2 VEGF boyanması (x200)

MPBİDT' lerde VEGF boyanma skoru ortalaması tümöral alanlarda $0,57 \pm 0,37$, tümör dışı alanlarda $1,00 \pm 1,00$ idi. MPBİDT' lerde tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).



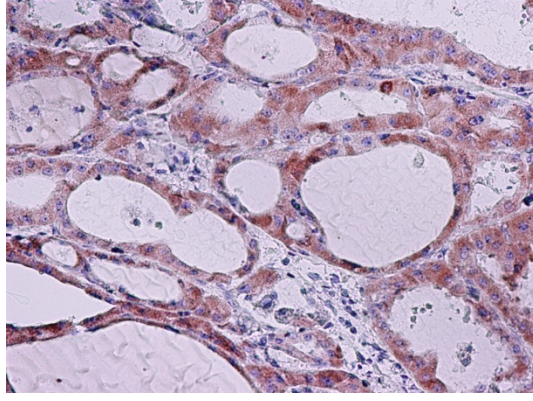
Resim 27 : Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgusunda tümöral alanda skor 2 VEGF boyanması (x200)

PMK olgularında VEGF boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $4,13 \pm 0,35$, tümör dışı alanlarda $3,00 \pm 0,20$ idi (Tablo XVII). PMK' larında tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,01$). PMK klasik varyantta VEGF boyanma skoru ortalaması $4,85 \pm 0,41$, folliküler varyantta VEGF boyanma skoru ortalaması $2,70 \pm 0,34$ idi. PMK klasik ve folliküler varyantları arasında VEGF boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi ($p=0,04$).

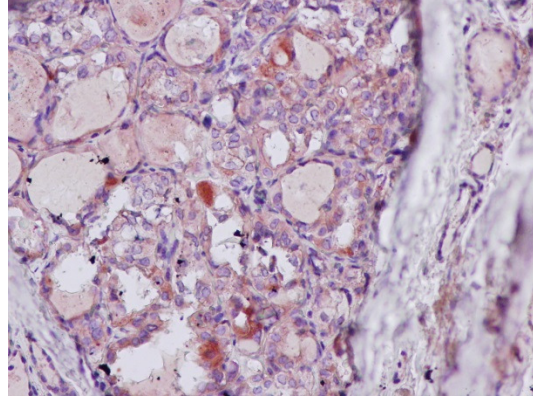
Tablo XVII. Tiroid papiller mikrokarsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda VEGF boyanma skoru ortalaması \pm SEM	Tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skoru ortalaması \pm SEM
4,13 \pm 0,35	3,00 \pm 0,20

$p= 0,01$



Resim 28: Papiller mikrokarsinom olgusunda(klasik varyant) tümöral alanda skor 6 VEGF boyanması (x200)



Resim 29 : Papiller mikrokarsinom olgusunda(foliküler varyant) tümöral alanda skor 5 VEGF boyanması (x200)

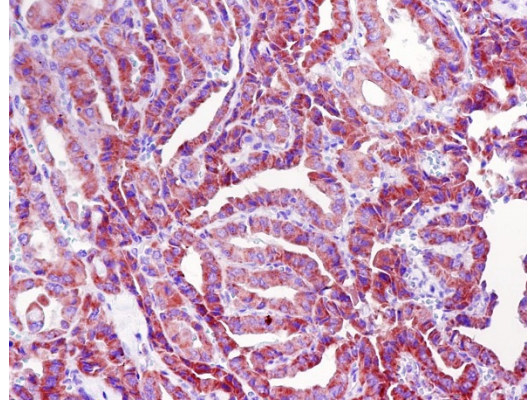
PK olgularında VEGF boyanma skoru ortalaması tümör alanlarında $4,90 \pm 0,47$, tümör dışı alanlarda $2,50 \pm 0,26$ idi (Tablo XVIII) . PK' larda tümör alanları ve tümör dışı alanlar arasında VEGF ile boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,00$). PK klasik varyantta VEGF boyanma skoru ortalaması $6,04 \pm 0,34$, folliküler varyantta VEGF boyanma skoru ortalaması $1,14 \pm 0,40$ idi. PK klasik ve folliküler varyantları arasında VEGF

boyanma skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı boyanma farkı tespit edildi (p=0,00).

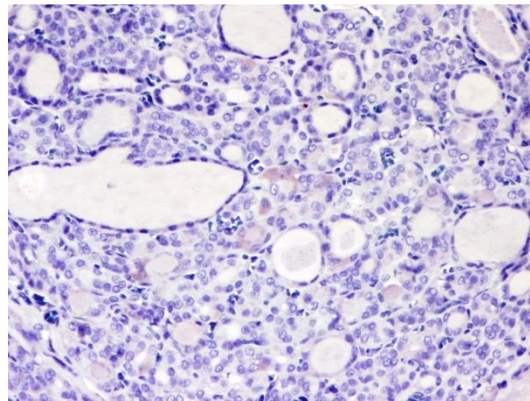
Tablo XVIII.Tiroid papiller karsinom olgularında tümör ve tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skorları ortalamaları

Tümöral alanlarda VEGF boyanma skoru ortalaması±SEM	Tümör dışı alanlarda VEGF boyanma skoru ortalaması±SEM
4,90±0,47	2,50±0,26

p= 0,00



Resim 30 : Papiller karsinom olgusunda (klasik varyant) tümöral alanda skor 7 VEGF boyanması (x200)



Resim 31 : Papiller karsinom olgusunda (folliküler varyant) tümöral alanda skor 2 VEGF boyanması (x200)

PK ve PMK olgu grupları VEGF boyanma skorları NH ve MPBİDT olgu gruplarından yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,00$).

V-TARTIŞMA

Tiroid karsinomları en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. ABD’inde tüm kanserlerin %1’ini oluşturmaktadır (66). Papiller tiroid karsinomu en sık görülen tiroid kanseridir, ikinci sıklıkta ise folliküler karsinom gelmektedir (10,29). Son zamanlarda papiller tiroid kanseri insidansında belirgin bir artış meydana gelmiştir. Gerek benign gerekse malign epitelyal tümörlerin histolojik tiplerinde benzer morfolojik özelliklerin varlığı ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patoloğlar arasında tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır (102,103,104).7 italyan patoloğu tarafından yapılan 200 tiroid tümörlük bir derlemede de papiller ve anaplastik tiroid karsinomları üzerinde tanı uyuşması iyi derecede, medüller tiroid karsinomu için orta derecede, folliküler tiroid karsinomu için ise az olarak görüldü. 5 deneyimli Fransız patoloğun 41 vaka üzerinde folliküler karsinomlu yaptıkları derlemede de 5 patoloğun malignensi üzerindeki fikir uyumu %5, iki patolog arasındaki fikir uyumu ise %56 olarak belirlenmiştir. İyi tanımlanmış kriterlere rağmen patoloğlar arası tanı uyumunun kötü olduğunu söyleyebiliriz. Bu konuda ek tanısal markırlara gereksinim vardır (66,67).

Günümüzde patolojik incelemelerde tiroid tümörlerinin tanısında altın standart halen rutin H&E incelemedir. Çok sayıda araştırmacı özellikle benign-malign ayrımının yapılmasında, rutin H&E kesitlerin incelenmesi dışında tanıya yardımcı yöntemler arayışına gitmektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda differansiye tiroid tümörlerinin ayırıcı tanısı için özellikle üç immunohistokimyasal belirteç ön plana çıkmaktadır. Sık olarak kullanılan bu belirteçler CK-19, HBME-1 ve galektin-3’tür.COX-2 ve VEGF’nin de tiroid PK’larında, benign tiroid spesmenlerine göre daha fazla eksprese edildiği, tanı zorluğu olan PK’larda faydalı immunohistokimyasal belirteçler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(91,92,101,105,106).

Bizim çalışmamızda NH, MPBİDT, PMK, PK’ larda bu beş markırın tümör ve tümör dışı alanlardaki ekspresyonunu inceledik. PMK ve PK olgu gruplarının klasik ve folliküler varyantları arasında boyanma farkının olup

olmadığını değerlendirdik. Bu markırlarla immunohistokimyasal incelemenin tanıya katkısını araştırdık.

Karsinom olgularımızın cinsiyet yönünden incelendiğinde 53' ünün kadın, 14' ünün erkek olduğu. (K/E: 2:1 ya da 4:1) veliteratür bilgileriyle uyumlu olarak kadın vakaların erkeklere oranla fazla olduğu gözlendi(21).Karsinom olgularımızın %68' inin ilk tanı aldığı yaş 40 ve üzeridir ve literatür bilgileriyle uyumludur (13).

PK' un tanısı, bu tümörün nükleer özelliklerinin görülmesi ile konur ancak bu özelliklerin tanımlanması bazen zor olabilir (70). Mai ve ark' nın PK tanısı açısından problem yaratan olgularda yaptıkları bir çalışmada, papiller tiroid karsinomu tanısı koymak için yeterli olmayan ancak histopatolojik incelemede papiller tiroidkarsinomu açısından şüphe uyandıran nükleer bulgular 'papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellik' olarak tanımlanmıştır. Çalışmada bahsedilen papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellikler, belirgin nükleer membranları olan iri nükleusların tümörün bazı alanlarına saçılmış olması, neoplastik hücrelerin üçte birinden azında nükleer çentiklerin ya da psödoinklüzyonların bulunması veya zor seçilen nükleer çentikler ve nadir nükleer inklüzyonların görülmesidir (107). Olgularımız arasında papiller nükleer değişikliklerin şüpheli olduğu nodüllere MPBİDT tanısı verilmiştir (13).

PK' larda CK' lerin diferansiyel ekspresyonları ile ilgili ilk çalışmalardan birinde CK-19'un nükleer özelliklerinin diffüz olmadığı olgularda PK' u FA, FK ve benign hiperplastik nodüllerden ayırmada ki yararından, özellikle de normal tiroid dokusunda negatif olduğundan bahsedilmiştir (108). CK-19'un folliküler ve papiller tiroid kanserlerinde %96.8, benign tiroid hastalıklarında ise %4,5 oranında pozitiflik gösterdiği bu nedenle malign ve benign tiroid hastalıklarını ayırmada anlamlı bir markır olduğu 62 olguluk bir başka seride gösterilmiştir (109). Miettinen ve ark tarafından 200 neoplastik ve nonneoplastik tiroid lezyonunda yapılan araştırmada CK-19 ile tüm papiller karsinom olgularında histolojik görünümünden bağımsız olarak diffüz ve kuvvetli pozitiflik, guatr

olgularında yalnızca fokal pozitiflik, papiller hiperplazilerde ise sporadik pozitiflik izlenmiştir. Folliküler karsinom olgularının ise yarısında CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik saptandığından CK-19'un folliküler ve papiller karsinomları ayırmada güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu araştırmada kronik tiroiditlerde nodülguatrlardan daha yaygın CK-19 pozitifliği izlenmiştir. Sonuçta CK-19'un papiller karsinomlar ile papiller hiperplazileri ayırmada yararlı olduğu kanısına varmışlardır (110). Matos ve ark. 66 makalede geçen 5168 hastanında edilmiş bir metaanaliz yapmışlardır. Tiroid nodüllerindeki CK-19 ekspresyonunun genel olarak PK' da yoğun ve diffüz, FA ve FK' da heterojen dağılımlı, diğer benign lezyonlarda ise az veya hiç ekspresyon olmadığı belirlenmiştir. Bu metaanaliz üzerinde çalışılan 3 immün markırın (CK-19, galektin-3, HBME-1) malign-benign tiroid lezyonlarının preoperatif ve postoperatif ayırımı yapmada immunohistokimyasal ve immunositokimyasal olarak %90 oranında doğruluk gösterdiği, tanısal doğruluğu arttırabilmek için diğer moleküler markırlar için de araştırma yapmanın gerektiği, çünkü hala yanlış negatif ve yanlış pozitif test sonuçlarının devam ettiği sonucuna varılmıştır (111). Gong ve ark. 50 hastalık bir seride (38 PK, 12 benign tiroid hastalığı) CK-19 ile PK vakalarının %100' ünde, papiller tiroid hiperplazilerinin %9,1' inde boyanma tespit etmişlerdir (100). Beesley ve ark. çalışmalarında PK' ların %92'sinde diffüz ve kuvvetli boyanmazlarken diğer tiroid karsinom ve benign lezyonlarının büyük bir kısmında CK-19 ekspresyonunun olmadığını veya daha zayıf eksprese edildiğini tespit etmişlerdir(66). Khurana ve ark. tiroid aspirasyon hücre blok materyallerinde yaptıkları çalışmada PK vakalarının %95'inde CK-19 ile kuvvetli ve yaygın (3+) ekspresyon saptamışlardır(112). Guyetant ve ark.'nın çalışmasında papiller karsinom klasik varyant olgularında %100, papiller karsinomun diğer varyantlarında ise %63 oranında CK-19 ile pozitif reaksiyon tespit etmelerine karşın diğer tiroid karsinom ve adenom vakalarında CK-19 ekspresyonunun genellikle daha düşük oranda ve zayıf olduğu belirtilmektedir (113). Polat, PK olgularının %97'sinde CK-19' un (2+) ila (3+) yaygınlığında eksprese edildiğini saptarken, diğer tiroid karsinom ve adenom olgularında genellikle CK-19 ekspresyonunun olmadığını veya fokal ve zayıf eksprese edildiğini izlemiştir (114). Scognamiglio ve ark. kullandıkları dört markırdan (HBME-1, galektin-3,

CK-19 ve CITED-1) CK-19' un PK için en sensitifi olduğunu, PK' ların çoğunda diffüz ve güçlü eksprese edildiğini ve FA' a göre PK' da daha yüksek CK-19 ekspresyonunun olduğunu tespit etmişlerdir (115). Nasr ve ark. çalışmalarında HBME-1 ve CK-19 kombinasyonunun PK tanısı için daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında benign lezyonların benign % 68'inde zayıf ve diffüz CK-19 ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. PK tanısında CK-19' un tek başına kullanılamayacağını ancak güçlü ve diffüz CK-19 ekspresyonunun PK' u desteklediğini ve özellikle papiller hiperplazilerden ayrılmasında daha çok yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. PK' un ayrılmasında daha çok yardımcı olabileceğini söylemişlerdir (116). Seçkin ve ark. CK-19 boyanmasının PK' ların çoğunda güçlü ve diffüz olduğunu saptamışlardır. Klasik ve folliküler varyantlar arasında CK-19 ekspresyonu açısından farklılık izlenmemiştir. PMK olgularının tamamı CK-19 ile pozitif boyanmıştır. PK olgularının %73,9' unda PMK olgularının %65' inde CK-19 ekspresyonunun güçlü olduğu belirlenmiştir. PK ve PMK olguları arasında CK-19 ekspresyonu açısından farklılık saptanmamıştır. CK-19 ile fokal boyanmanın benign lezyonlarda da bulunabileceğini fakat diffüz pozitivitenin PK' lar için karakteristik olduğunu, negatif sonucun ise PK' un dışlanmasında yardımcı olabileceğini ifade etmişlerdir (117).

Buna karşılık bazı çalışmalarda CK-19'un benign lezyonlar ile normal tiroid dokularında da yüksek ekspresyon gösterdiği ve bu antikorun PK ayırımında kullanılamayacağı bildirilmektedir. Sahoo ve ark. ları PK' ların tümünde alt tipten bağımsız olarak diffüz ve kuvvetli CK-19 boyanması saptamışlar, bununla birlikte tüm FA' larda da CK-19 pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Bu vakaların %75' inde kistik follikülleri döşeyen basık hücrelere sınırlı sadece (1+) boyanma gösterirken, % 25' inde daha şiddetli CK-19 reaktivitesi izlenmiştir. Bu bulgularla CK-19 reaktivitesinin kısmen güçlü bile olsa tek başına PK tanısı için yeterli olmadığını, ancak PK şüphesini arttırdığını, bu lezyonların PK' un nükleer ve diğer özellikleri açısından dikkatlice incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (118).

Sonuçta yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu PK'larda CK-19 ekspresyonunun diğer tiroid lezyonlarına oranla daha fazla olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızdaki CK-19 ekspresyonunun NH, MPBİDT, PMK, PK olgularındaki dağılımları Tablo V' de verilmiştir.

PMK ve PK vaka gruplarında hem klasik hem de folliküler varyantta tümöral alanların CK-19 ekspresyon oranları, tümör dışı alanların CK-19 ekspresyon oranlarına göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PMK ve PK klasik varyant vaka grubunda CK-19 ekspresyonu, folliküler varyanta göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tiroid lezyonlarında CK-19 ekspresyonuna ilişkin bulgularımız literatür bilgileri ile uyumludur. NH' de zayıf boyanma izlenebilmektedir ancak PMK ve PK vaka gruplarında CK-19 ekspresyonu skoru NH vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). PMK ve PK gruplarında ise benzer şekilde boyanma izlenmiştir. Bu bulgu Seçkin ve ark.' larının bulgusuyla uyumludur. PMK ve PK olgularında tümöral alanlarda tümör dışı alanlara göre daha yüksek CK-19 ekspresyonu saptanmıştır. Klasik varyant grubunda folliküler varyanta göre daha yüksek boyanma saptanmıştır. Bulgularımız Nasr ve ark. ları ile Seçkin ve ark. larının saptamış olduğu güçlü ve diffüz CK-19 ekspresyonunun PK lehine olduğu bulgusunu desteklemektedir (116,117). Güçlü ve diffüz CK-19 ekspresyonu özellikle konvansiyonel tipte PK' un papiller hiperplaziden ayırımında kullanılabilir.

Çalışmamızda 7 adet MPBİDT vakası dahil edilmiştir. MPBİDT olgularında tümöral alanlarla tümör dışı alanlar arasında CK-19 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MPBİDT vaka grubunda CK-19 ekspresyonu skoru NH vaka grubuna göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Scognamiglio ve ark.'

ları papiller tiroid karsinomu şüphesi olan enkapsüle lezyonların PK' lara göre daha heterojen ve pozitif hücrelerin yüzdesi daha az olacak şekilde boyandığını tespit etmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda CK19 ekspresyonları PK ve PMK olgularında, MPBİDT olgularından daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

HBME-1 ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında (115,115,116,121) HBME-1 ekspresyonunun PK' un tanısında faydalı olduğu, bazı çalışmalarda (66) ise genel olarak tiroid neoplazilerinin benign ve malign gruplarını ayırmada önemli olduğunu söylemişlerdir. Matos ve ark.' ları çalışmalarında PK' ların %94' ünde, FK' ların %63' ünde (119), Miettinen ve ark ise PK' larının %40'ında HBME-1 ekspresyonu saptamışlardır(120). Diğer yandan her iki çalışmada da diğer tiroid neoplazilerinde HBME-1 ile daha düşük oranda ve fokal yaygınlıkta pozitiflik izlenmiştir. Mase ve ark. PK olgularının %72' sinde, FK olgularının %92' sinde HBME-1 ile (3+) ila (4+) yaygınlıkta pozitif boyanma izlerken, FA ve NH olgularının %13'ünde (3+) ila (4+) yaygınlıkta pozitif boyanma izlediklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada detaylı histopatolojik inceleme sonucunda 62 FA tanısı almış vakanın 19' unda maligniteyi destekleyen histopatolojik bulgular tespit edilmesi nedeniyle 13' üne FK, 6' sına PK tanısı konmuş ve bu vakalarda HBME-1'in kuvvetli ve diffüz eksprese edildiği tespit edilmiştir (72). Nasr ve ark.' ları çalışmalarında HBME-1' in 51 PK vakasının hepsini ve benign tiroidlerin 4/57' sini boyadığını tespit etmişler ve HBME-1' in en sensitif ve spesifik markır olma özelliğini taşıdığını belirtmişlerdir.HBME-1'in pozitif sayılması için bazolateral membran boyanması görülmesinin gerektiğini söylemişler ve bu kriteriniyi bir şekilde uygulandığında pozitif HBME-1 boyanmasının PK için çok yüksek derecede spesifik olduğunu, HBME-1 ve CK-19 kombine kullanıldığında ise yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (116). Matos ve ark.' ları 66 makalede geçen 5168 hastanında dahil edildiği metaanalizlerinde immunohistokimyasal teknikler için malign tiroidlezyonlarında HBME-1' in %77 sensitivite, %88 spesifite gösterdiğini tespit etmişler ve HBME-1' in folliküler orijinli bir tiroid markırı olarak malign lezyonlara benign lezyonlara göre daha yüksek affinite göstermesi açısından

önemli olduğunu belirtmişlerdir. Üzerinde çalışılan 3 immün markırın (CK-19, galektin-3, HBME-1) malign-benign tiroid lezyonlarının preoperatif ve postoperatif ayrımını yapmada immunohistokimyasal ve immunositokimyasal olarak %90 oranında doğruluk gösterdiği, tanısal doğruluğu arttırabilmek için diğer moleküler markırlar için de araştırma yapmanın gerektiği, çünkü hala yanlış negatif ve yanlış pozitif test sonuçlarının devam ettiği sonucuna varmışlardır (112).Nga ve ark.' ları takip eden histolojileri de bulunan 22 ince iğne aspirasyon biyopsisinden hazırlanmış hücre blokları kesitlerinde ve 102 histolojik vakanın kesitlerinde (46 benign, 56 malign) HBME-1, CK-19 boyalarını değerlendirmişler ve bu kombinasyonun PK' da diagnostik olmadığını, fakat şüpheli özelliklere sahip vakalarda faydalı olabileceğini tespit etmişler ve bu şüpheli vakalarda özellikle kullanılmasını önermişlerdir. HBME-1' in PK' da luminal boyanmasının üzerinde durmuşlar ve bu paterne dikkat edilmesinin kritik öneme sahip olduğunu belirtmişlerdir (121).Polat, PK olgularının %84' ünde genellikle yaygın pozitif reaksiyon, diğer karsinom olgularında ise nadir(%7,9) , fokal-zayıf olarak HBME-1 ekspresyonu tespit etmiştir. HBME-1' in PK' u diğer tiroid karsinomlarından ayırmada oldukça güvenilir bir belirleyici olduğunu saptamıştır. (114).Scognamiglio ve ark.' ları HBME-1, galektin-3 ve CK-19 arasındaHBME-1' in PK için en spesifik olduğunu, PK' ların çoğunda diffüz membranöz eksprese edildiğini ve FA' a göre PK' da daha yüksek HBME-1 ekspresyonunun olduğunu tespit etmişlerdir (116).

Çalışmamızdaki HBME-1 ekspresyonunun NH, MPBİDT, PMK, PK olgularındaki dağılımları Tablo VIII' de verilmiştir.

PMK ve PK vaka gruplarında hem klasik hem de folliküler varyantta tümöral alanların HBME-1 ekspresyon oranları, tümör dışı alanların HBME-1 ekspresyon oranlarına göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PMKklasik varyant vaka grubundaHBME-1 ekspresyonu, folliküler varyanta göre daha yüksektir,ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PK klasik varyant vaka grubundaHBME-1 ekspresyonu,

folliküler varyanta göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tiroid lezyonlarında HBME-1 ekspresyonuna ilişkin bulgularımız literatürbilgileri ile uyumludur. NH' de zayıf boyanma izlenebilmektedir ancak PMK ve PK' larda HBME-1 ekspresyon skoru NH olgu grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bulgularımız Nasr ve ark.' larının saptamış olduğu yaygın membranöz HBME-1 ekspresyonunun PK lehine olduğu bulgusunu desteklemektedir (116).

PMK olgu grubu HBME-1 ekspresyon skoru, PK olgu grubuna göre daha yüksektir. Zhu ve ark.' ları ise PK' un alt grupları arasında HBME-1 ekspresyonları açısından farklılık tespit etmemişlerdir (122)

PK klasik varyant grubunda folliküler varyanta göre daha yüksek boyanma saptanmıştır. Cheung ve ark.' ları çalışmalarında PK klasik varyantta %70 (38/54), folliküler varyantta % 45 (38/84) oranında HBME-1 boyanması tespit etmiştir (123). Sonuçları bizim bulgularımız ile benzerdir. Bu durum papiller formasyon oluşturan PK' ların daha yüksek oranda HBME-1 eksprese ettiğini göstermektedir. Güçlü ve diffüz HBME-1 ekspresyonu özellikle klasik tipte PK' un papiller hiperplaziden ayırılabilir. Torrerosa ve ark.' ları ise PK' un hem klasik hem de folliküler varyantında güçlü ve diffüz HBME-1 ekspresyonu saptamışlardır (124).

MPBİDT olgularında tümöral alanlarla tümör dışı alanlar arasında HBME-1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MPBİDT vaka grubu HBME-1 ekspresyonu skoru NH vaka grubuna göre daha yüksek, PK ve PMK vaka gruplarına göre daha düşüktür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$). Scognamiglio ve ark.' ları papiller tiroid karsinomu şüphesi olan enkapsüle lezyonların PK' lara göre daha heterojen ve pozitif hücrelerin yüzdesi daha az olacak şekilde boyandığını tespit etmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda da MPBİDT' ler NH vakalarına göre daha fazla, PK ve PMK vakalarına göre daha az oranda boyanmıştır.

Galektin-3 ile ilgili Beesley ve ark.' ları, (66), Martins ve ark.' ları, (125), Teng ve ark.' ları (126), Gasbarri ve ark.' larının çalışmalarında (127) karsinom olgularında %80-100 oranında ekspresyon saptanmıştır. Buna karşılık benign olgularda galektin-3 ekspresyonunun olmadığını veya fokal ve az oranda bulunduğunu belirtmektedirler. Matos ve ark.' ları 2012 yılında yayınlanan 66 makalede geçen 5168 hastanında dahil edildiği metaanalizlerinde immunohistokimyasal teknikler için malign tiroid lezyonlarında galektin' in %82 oranında sensitivite, %81 oranında spesifite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Galektinlerin özellikle de galektin-3' ün iyi diferansiye tiroid kanseri patogenezinde rol oynayabileceğini ve bundan dolayı bu markırın tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında en sık kullanılan markırlardan biri olduğunu belirtmişlerdir. Üzerinde çalışılan 3 immunohistokimyasal markırın (CK-19, galektin-3, HBME-1) malign-benign tiroid lezyonlarının preoperatif ve postoperatif ayırımını yapmada immunohistokimyasal ve immunositokimyasal olarak %90 oranında doğruluk gösterdiği, tanısal doğruluğu arttırabilmek için, diğer moleküler markırlarla ilgili araştırma yapılması gerektiği, çünkü hala yanlış negatif ve yanlış pozitif test sonuçlarının devam ettiği sonucuna varmışlardır (111). Seçkin ve ark.' ları Galektin-3' ün diğer markırlarla birlikte tiroid karsinomları tanısında yararlı bir markır olduğunu tespit etmişlerdir. PK' larda PMK' lara göre galektin-3 ekspresyonunu anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Tümör boyutu arttıkça galektin-3 ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir (117). Polat galektin-3 ekspresyonu gösteren 56 vakanın 34' ünü (%82,9) PK' un oluşturduğunu ve bunların da 21' inin (%82,3) boyanma yaygınlığı açısından diffüz (+3), boyanma şiddeti açısından da orta ve kuvvetli şiddette boyanma gösterdiğini, galektin-3' ün PK' da diğer karsinom tiplerine ve adenom vakalarına kıyasla oldukça anlamlı ve yüksek oranda eksprese edildiğini tespit etmiştir (115). Scognamiglio ve ark.' ları HBME-1, galektin-3, CK-19 ve CITED-1 markırlarını çalışmışlardır. 49 klasik varyant PK vakasının 47' sinin (%96) , 29 folliküler varyant PK vakasının 26' sının (%90), 49 FA vakasının 9' unun, papiller karsinom şüphesi içeren 11 vakanın 7' sinin (%64) galektin-3 ile boyandığını tespit etmişler ve galektin-3' ün PK' larda FA' a göre daha fazla eksprese edildiğini ancak çalıştıkları diğer markırlara göre (HBME-1 CK-19 ve CITED-1)

daha az yararlı olduğunu saptamışlar, ancak seçilmiş vakalarda galektin-3' ün daha faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Özellikle biri HBME-1 olmak üzere 2 veya daha fazla markır ekspresyonunun PK tanısını desteklediğini, bunun aksine 3 veya 4 markır ile negatif boyanmanın ise FA tanısını kuvvetli bir şekilde destekleyeceğini belirtmişlerdir (115). Matos ve ark.' ları 2005' te yayınlanan çalışmalarında galektin-3' ün, klasik PK' ların % 82 sinde, folliküler PK' ların % 52' sinde, yüksek hücreli PK' ların hepsinde ve oksifilik hücreli PK' ların % 75' inde eksprese edildiğini tespit etmişlerdir. Ancak kolumnar hücreli PK' larda galektin-3 eksprese edilmediğini, folliküler paternli lezyonlar arasında ise minimal ve geniş invaziv folliküler karsinomlarda sırasıyla %20 ve %23 oranında eksprese edildiğini; ve dört oksifilik folliküler kanser varyantının biri minimal ve diğeri yaygın invaziv olmak üzere ikisinde eksprese edildiğini söylemişlerdir. Bu immunohistokimyasal özelliklerin vakaların %77' sinde diffüz boyanma paterni gösteren folliküler varyant PK ile FK' un ayrımını sağlamakta yararlı olacağını belirtmişlerdir. (120).

Yapılan bazı çalışmalarda galektin-3 ile tirositlere ek olarak inflamasyon alanlarında, proliferatif fibroblastlarda, lenfoid folliküllerde, makrofajlarda, sinir liflerinde ve kolloidde fokal pozitif boyanma görüldüğü belirtilmiştir (67-1-9). Özellikle makrofajlarda galektin-3 boyanması çok kuvvetli ve bazen intranükleer olarak görülmektedir. Tespit edilen bu bulgu sonucunda, benign tiroid dokusunda makrofaj aktivasyonunun galektin-3 molekülü ekspresyonunu arttırdığı düşünülmüştür (78). Bazı çalışmalarda da buna benzer olarak, inflamasyon alanlarındaki makrofajlarda ve bazı follikül lümenlerinde galektin-3 ekspresyonu saptanmış ve bunun makrofajlar tarafından ekstrasellüler boşluğa salgılandığı belirtilmiştir (67).

Çalışmamızda galektin-3 ekspresyonunun NH, MPBİDT, PMK, PK olgularındaki dağılımları Tablo XI' de verilmiştir.

PMK ve PK vaka gruplarında hem klasik hem de folliküler varyantta tümöral alanların galektin-3 ekspresyon oranları, tümör dışı alanların galektin-

3ekspresyon oranlarına göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. PMK vePK klasik varyant vaka grubunda galektin-3 ekspresyonu, folliküler varyanta göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tiroid lezyonlarında galektin-3 ekspresyonuna ilişkin bulgularımız literatür bilgileri ile uyumludur.(66). NH' de zayıf boyanma izlenebilmektedir ancak PMK ve PK vaka gruplarında galektin-3 ekspresyonskoru NH vaka grubuna göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.Bulgularımız Seçkin ve ark.' larının Galektin-3' ün diğer markırlarla birlikte tiroid karsinomları tanısında yararlı bir markır olduğu görüşünü desteklemiştir.

PMK vaka grubu galektin-3 boyanma skoru PK vaka grubuna göre daha yüksektir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.Bu bulgu Seçkin ve ark.' larının saptadıkları galektin-3 ekspresyonu ile tümör boyutu arasındaki pozitif korelasyonu desteklememektedir (117).

PMK ve PK klasik varyant grubunda folliküler varyanta göre daha yüksek boyanma saptanmıştır. Seçkin ve ark.ları ise PK klasik varyantla folliküler varyant arasında galektin ekspresyonları açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir (117). Torrerosa ve ark.' ları çalışmalarında PK klasik varyantında hem kapsüllü hem de kapsüllü olmayan tümörlerde galektin-3 ile %100 oranında, folliküler varyant PK' un invaziv tipinde %96 oranında pozitiflik saptamışlardır. Ancak folliküler varyant PK' da kapsüllü olmayan tümörlerde yalnızca %46,8 oranında pozitiflik tespit etmişlerdir. Galektin-3' ün folliküler varyant PK' un kapsüllü tipinde zayıf olarak eksprese edildiği sonucuna varmışlardır (125).

MPBİDT' lerde tümöral alanların galektin-3 ekspresyon oranları, tümör dışı alanların galektin-3 ekspresyon oranlarına göre daha yüksektir, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark .yoktur. MPBİDT olgu grubu galektin-3 ekspresyon skoru NH olgu grubuna göre daha yüksektir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PMK' larda galektin-3

ekspresyonu skoru MPBİDT' lere göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.PK' larda galektin-3 ekspresyon skoru ise MPBİDT' lere göre daha yüksektir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Scognamiglio ve ark.' ları çalışmalarında papiller tiroid karsinomu şüphesi olan enkapsüle lezyonların galektin-3 ile PK' lara göre daha heterojen ve pozitif hücrelerin yüzdesi daha az olacak şekilde boyandığını tespit etmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda da MPBİDT' ler NH vakalarına göre daha fazla, PMK vakalarına göre daha az oranda boyanmıştır.

CK-19, HBME-1 ve galektin-3 markırlarının yanısıra literatürde başka markırlar da tiroid lezyonlarında çalışılmış ve bunların da tanıda yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Lo ve ark.' ları 30 PK ve 40 benign tiroid dokusunda immunohistokimyasal olarak COX-2 ekspresyonlarını ve frozen dokularında reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanarak mRNA ekspresyonlarını analiz etmişlerdir. 30 PK vakasının 27' sinde (%90) diffüz COX-2 ekspresyonu tespit etmişler, benign tiroid dokularının ise hiçbirinde COX-2 ekspresyonu tespit etmemişlerdir. Aralarındaki farkı anlamlı bulmuşlardır.İmunohistokimyasal inceleme yapılan PK' lu vakaların 20 tanesinin frozen örneği COX-2 mRNA RT-PCR incelemesine almışlar ve bu 20 vakanın 14' ünde tümöral alanlarda non-tümöral alanlar göre COX-2' nin yüksek ekspresyonu olduğunu teyit etmişlerdir. COX-2' nin tiroid karsinogenezinde rolü olabileceğini ve PCR kullanımının COX-2 ekspresyonunu değerlendirmede daha sensitif bir araç olabileceğini belirtmişlerdir (92). Rusiecka ve ark.' ları ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak örneklenmiş 23' ü PK, 22' si benign tiroid lezyonu tanımlı toplam 45 tiroid örneğinde moleküler çalışmalar yapmış ve PK' lu vakalarda COX-2 ekspresyonunun, benign tiroid lezyonlarına göre belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Tiroid malignansilerinin operasyon öncesi ayırımında sitopatolojinin yanısıra moleküler markırların kullanımının tanıyı destekleyeceğini ve COX-2' nin bu kanser tipinin patogenezinde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir(106). Scarpino ve ark.' ları yaptıkları moleküler

çalışmada 55 PK' lu vakayı incelemişler ve COX-2 ekspresyonunun PK' da artarken KAI-1/CD-82 ekspresyonunun azaldığını göstermişler ve KAI-1/CD-82 düşüşünün invaziv ve metastatik potansiyeli artıran moleküler mekanizmalardan biri olabileceğini belirtmişlerdir (128).

Çalışmamızda COX-2 ekspresyonunun NH, MPBİDT, PMK, PK olgularındaki dağılımları Tablo XIV' de verilmiştir.

Klasik ve folliküler varyant PMK' larda tümöral alanların COX-2 ekspresyonu tümör dışı alanların COX-2 ekspresyonuna göre daha yüksektir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Klasik ve folliküler varyant PK' larda tümöral alanların COX-2 ekspresyonu tümör dışı alanların COX-2 ekspresyonuna göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. MPBİDT' lerde tümör dışı alanların COX-2 ekspresyonu tümöral alanların COX-2 ekspresyonuna göre daha yüksektir, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PMK klasik varyant olgu grubunda COX-2 ekspresyonu, folliküler varyanta göre daha yüksektir ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PK klasik varyant olgu grubunda COX-2 ekspresyonu folliküler varyanta göre daha düşüktür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. . Lo ve ark.' larının çalıştıkları 30 PK vakasınının 27 tanesi klasik varyant, 3 tanesi folliküler varyant olarak tanı almıştır. COX-2 ekspresyonu folliküler varyant PK' larda klasik varyant PK' lara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sebeple folliküler varyant PK' un klasik varyant PK' dan farklı bir genetik mutasyon yoluna sahip olduğunu düşünmüşlerdir (92). Çalışmamızda NH, MPBİDT, PMK ve PK vaka grupları arasında COX-2 ekspresyonu skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Lo ve ark.ları ise PK olgularında %90 oranında diffüz COX-2 ekspresyonu tespit etmişler, benign tiroid dokularının hiçbirinde COX-2 ekspresyonu tespit etmemişlerdi. Bulgularımız Lo ve ark.larının sonuçlarını desteklememiştir. Ancak çalışmamız COX-2' nin PK grubunda tümöral alanlarda, tümör dışı alanlara göre daha fazla eksprese edildiğini göstermiştir. COX-2' nin tiroid karsinogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılması için ek moleküler çalışmalara ihtiyaç olabilir.

VEGF de tiroid karsinomlarında ekspresyonu değerlendirilen bir diğer markıdır. Siironen ve ark.' ları 10 yıl boyunca 259 PK' lu hastayı takip etmişler, bu hastalar içerisinde 106 hastayı 35 yaş altı ve 55 yaş üstü olarak iki grupta incelemişlerdir. Bu hastaların arşiv bloklarına VEGF-C immunohistokimyasal incelemesi yapılmış, genç hasta grubunda %37, yaşlı hasta grubunda %57,1 oranında VEGF-C ekspresyonu olduğunu tespit etmişlerdir. PK' da yaşla beraber VEGF-C ekspresyonunun belirgin olarak arttığını, ölen veya uzak metastaz geliştiren hastaların tümünün yaşlı hastalar olduğunu ve aynı vakaların primer operasyon sırasında lenf nodu metastazları olduğunu da belirtmişlerdir. VEGF-C ve COX-2 ekspresyonlarının korele olup olmadığını da kantitatif eş zamanlı PCR ve enzim immunoassay yöntemi ile araştırmışlardır. Yaşlı PK' lu hastalarda COX-2 ekspresyonunun da yükseldiğini ve COX-2 değerlerinin VEGF-C ile korele olduğunu tespit etmişlerdir (91). Hung ve ark.' ları tiroid operasyonuna alınan 15 PK, 8 FK, 6 Hürthle hücreli karsinom, 11 medüller karsinom, 3 anaplastik karsinom, 6 FA, 5 Hürthle hücreli adenom, 4 Graves hastalığı olgusu ve bu hastalarda mümkün olanlardan 48 normal tiroid dokusu ile 5 lenf nodu metastazı olan PK olgusundan toplam 111 tiroid dokusu elde etmişler, bu normal ve neoplastik tiroid dokularını kantitatif eş zamanlı PCR ile incelemişlerdir. Lenf nodu metastazı olan PK' larda diğer tiroid malignitelerine göre daha yüksek VEGF-C ekspresyonu tespit etmişlerdir. Diğer tiroid tümörleri veya benign tiroid lezyonlarının, normal tiroid dokuları ile arasında VEGF-C ekspresyonu açısından anlamlı değişiklik izlememişlerdir (105). Gong ve ark.' ları 38 PK ve 12 papiller hiperplazide immunohistokimyasal olarak VEGF ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. PK' un %78,9, papiller hiperplazinin %25 oranında boyanma gösterdiğini belirtmişlerdir. Lenf nodu metastazı olan PK' larda boyanma oranının (%83,3), lenf nodu metastazı olmayan PK' lara (%78,01) göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. VEGF' nin PK tanısında faydalı olduğunu ve lenf nodu metastazı yapma eğilimi ile ilgili de yardımcı olabileceğini, araştırdıkları diğer markırlar (D2-40, CK-19, galektin-3 ve EGFR) ile birlikte kullanıldığında PK ayırıcı tanısında ve lenf nodu metastazı yapmasının öngörülmesinde daha faydalı sonuçlar verebileceğini belirtmişlerdir (101). Klein ve ark.' ları yaşları 18-72

arasında değişen 19 PK' lu hastanın tiroid doku örneklerinde VEGF ekspresyonunu araştırmışlardır. VEGF boyanma skorunu lenf nodu metastazı olan PK' larda ($8,25\pm 1,5$), lenf nodu metastazı olmayan PK' lardan ($3,91\pm 1,5$) anlamlı olarak daha yüksek tespit etmişlerdir. VEGF skorunun tiroid karsinomlarında prognoz markını olarak kullanılabileceğini ve bunun hastanın takibine yönelik faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (101).

Ji ve ark.' ları 60 tiroid karsinomu (28 PK, 10 FK, 12 meduller karsinom, 10 andifferansiye karsinom), 10 normal tiroid dokusu ve 15 tiroid adenomunda COX-2 ve VEGF ekspresyonunu incelemişler, tüm tiroid karsinomlarında normal tiroid dokusu ve tiroid adenomlarına göre COX-2 ve VEGF ekspresyonunu daha yüksek bulmuşlardır. En yüksek ekspresyonu andiferansiye tiroid karsinomlarında tespit etmişlerdir. Bu markırların ekspresyonlarının TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile pozitif korele olduğunu belirtmişlerdir. COX-2 artışının VEGF' yi arttırdığını ve bu iki markırın anjiogenezi arttırarak karsinogenezi desteklediğini, COX-2' nin ve VEGF' nin araştırılmaya değer potansiyel gen terapi hedefi olabileceklerini öne sürmüşlerdir(129). Miao ve ark.' ları servikal lenf nodu metastazı bulunan PK' larda COX-2 ve VEGF-C ekspresyonlarının daha fazla olduğunu tespit etmişler ve COX-2 ve VEGF-C' nin PK' larda lenf nodu metastazında kritik rol oynayabileceğini belirtmişlerdir(130).

Çalışmamızda VEGF herhalde ekspresyonunun NH, MPBİDT, PMK, PK olgularındaki dağılımları Tablo XVI' da verilmiştir.

Sonuçlarımıza göre, klasik ve folliküler varyant PMK ve PK' larda tümöral alanların VEGF ekspresyonu tümör dışı alanların VEGF ekspresyonuna göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. VEGF ile NH' de zayıf boyanma izlenebilmektedir ancak PMK ve PK vaka gruplarında VEGF ekspresyonu skoru NH vaka grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

VEGF ekspresyonuna ilişkin bulgularımız Ji ve ark.' larının çalışmasındaki sonuçlara benzer bir şekilde PK' larda benign tiroid dokusuna ve nodüler hiperplazilere göre daha yüksek çıkmıştır. VEGF PK tanısını desteklemek

için kullanılabilir bir markıdır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda lenf nodu metastazı ile VEGF ekspresyonunun ilişkisi de araştırılmış ve pozitif korele bulunmuştur. Bunun için lenf nodu metastazı da bulunan PK' lu daha geniş vaka grupları ile hem immunohistokimyasal hem de moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

PMK ve PK klasik varyant olgu grubunda VEGF ekspresyonu, folliküler varyanta göre anlamlı olarak daha yüksektir. Araujo-Filho ve ark.' ları da PK' larda VEGF ekspresyonu ile ilgili çalışmalarında folliküler varyant PK' un, klasik varyant PK ve diğer tipteki PK' lara göre daha az VEGF eksprese ettiklerini tespit etmişlerdir (M21). Sonuçlarımız Araujo-Filho ve ark.' larıninki ile uyumludur. Salajegheh ve ark.' ları ise moleküler çalışmalarında folliküler ve klasik tip PK' da VEGF-A ekspresyonunu değerlendirmişler ve aralarında fark bulamamışlardır (131). Çalışmamızda VEGF ekspresyonunun folliküler varyantta klasik varyanta göre daha düşük çıkması, folliküler varyant PK ile klasik varyant PK patogenezinde farklılıklar olabileceğini ve diğer VEGF alt gruplarının da moleküler çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini bize düşündürdü.

MPBİDT' lerde tümöral alanların VEGF ekspresyonu tümör dışı alanların VEGF ekspresyonuna göre daha düşüktür, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. MPBİDT olgu grubu VEGF ekspresyonu skoru NH vaka grubuna göre daha düşüktür, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PK ve PMK olgu grupları VEGF ekspresyonu skoru MPBİDT ve NH olgu gruplarına göre daha yüksektir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı olabilecek immunohistokimyasal markırlardır. CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonunu, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinomlarda nodüler hiperplaziye göre daha yüksek saptamamız ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olması, özellikle bu markırların tanıyı daha çok destekleyebileceğini düşündürmektedir. Papiller karsinomlarda CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF ekspresyonunu, papiller mikrokarsinomlarda CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonunu

tümöral alanlarda tümör dışı alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamamız da bu markırların papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısı için kullanılabileceğini desteklemiştir. Papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom olgularında CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonu klasik varyantda, folliküler varyanta göre daha yüksektir. Bu markırların klasik varyantta daha yüksek olması, özellikle papiller morfolojideki malign tümörlerin tanısında daha faydalı olabileceklerini akla getirmektedir.

Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümörlerin CK-19 ve HBME-1 ekspresyonunu nodüler hiperplaziden anlamlı olarak daha yüksek bulmamız şüpheli nodüllerin ayırıcı tanısında bu markırların yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgularında çalıştığımız tüm markırlar için tümöral alanlar, tümör dışı alanlardan istatistiksel olarak farklı boyanma göstermemiştir. Bu lezyonlarda immunohistokimyasal markırların, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı rol oynayabileceği, ancak nükleer kriterler olmadan tek başına tanı koyduramayacağı düşüncesindeyiz. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör grubunda vaka sayımız az olduğu için bu konuda daha fazla sayıda olgu ile ileri immunohistokimyasal çalışmalara gereksinim vardır.

VI-SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar maddeler halinde aşağıda özetlenmiştir:

- 1- CK-19 ekspresyonu MPBİDT, PMK, PK vaka gruplarında NH vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 2- CK-19 ekspresyonu açısından MPBİDT vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 3- CK-19 ekspresyonu PMK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 4- CK-19 ekspresyonu PK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 5- CK-19 ekspresyonu PMK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).
- 6- CK-19 ekspresyonu PK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).
- 7- HBME-1 ekspresyonu MPBİDT, PMK, PK vaka gruplarında, NH vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 8- HBME-1 ekspresyonu PMK, PK vaka gruplarında, MPBİDT vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 9- HBME-1 ekspresyonu PMK vaka grubunda, PK vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 10- HBME-1 ekspresyonu açısından MPBİDT vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

- 11- HBME-1 ekspresyonu PMK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 12- HBME-1 ekspresyonu PK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 13- HBME-1 ekspresyonu açısından PMK klasik varyant ile folliküler varyant arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 14- HBME-1 ekspresyonu PK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 15- Galektin-3 ekspresyonu PMK, PK vaka gruplarında, NH vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 16- Galektin-3 ekspresyonu PMK vaka grubunda, MPBİDT vaka grubundan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 17- Galektin-3 ekspresyonu açısından MPBİDT vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 18- Galektin-3 ekspresyonu PMK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 19- Galektin-3 ekspresyonu PK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 20- Galektin-3 ekspresyonu PMK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$).
- 21- Galektin-3 ekspresyonu PK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 22- COX-2 ekspresyonu açısından NH, MPBİDT, PMK ve PK vaka grupları arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

- 23- COX-2 ekspresyonu açısından MPBİDT vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlararasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 24- COX-2 ekspresyonu açısından PMK vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlararasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 25- COX-2 ekspresyonu PK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$).
- 26- COX-2 ekspresyonu açısından PMK klasik varyant ile folliküler varyant arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 27- COX-2 ekspresyonu PK folliküler varyantta, klasik varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).
- 28- VEGF ekspresyonu PMK ve PK vaka gruplarında, NH ve MPBİDT vaka gruplarından daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 29- VEGF ekspresyonu açısından MPBİDT vakalarında tümöral alanlar ile tümör dışı alanlararasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- 30- VEGF ekspresyonu PMK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).
- 31- VEGF ekspresyonu PK vakalarında tümöral alanlarda tümör dışı alanlardan daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).
- 32- VEGF ekspresyonu PMK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).
- 33- VEGF ekspresyonu PK klasik varyantta, folliküler varyanta göre daha fazlaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).

VII-ÖZET

Amaç: Tiroid karsinomları en sık görülen endokrin sistem malignitesidir. Son zamanlarda tiroid papiller karsinomlarında oldukça belirgin bir artış meydana gelmiştir. Gerek benign gerekse malign epitelyal tümörlerin histolojik tiplerinde benzer morfolojik özelliklerin varlığı, ayırıcı tanıda sorun yaratmakta ve bu durum patoloğlar arasında tanı uyuşmazlığına yol açmaktadır. Bu nedenle histolojik tanıya katkı sağlayıcı immunohistokimyasal markırlara ihtiyaç duyulmakta ve bunların rutin uygulamada kullanılabilirlikleri halen araştırılmaktadır.

Çalışmamızda nodüler hiperplazi, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, papiller mikrokarsinom ve papiller karsinomda, CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF immunreaktivitelerini değerlendirdik.

Gereç ve yöntem: Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2002- Temmuz 2012 tarihleri arasında tanı almış 30 nodüler hiperplazi, 7 malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, 30 papiller mikrokarsinom (klasik ve folliküler varyant) ve 30 papiller karsinom (klasik ve folliküler varyant) olmak üzere 4 grupta toplam 97 olguya ait preparatlar retrospektif olarak gözden geçirildi. Olguların cinsiyet, yaş, tümör çapı, tümör tipi (klasik-folliküler), multifokalite, kapsül invazyonu ve damar invazyonu durumları belirlendi. Nodüler hiperplazi olgularından birer blok, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom olgularından ikişer blok (tümörlü alan ve karşı lob tümörsüz alandan) olmak üzere toplamda 164 blok seçildi. Bu bloklara ait kesitler CK-19, HBME-1, Galektin-3, COX-2 ve VEGF ile immunohistokimyasal yöntemle boyandı. Boyanma bulguları yaygınlık ve yoğunluğa göre skorlanarak değerlendirildi.

Bulgular: Papiller karsinom ve papiller mikrokarsinomlarda CK-19, HBME-1, galektin-3, VEGF ekspresyonu nodüler hiperplaziye göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Papiller

karsinomlarda tümöral alanlarda CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF ekspresyonu; papiller mikrokarsinomlarda tümöral alanlarda CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonu, tümör dışı alanlara göre yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom olgularında CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonu klasik varyantda, folliküler varyanta göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümörlerde, CK-19 ve HBME-1 ekspresyonu nodüler hiperplaziden daha yüksek; HBME-1 ve VEGF ekspresyonu papiller karsinom ve papiller mikrokarsinomdan daha düşük; galektin-3 ekspresyonu papiller mikrokarsinomdan daha düşüktür ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör olgularında çalıştığımız tüm markırlar için tümöral alanlar ile tümör dışı alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı olabilecek immunohistokimyasal markırlardır. CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonunu, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinomlarda nodüler hiperplaziye göre daha yüksek saptamamız ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olması, özellikle bu markırların tanıyı daha çok destekleyebileceğini düşündürmektedir. Papiller karsinomlarda CK-19, HBME-1, galektin-3, COX-2 ve VEGF ekspresyonunu, papiller mikrokarsinomlarda CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonunu tümöral alanlarda tümör dışı alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptamamız da bu markırların papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısı için kullanılabilmesini desteklemiştir. Papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom olgularında CK-19, HBME-1, galektin-3 ve VEGF ekspresyonu klasik varyantda, folliküler varyanta göre daha yüksektir. Bu markırların klasik varyantta daha yüksek olması, özellikle papiller morfolojideki malign tümörlerin tanısında daha faydalı olabileceklerini akla getirmektedir.

Malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümörlerin CK-19 ve HBME-1 ekspresyonunu nodüler hiperplaziden anlamlı olarak daha yüksek bulmamız şüpheli nodüllerin ayırıcı tanısında bu markırların yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör olgularında çalıştığımız tüm markırlar için tümöral alanlar, tümör dışı alanlardan istatistiksel olarak farklı boyanma göstermemiştir. Bu lezyonlarda immunohistokimyasal markırların, papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom tanısında yardımcı rol oynayabileceği, ancak nükleer kriterler olmadan tek başına tanı koyduramayacağı düşüncesindeyiz. Ancak malignite potansiyeli belirsiz iyi differansiye tümör grubunda vaka sayımız az olduğu için bu konuda daha fazla sayıda olgu ile ileri immunohistokimyasal çalışmalara gereksinim vardır.

VII. SUMMARY

THE EXPRESSION OF CK-19, HBME-1, GALECTIN-3, COX-2 AND VEGF IN THYROID PAPILLARY CARCINOMAS, NODULAR HYPERPLASIA AND WELL-DIFFERENTIATED TUMORS OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL

Objective: Thyroid carcinomas are the most frequent malignancies of the endocrine system. There is a significant increase in the incidence of papillary thyroid cancers recently. Histological types of the benign and malign thyroid epithelial tumors have similar morphological features causing problems in differential diagnosis and diagnostic disagreement between pathologists. Thus immunohistochemical markers are needed to contribute in histological diagnosis and their usefulness in routine practice is still being researched.

In our study we evaluated immunoreactivities of CK19, HBME-1, galectin-3, COX-2 and VEGF in nodular hyperplasia, well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, papillary microcarcinoma and papillary carcinoma.

Material and Methods: 97 cases were evaluated retrospectively in 4 groups, involving 30 cases of nodular hyperplasia, 7 cases of well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, 30 cases of papillary microcarcinoma (classic and follicular variant) and 30 cases of papillary carcinoma (classic and follicular variant), which were diagnosed at Afyon Kocatepe University, Hospital of Medical Faculty, Department of Pathology, between January 2002 and July 2012. Gender, age, tumor diameter, tumor type (classic-follicular), multifocality, capsular invasion and vascular invasion status of the cases were identified. 164 blocks were selected involving one block from each case of nodular hyperplasia and two blocks (one from the tumor and one from the opposite non-tumoral lobe) from each case of well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, papillary microcarcinoma and papillary carcinoma. Sections of these blocks were stained with CK-19, HBME-1, galectin-3, COX-2 and VEGF using

immunohistochemical methods. Features of staining were evaluated and scored according to the extent and intensity.

Results: Papillary carcinoma and papillary microcarcinoma showed significantly higher CK-19, HBME-1, galectin-3, VEGF expression compared to nodular hyperplasia ($p < 0,05$). Tumoral areas of the papillary carcinoma showed significantly higher CK-19, HBME-1, galectin-3, COX-2 and VEGF expression, and tumoral areas of the papillary microcarcinoma showed significantly higher CK-19, HBME-1, galectin-3 and VEGF expression than that of extratumoral areas ($p < 0,05$). Classic type of papillary carcinoma and papillary microcarcinoma showed higher CK-19, HBME-1, galectin-3 and VEGF expression compared to the follicular type ($p < 0,05$).

Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential showed higher CK-19 and HBME-1 expression than nodular hyperplasia; lower HBME-1 and VEGF expression than papillary microcarcinoma and papillary carcinoma; lower galectin-3 expression than papillary microcarcinoma, and these differences were statistically significant ($p < 0,05$). However, there was no statistically significant difference in expression of all the markers we have studied between tumoral and extratumoral areas in this group ($p > 0,05$).

Conclusion: CK-19, HBME-1, galectin-3, COX-2 and VEGF may serve as useful immunohistochemical markers for diagnosis of papillary carcinoma and papillary microcarcinoma. We have observed significantly higher CK-19, HBME-1, galectin-3 and VEGF expression in papillary carcinoma and papillary microcarcinoma compared to nodular hyperplasia; suggesting that these markers may be more useful for supporting the diagnosis. We have observed significantly higher CK-19, HBME-1, galectin-3, COX-2 and VEGF expression in papillary carcinoma, and CK-19, HBME-1, galectin-3 and VEGF expression in papillary microcarcinoma in tumoral areas than that of extratumoral areas, supporting the idea that these markers may be useful for diagnosis of papillary carcinoma and papillary microcarcinoma.

Classic type of papillary carcinoma and papillary microcarcinoma showed higher CK-19, HBME-1, galectin-3 and VEGF expression compared to the follicular type. These markers may be useful especially for diagnosis of malignant tumors with papillary morphology.

We have observed that well-differentiated tumor of uncertain malignant potential showed significantly higher CK-19 and HBME-1 expression than nodular hyperplasia; suggesting that these markers may be useful for differential diagnosis of equivocal nodules. However, there was no statistically significant difference between tumoral and extratumoral areas in this group for expression of all the markers we have studied. Immunohistochemical markers may have a supplementary role for diagnosis of papillary carcinoma and papillary microcarcinoma in equivocal nodules, however in our opinion they cannot be used alone for diagnosis in the absence of nuclear criteria. In our study we had very limited number of cases for well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, thus further immunohistochemical studies in larger series is needed to clarify this subject.

VIII. KAYNAKLAR

- 1- Carcangiu ML, DeLellis RA. Thyroid gland. Damjanov I, Linder j (Ed.). In Anderson's pathology. Tenth Edition. St. Louis: Mosby; 1996. p. 1943-1979.
- 2- Gürsoy E, Koptagel E: Embriyoloji Atlası. Sivas: Esnaf ofset matbaacılık, 1997.
- 3- EDE T, Tiroid Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri (uzmanlık tezi). İstanbul: Bakırköy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2006.
- 4- Corliss EC. Patten's human embryology. Elements of clinical development. New York: Mc Graw-Hill inc. 1976.
- 5- Moore KM, Persaud TVN. (Çeviri: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H) Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002.
- 6- Prof Dr Fahri Dere, Anatomi. Adana: Nobel Tıp Kitapevleri, 2010.
- 7- Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı, 1999.
- 8- Arıncı K, Elhan A, Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001.
- 9- Carlos A. Muro-Cacho and Ni Ni K. Ku. Tumors of The Thyroid Gland: Histologic and cytologic features, Part 1. Cancer Control May/June 2000, Vol. 7, No.3.
- 10- Chan JKC. Tumors of the thyroid and parathyroid glands. In; Fletcher CDM (Ed.). Diagnostic histopathology of tumors. Second Ed. Hong Kong: Churchill Livingstone, 2000;959-1056.
- 11- diFiore Histoloji Atlası (Çeviri editörü: Demir R.). Ankara: Palme Yayıncılık, 2008.

- 12- Moore K L. Clinically Oriented Anatomy. 3th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999: 567-570.
- 13- Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10 th. Ed. New York USA: Elsevier Mosby, 2011: Vol I(9): 487-564.
- 14- Kuzey G. M. Tiroid Bezi Patolojisi. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
- 15- Charcangiu M L. Thyroid. In Mills SE(eds). Histology for Pathologist. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- 16- L.Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O. Kelley Basic Histology. (Çeviri editörü: Aytekin Y.). İstanbul: Barış Kitapçılık, 1998.
- 17- Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Endocrine system. In; Dyson M (Ed.). Gray's anatomy, 38'th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1891-7.
- 18- Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histology a text and atlas with cell and molecular biology. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003.
- 19- Stevens A, Lowe J Histology. USA: Medical Publishing, 1994.
- 20- Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Tumors of Thyroid Gland, Washington: AFIP, 1992.
- 21- Baloch ZW, LiVolsi VA: Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease. In Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE (ed): ed 5. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: Vol 1: 493-544.

- 22- Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C: The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed* 2004; 75:114-117.
- 23- Chan JKC, Hirokawa M, Evans H, Williams ED, Osamura Y, Cady B: Follicular adenoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. R. A. DeEllis EDW (ed): ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 98-103
- 24- Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). *Endocrin Pathology*. C L Elsevier: 2006:1-142.
- 25- Khan A, Prasad M. Tumors of Thyroid Gland: Non-C cell Tumors. In: Khan A ed. *Surgical pathology of endocrine and neuroendocrine tumors, USA: Humana press*, 2009: 41-81.
- 26- Khan A, Nosé V, Pathology of Thyroid Gland in. Lloyd RV. *Endocrine Pathology*. Mayo Clinic USA: Springer, 2010: 181-236.
- 27- DeEllis RA, Williams ED: Thyroid and parathyroid tumors: introduction: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004:51-56
- 28- Ronald A, DeLellis and Yuri E. Thyroid and Parathyroid Glands. In: Douglas R, Gnepp *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:563-646.
- 29- DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. In: *Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC Pres*, 2004:49-133.

30- Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). *Endocrin Pathology*. Philadelphia:C L Elsevier: 2006:1-142.

31-Carney JA, Volante M, Papotti M, Asa S: Hyalinizing trabecular tumor. In: *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004:104-105.

32- LiVolsi VA, Albore-Saavedra L, Asa S.L. et al. Papillary Carcinoma. In DeLellis RA, eds. *World health organization classification of tumours, Tumours of Endocrine Organs*. Lyon:IARC press, 2004:57-66.

33- Carcangiu ML, DeLellis RA, Thyroid gland. In Damjanov I, Linder J, eds. *Anderson's Pathology*, 10th ed. St Louis: Mosby, 1996:1943-1979.

34-Gamze Mocan Kuzey, Şükrü Oğuz Özdamar, Sema Zergenoğlu. *Temel Patoloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.

35- Pacini F, DeGroot LJ: Thyroid Neoplasia. *Endocrinology*. DeGroot LJ, Jameson JL ed 4 th. St Louis:Saunders, 2001:1541-1566

36- Gimm O:Thyroid Cancer, Mini –review. *Cancer Lett* 2001;163:143-156.

37- LiVolsi V.A, Baloch Z.W, Follicular neoplasms of the thyroid, *Adv Anal Pathol* 2004;11:279-287.

38- Liska J, Altanerova V, Galbavy Š, Stvrtina S, Brtko J. Thyroid tumors. In: *Histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer*. *Endocrine Regulations*, 2005:vol. 39: 73-83.

- 39- Schlumberger M.J: Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 338:297-302,1998.
- 40- Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A: Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1,5 cm in Diameter: Study of 299 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-3720.
- 41- Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S, Kawamoto H: Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patient with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842-849.
- 42- Jameson J.L, Weetman A.P: Thyroid Cancer. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Ed: E. Braunwald, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson. New York: McGraw-Hill. 2001:2079-2083.
- 43- Pearce E.N, Braverman L.E: Papillary thyroid microcarcinoma Outcomes and Implications for treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 3710-3712.
- 44- Chow Sin-Ming, Law Stephen C.K, Chan John K.C, Siu-Kie Au, Stephen Yau, Wai-Hon Lau: Papillary Microcarcinoma of Thyroid- Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
- 45- Thyroid Cancer. Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. 3rd Edit. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. Mazzaferri EL 382-402.
- 46- Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107:1255-1264.

- 47- Maximo V, Sobrinho Simoes MA. Hurthle cell tumours of thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 2000;437: 107-115.
- 48- Steven G. Silverberg, Ronald A. DeLellis, William J. Frable, Virginia A. Livolsi, Mark R. Wick. In *Surgical Pathology and Cytopathology*. Hong Kong: Churchill Livingstone, 2006; volume two: 2119-2149.
- 49- Ronald A.DeLellis, Ricardo V.Lloyd, Philipp U.Heitz, Charis Eng. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Tumors of the Thyroid and Parathyroid*. Lyon, IARC press, 2004; 2: 49-134.
- 50- Bruce M. Wenig, Clara S. Heffess, Carol F. Adair. *Atlas of Endocrin Pathology*. St.Louis: W.B.Saunders Company,1997; 8: 83-160.
- 51- Sobrinho Simoes MA, Asa SL, Kroll TG et al. Follicular Carcinoma. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Boks Lyon 2004* pp: 67-73.
- 52- Chan JKC. Thyroid and parathyroid. In; Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM (Eds.) *Modern surgical pathology, Endocrine system. Volume 1, Part IX*. USA: Elsevier Science; 2003;44,1-96.
- 53- Muro-Cacho CA, Ku N. Tumors and tumor-like lesions of the thyroid gland. In; Pelliteri PK, McCottrey TV (Eds.) *Endocrine surgery of the head and neck. Section 1*.Philadelphia: Singular Pub Group, 2002:21-47.
- 54- Öz F. *Tiroid lezyonları atlası. 1. Baskı*. İstanbul: İstanbul:Medikal Yayıncılık, 2005:17-51.
- 55- *Türk Patoloji Derneği, Endokrin Patoloji Günleri, İstanbul, 2006*.

- 56- Saggirato E, Cappia S, Giuli PD, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5152-5158.
- 57- de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpcao LV, Metze K, Ward LS: Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005;47:391-401.
- 58- Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Sinadinovic J: Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res*, 1998;18:2637-2641.
- 59- Ordonez N, Baloch Z, Matias-Guiu X, Evans H, Farid NR, Fagin JA: Undifferentiated (anaplastic) carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004,77-80.
- 60- Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH: 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;20:853-859.
- 61- Matias-Guiu X, DeEllis R, Molley JF, Gagel RF, Albores-Saavedra J, Bussolati G: Medullary thyroid carcinoma. In: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004,86-91.
- 62- Lam KY, Sakamoto A: Squamous cell carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds). Lyon: IARC Press, 2004,81.

- 63- Cameselle-Teijeiro J, Wenig B, Sobrinho-Simoes M, Albarez-Saavedra J: Mucoepidermoid carcinoma. In: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, 82-83.
- 64- Cheuk W, Chan JKC, Dorfman DM, Giordano T: Spindle cell tumour with thymus-like differentiation: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, 94-97.
- 65- Miettinen E. Keratin immunohistochemistry: Update of applications and pitfalls. *Pathol Ann*, 1993; 28: 113-43.
- 66- Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41: 236-43.
- 67- Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1, and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005; 18(1): 48-57.
- 68- Mitseolou A, Vogugiouklakis TG, Peschos D, Dallas P, Boumba VA, Agnantis NJ. Immunohistochemical of the expression of S-100 protein, epithelial membrane antigen, cytokeratin and carcinoembryonic antigen in thyroid lesions. *Anticancer Res* 2002; 22(3): 1777-80.
- 69- Teng XD, Wang LJ, Yao HT, Li J, Ding W, Yan LP. Expression of cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1 in thyroid lesions and their differential diagnoses [abstract]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2004; 33(3): 212-6.

70-Cheung CC, Ezzat S, Freemann JL, Rosen IB,Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*, 2001; 14: 338-342.

71-Volante M, Bozzalla-Cassione F, Depompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F,Et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid.*Virch Arch*, 2004; 445:183-188.

72-Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y,Tanaka Y, et al. HBME-1 Immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocrine Journal* 2003; 50 (2): 173-177.

73- Öz F, Tiroid Lezyonları Atlası, İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2005.

74- Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1. *Endocrin Patholgy*, 2003;14: 55-60.

75- Delellis RA,Shin SJ. Immunohistology of endocrine tumors. *Diagnostic Immunchemistry*, China, C L Elsevier, 2006: 267-276.

76- Special techniques in surgical pathology. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 10 th. Ed. New York USA: Elsevier Mosby 2011; Vol I(3): 37-93.

77- DeClerck YA, Mercurio AM, Stack MS, Chapman HA, Zutter MM, Muschel RJ et al. Proteases matrix, and cancer a workshop of the path b study section. *Am J Pathol* 2004;164(4):1131-9.

78- Ochieng J, Leite-Browning M, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246:788-91.

79- Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors significance and diagnostic applications. *Tumori* 2003;89:517-9.

80- Brooks P, Emery P, Evans JF. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999;38:779-788.

81- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hastalığın Patolojik Temeli cep Kitabı. Philadelphia, Elsevier Saunders.2008:410-445.

82- Costa C, Soares R, Reis-Filho JS. Cyclooxygenase-2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol* 2002;;55:429-434.

83- Xue YW, Zhang QF, Zhu ZB, Wang Q FU SB. Expression of cyclooxygenase-2 and clinicopathologic features in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9,29:250-253.

84- Crofford Lj. COX-1 and COX-2 Tissue expression: Implication and predictions. *The Journal of Rheumatology* 1997; (suppl 49):24;15-19.

85- Van Rees BP, Saukkonen K, Ristimaki A, Polkowski W. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol* 2002;196:171-179.

86- Saukkonen K, Rintahaka J, Sıvula A, Buskens CJ. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis. *APMIS* 2003;111:915-925.

87- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors and lessons from the clinic. *FASEB J.*2004;18:790-804.

88- Honjo S, Kase S, Osaki M, Ardyanto TD, Kaibara N. Cyclooxygenase-2 expression in human gastric tubular adenomas and carcinomas; correlation with

intratumoral microvessel density and apoptotic index. *Anticancer research* 2004;24:1439-1444.

89- Peng L, Zhou Y, Wang Y, Mou H, Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2013; 8(3):e58891.

90- Hassan HE, Mohamed AAB, Bakhiet AO, Ahmed HG. Immunohistochemical expression of COX-2 and iNOS in bladder cancer and its association with urinary schistosomiasis among Sudanese patients. Published online 2013; 10.1186/1750-9378-8-9.

91- Siiren P, Ristimäki A, Narko K, Nordling S, Louhimo J, Andersson S, Haapiainen R, Haglund C. VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13:465-473.

92- Lo CY, Lam KY, Leung PP, Luk JM. High prevalence of cyclooxygenase 2 expression in papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 545–550.

93- Shida A, Fujioka S, Ishibashi Y, Kobayashi K, Nimura H, Mitsumori N. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor D in gastric carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1600-1607.

94- Traxler P, Allergini PR, Brandt R, Brueggen J, Cozens R. A dual family epidermal growth factor receptor /ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer research* 2004;64:4931-4941.

95- Nor JE, Christensen J, Money DJ, Polverini PJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of Bcl-2 expression. *Ann J Pathol* 1999;154:375384.

- 96- Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML. Peripheral blood lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancer Express vascular endothelial growth factor: A potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995;55:4140-4145.
- 97- Poon RTP, Fan TS, Wong J. Clinical imoplications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1207-1225.
- 98- Cox G, Jones JL, Walker RA. Angiogenesis and non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000;27:81-100.
- 99- Yamamoto S, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki, Karuma K. Expression of vascular endothelial growth factor in human gastric carcinomas. *Pathology International* 1998;48:499-506.
- 100- Gong L, Chen P, Liu X, Han Y, Zhou Y, Zhang W, Li H, Li C, Xie J. Expressions of D2-40, CK19, galectin-3, VEGF and EGFR in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surgery* 2012;1(1):25-32.
- 101- Klein M, Vignaud J.-M.,Hennequin V, Toussaint B, Bresler L, Plenat F, Leclere J, Duprez A, Weryha G. Increased xpression of the Vascular Endothelial Growth Factor Is a Pejorative Prognosis Marker in Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(2):656-658.
- 102- Demellawy D E, Nasr A, Alowani S. Application of CD56, P63 and CK19 immunnohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of thyroid, *Diagnostic Pathology* 2008; 3: 1746-1596.
- 103- Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differantial diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 ; 130(7) :984-8.

104- Lloyd RV, Erikson LA, Casey MB, Lam KY, Asa SL et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28(10): 1336-1340.

105- Hung CJ, Ginzinger DG, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-C in Benign and Malignant Thyroid Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(8):3694–3699.

106- Rusiecka KK, Durczynnska KW, Magierska AC, ADAMczewsik ZGalecka E, Lewinski A. COX-2 expression in papillary thyroid carcinoma (PTC) in cytological material obtained by fined needle aspiration biopsy (FNAB). *Thyroid Research* 2011; 4: 2-6.

107- Mai KT, Landry DC, Thomas J, Burns BF, Commons AS, Yazdi HM: Follicular adenoma with papillary architecture: a lesion mimicking papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 2001; 39:25-32.

108- Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA: Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol* 1999; 30:1166-1171.

109- Yang QX, Shao CK, Feng ZY, Huang BQ, Han AJ, Xiong M: [Detection of cytokeratin 19 and thyroperoxidase expressions in the diagnosis of thyroid diseases]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25: 678-681.

110- Miettinen M, Kovatich AJ, Karkkainen P: Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. A paraffin section analysis with diagnostic implications. *Virchows Arch* 1997; 431:407-413.

111- Matos LL, Giglio ABD, Matsubayashi CU, Farah ML, Giglio AD, Pinhal MAS. Expression of ck-19, galectin-3 and hbme-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagnostic Pathology* 2012; 7:97-106.

112- Khurana KK, Truong LD, LiVolsi VA, Baloch ZW. Cytokeratin 19 immunolocalization in cell block preparation of thyroid aspirates. *Arch Pathol LabMed* 2003;23(1):11-20.

113- Guyetant S, Michalak S, Valo I, Saint-Andre JP. Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry. *Ann Pathology* 2003;23(1):11-20.

114- Polat İ. Tiroid karsinomlarında sitokeratin-19, yüksek molekül ağırlıklı keratin, galectin-3 Ve Hbme-1 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009; 7 (1) :37-46.

115- 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.

116- Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AA. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Modern Pathology* 2006; 19: 1631–1637.

117- Seçkin S, Karagece Ü. Expression of CK-19, cErbB2, galectin-3, and p53 in papillary thyroid carcinomas. *Turk J Med Sci* 2010; 40 (2): 207-212.

118- Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 Immunoreactivity in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001;116:696-702.

119-Matos PS, Ferreira AP, Oliveira Facuri F, Assumpcao LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005 Oct;47(4):391-40.

120- Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch* 1996; 429:213-9.

121- Nga M, Lim GS, Soh CH, Kumarasinghe MP. HBME-1 and CK19 Are highly Discriminatory in the Cytological Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Diagnostic Cytopathology* 2008; Vol 36, No 8: 236-243.

122- Zhu X, Sun T, Lu H, et al. Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma. *J Clin Pathol* 2010; 63:786-789.

123- Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Modern Pathology* 2001; 14(4):338-342.

124- 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. *Human Pathology* 2007; 38: 1482– 1488.

125- Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MA, Friguglietti CU, Kimura ET. Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid

tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4806-10.

126- Teng XD, Wang LJ, Yao HT, Li J, Ding W, Yan LP. Expression of cytokeratin19, galectin-3 and HBME-1 in thyroid lesions and their differential diagnoses. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2004; 33(3):212-6.

127- Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3494-502.

128- Scarpino S, Duranti E, Giglio S, Napoli AD, Galafate D, Bufalo DD, Desideri M, Socciarelli F, Stoppacciaro A, Ruco L. Papillary Carcinoma of the Thyroid: High Expression of COX-2 and Low Expression of KAI-1/CD82 Are Associated with Increased Tumor Invasiveness. *Thyroid* 2011; Volume 23(9): 1127-1137.

129- Ji B, Liu Y, Zhang P, Wang Y, Wang G. COX-2 Expression and Tumor Angiogenesis in Thyroid Carcinoma Patients among Northeast Chinese Population-Result of a Single-Center Study. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(3):237-242.

130- Miao A, Wan M, Cheng L. Expression of COX-2 and VEGF-C in papillary thyroid carcinoma and their relationship to cervical lymph metastases. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2009 Oct;23(19):881-3.

131- Filho VJFA, Alves VAF, Castro IV, Lourenco SV, Cernea CR, Brandao LG, Ferraz AR. Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Invasive Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2008; Volume 19(11): 1233-1237.