

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

TİROİD FOLLİKÜLER NEOPLAZİLERİNİN AYIRICI TANISINDA
GALEKTİN-3, CD44v6 VE TİROİD PEROKSİDAZ
EKSPRESYONUNUN YERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülçin YEGEN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Akif DEMİR

Manisa, 2006

Bilgi ve deneyimini tüm içtenliğiyle benimle paylaşarak önümü aydınlatan, kendimi meslek hayatına hazırlamamda katkısını asla unutmayacağım güvenilir bir yol gösterici olan tez hocam Doç.Dr. M. Akif Demir'e, dostça bir ortamda teknolojinin tüm imkanlarından yararlanabileceğimiz çalışma koşullarını bizlere sağlayan, bilgisine hayran olduğum Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, ihtiyacım olan yardım ve desteği eksiksiz sunan Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, eğitimime katkılarını azımsayamayacağım Doç.Dr. Semin Ayhan, Yard. Doç. Dr. Peyker Demireli, Uz. Dr. Nalan Neşe'ye, ilişkilerimizde arkadaşlık ve dostluğun ön planda olduğu ve uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, beni kendi asistanlarından ayırmayarak bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan kaçınmayan ve tezime katkılarını esirgemeyen başta Prof. Dr. Müge Tunçyürek olmak üzere birlikte çalışma fırsatı yakaladığım Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına, tezime katkılarından dolayı Manisa Devlet Hastanesi Patoloji laboratuvarı uzman doktorlarına, başta tez döneminde olmak üzere eğitimim sürecindeki yardımlarını unutmayacağım laboratuvarında çalışan teknisyen arkadaşlarıma ve tezimin istatistiğinde yardımcı olan Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoistatistik Bölümünden Derya Öztümen ve Beyza Doğanay'a teşekkür ederim.

Ayrıca varlığı hayatımı anlamlandıran sevgili eşim ve desteklerini sürekli arkamda hissettiğim, ihtiyacım olan her an yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Folliküler Paternli Tiroid Nodülleri	5
2. Onkositik (Hurtle Hücreli) Lezyonlar	16
3. Tiroid Tümörlerinde Yenilikler	18
4. İyi Diferansiye Tiroid Tümörlerinde Moleküler Patoloji	19
5. Galektin-3	20
6. CD44 varyant 6	22
7. Tiroid Peroksidaz	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM	24
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	61
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
VII. ÖZET	72
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	73
IX. KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

CD44v6	: CD44 varyant 6
CK19	: sitokeratin 19
AN	: adenomatöz nodül
FN	: folliküler neoplazi
FA	: folliküler adenom
FAOV	: folliküler adenom onkositik varyant
FK	: folliküler karsinom
FKOV	: folliküler karsinom onkositik varyant
gal-3	: Galektin-3
H&E	: hematoksilen-eozin
NG	: nodüler guatr
YMA-CK	: yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
İİAB	: ince iğne aspirasyon biopsisi
MİFK	: minimal invaziv folliküler karsinom
PK	: papiller karsinom
PKFV	: papiller karsinom folliküler varyant
PKOV	: papiller karsinom onkositik varyant
RAİ	: radyoaktif iyot
TPO	: tiroid peroksidaz
YİFK	: yaygın invaziv folliküler karsinom

GİRİŞ

Foliküler neoplazi (FN) ifadesi tiroid follikül epitelinden köken alıp, folliküler gelişim gösteren benign ve malign lezyonlar grubunu kapsar. Folliküler neoplazi yelpazesi altına giren folliküler adenom (FA) ve folliküler karsinomların (FK) kendi aralarındaki ayırıcı tanı güçlüğü yanı sıra aslında neoplastik bir süreç olmayan adenomatöz nodüller de (AN) benzer görünüşleriyle doku ve sitolojik materyalde ayırıcı tanıda sorun yaratmaktadır (21, 25, 27, 37, 47). Tiroid papiller karsinomlarının (PK) bazı alt tipleri de -özellikle folliküler varyant (PKFV)- folliküler neoplazilerin ayırıcı tanısında yer almaktadır (12).

Popülasyonun %5-10'unda, ele gelen tiroid nodülü gelişmektedir. Bunların büyük çoğunluğu hiperplastik lezyonlar ya da FA gibi benign folliküler neoplaziler iken yalnızca %2-5'i maligndir (1,10,21).

Soliter tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde ince iğne aspirasyon biopsilerinin (İİAB) duyarlılığı (sensitivite) ve seçiciliği (spesivite) yüksek bir method olup son yıllarda preoperatif tanıda sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Pek çok nodüler tiroid lezyonunun karakterini ortaya koyarak cerrahi tedavi uygulanacak hastaların belirlenmesinde yardımcıdır. Ancak folliküler lezyonların değerlendirilmesinde duyarlılığı düşüktür (14,25,30,43). İİAB'lerin %1'ini oluşturan folliküler neoplazilerin yalnızca %15-25'i maligndir (13-15, 24, 28, 36, 41, 42, 47). Dolayısıyla folliküler neoplazi olarak rapor edilen olguların %80'i histolojik incelemede benign lezyonlardır ve gereksiz cerrahi girişime maruz kalmaktadır (28,42).

Foliküler lezyonlarda ayırıcı tanı güçlüğü doku kesitlerinde de yaşanmaktadır. Folliküler paternli nodüllerde benign/malign ayrımının yapılmasının önemi açıktır. Malign lezyonlarda ise prognoz, tedavi yaklaşımı

ve metastatik dağılımdaki farklılıklardan dolayı PK/ FK ayırımı da klinik açıdan anlam taşımaktadır (46).

Tiroid folliküler lezyonlarında ayırıcı tanı güçlüğüünün aşılması amacıyla pek çok immun belirleyici üzerinde çalışılmaktadır. Çalışmamızda amaç, üzerinde durulan immun belirleyiciler olan Galektin-3 (gal-3), CD44 varyant 6 (CD44v6) ve tiroid peroksidazın (TPO) folliküler neoplazilerde, benign ve malign folliküler lezyonların ayırıcı tanısındaki yerini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Tiroid tümörleri gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin %1'ini oluştururken, endokrin sistemin en sık rastalanan malignitesini teşkil eder (1). Ele gelen tiroid nodülü popülasyonun %5-10'unda saptanmakta olup bunların büyük çoğunluğu hiperplastik lezyonlar ya da FA gibi benign folliküler neoplazilerden oluşurken yalnızca %2-5'i maligndir (1,10,21).

Epitelyal tümörler arasında follikül hücre kökenli karsinomlar, C hücre kökenlilerin açık farkla önündedir. Follikül hücre kökenli karsinomların baskın çoğunluğu sessiz seyirli olup 10 yıllık sağ kalım %90'dır (1).

Tiroid kanseri genç ve orta yaş erişkinlerde ortaya çıkar ve baskın olarak bayanlarda gözlenir (K/E=2-4/1). Tiroid bezinin çevresel iyoda bağımlılığı bezi, radyoaktif iyotun genotoksik etkisi ve iyot eksikliğine sekonder tiroid stümölan hormon (TSH) uyarısının nongenotoksik etkisine duyarlı kılar. Bunun sonucu olarak tiroid kanseri çevresel, genetik ve hormonal faktörlere bağlı olarak gelişebilir (1).

Tiroid tümörleri son olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflmasında ele alınmış, önceki sınıflamada yer almayan Az Diferansiye Karsinom ana başlıklara eklenirken onkositik karsinom ve onkositik adenom ayrı bir kategori olmaktan çıkarılıp FA, FK ve PK'un alt grupları olarak değerlendirilmiştir (1)(Tablo 1).

Folliküler neoplaziler tiroid follikül epitelinden köken alıp, folliküler gelişim gösteren benign ve malign lezyonlar grubu olup bu grupta yer alan FA, FK ve PKFV arasındaki ayırıcı tanı güçlüğü yanı sıra aslında neoplastik bir süreç olmayan adenomatöz nodüller de benzer görünümüleriyle doku ve sitolojik materyalde ayırıcı tanıda sorun yaratmaktadır (21, 25, 27, 37, 47).

Tablo 1: Tiroid tümörleri DSÖ 2004 sınıflaması

Tiroid Kanserleri

Papiller karsinom

Foliküler karsinom

Az diferansiye karsinom

Undiferansiye (anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller karsinom

Mikst medüller ve foliküler karsinom

Timus benzeri diferansiyasyonlu iç hücreli tümör

Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler

Foliküler adenom

Hyalinizan trabeküler tümör

Diğer Tiroid Tümörleri

Teratom

Primer lenfoma ve plazmositom

Ektopik timoma

Anjiosarkom

Düz kas tümörleri

Periferik sinir kılıfı tümörleri

Paragangliom

Soliter fibröz tümör

Foliküler dendritik hücre tümörü

Langerhans hücre histiositozu

Sekonder tümörler

Foliküler Paternli Tiroid Nodülleri

Nodüler Guatr

En sık görülen tiroid hastalığıdır ve tiroid nodüllerinin en sık sebebidir (7,9). Hastalık klinik olarak erişkin popülasyonun %3-5'inde, otopsilerin %50'sinde görülür (9,10). Klinik olarak olguların çoğu ötiroid ve ilk tespit edildiğinde aşırı büyümeye bağlı trakeal obstrüksüyona neden olabilecek, bezi distorsiyone eden multinodüler görünümündedir. Tek, iyi sınırlı, dominant nodül şeklinde ortaya çıktığında gerçek bir neoplaziden ayırmak oldukça güçtür (9).

Makroskopik olarak tiroid bezi lobüle kontürlü ve büyümüştür (50-800 gr). Genellikle bir lob diğerinden daha büyüktür. Kesitlerde normal tiroid dokusuyla birbirinden ayrılmış, bazıları tamamen ya da kısmen kapsüle, değişik yoğunluklarda kolloid içeren multipl nodüller izlenir. Fibröz bantlar, kanama, kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon sıktır (9-11).

Mikroskopik görünüm değişkendir. Bazı nodüller yassılaştırmış epitelle döşeli büyük folliküllerden oluşurken bazıları oldukça sellüler ve hiperplastiktir. Tümüyle ya da kısmen onkositik hücrelerle karakterli olabilir (9-11).

Nodüler guatrlı (NG) olgularda gelişen dominat nodülün (adenomatöz nodül) gerçek bir adenomdan ayırmak subjektif bazı kriterlere bağlıdır (9-11). Adenomlar sıklıkla tek, enkapsüle ve çevre parankimden farklı görünümündedir. Komşu tiroid dokusunda bası bulguları izlenir. Adenomatoid nodül sıklıkla pek çok nodülden biridir, enkapsülasyonu tam değil ve folliküllerin çapları birbirinden farklıdır. Çevre parankimde bası bulguları yoktur. Ancak bu bulgular kesin olmayıp bazı olgularda kesin ayırım mümkün değildir (2,9,10). Bazen fokal papiller karsinoma özel nükleer özellikler sergileyen hücre grupları içerebilir ya da belli belirsiz kapsülü olabilir (12).

Klonalite çalışmalarında nodüler guatrlarda proliferasyon poliklonal, adenomlarda monoklonaldır (9,10,16, 31). Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda adenomatöz nodüllerin bir kısmında monoklonal bir proliferasyon saptanırken, küçük ama anlamlı bir orandaki FA olgusunda poliklonal bir proliferasyon saptanmıştır (9).

Tedavi asemptomatik olgularda gerekli değildir. Bası bulguları oluşturan büyümelerde tedavi bilateral subtotal tiroidektomidir (9).

Foliküler Adenom

Tiroidin folliküler hücre diferansiasyonu gösteren benign, enkapsüle tümördür (2,6-11). Hemen her zaman soliterdirler ve soliter tiroid nodüllerinin sık rastlanan sebeplerindendir. Bu nedenle İİAB sıklıkla uygulanmaktadır ancak kesin tanı verilememektedir (9-11).

Kadınlarda daha sık görülür. Maligniteye progresyonda multinodüler guatr ile soliter soğuk nodüller arasında fark bildirilmemiştir (2).

Foliküler karsinomlarla benzer etyolojik faktörleri paylaşırlar. Folliküler adenomlarda radyasyonla ilişki folliküler karsinoma göre daha iyi ortaya konmuştur. Radyasyonla indüklenen FA'larda uzun bir latent periyot gözlenir. Adenomlar iyot yetmezliği olan alanlarda genellikle nodüler guatrın bir parçası olarak sık görülür (2).

Makroskopik olarak soliter, yuvarlak ya da oval, tümüyle ince fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Kesit yüzü homojen etsi görünümündedir. Kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon gibi sekonder değişiklikler görülebilir ancak hiperplastik nodüllere göre daha nadirdir. Sıklıkla 1-3 cm boyutlardadır ancak daha büyük de olabilirler (2, 9-11).

Mikroskopik olarak genellikle ince olmakla birlikte değişik kalınlıkta fibröz bir kapsülle çevrilidir. Kapsüler ya da vasküler invazyon yoktur. Bası bulguları izlenen çevre dokudan yapısal ve sitolojik olarak farklı görünümündedir. Makrofolliküler, mikrofolliküler, normofolliküler, trabeküler ya da solid (embriyonel) gibi değişik yapısal paternler sergiler. Ancak bu paternlerin klinik bir önemi yoktur (2). Tümör hücreleri kübik, kolumnar ya da poligonaldır ve sıklıkla uniform, koyu, yuvarlak nükleuslara sahiptir. Bazen iri, hiperkromatik nükleuslar da izlenebilir. Fiksasyonun geciktiği santral bölgelerde nükleuslar daha iri ve soluk olabilir ancak tipik papiller karsinom nükleer özelliklerini tam karşılamazlar. Mitotik figürler nadirdir. Konvansiyonel histolojik kesitlerde net değerlendirilemeyen ince kapiller ağ ile iyi vaskülerize dar bir stroması vardır. Subkapsüler alanda fokal miksoid değişiklik

görülebilmek (2). Stromal ödem, fibrozis, hyalinizasyon, kanama, kalsifikasyon, kist formasyonu ve infakt gibi sekonder değişiklikler izlenebilir (2, 9-11).

FA-AN ayrımı sıklıkla güçtür ve subjektif kriterlere dayanır. FA, non-neoplastik nodüllerden tek olması, enkapsülasyon, nodül içerisinde çevre dokudan farklı görünümde uniform patern ve çevre dokuda bazı bulguları izlenmesi ile ayrılır (2, 9-11). Ancak adenomlar multipl da olabilirler ve bazen hiperplastik nodüller adenomdan ayırdedilemeyecek histolojik görünümde olabilir (9-11).

Tümüyle benign davranış gösteren FA'ların PKFV ve MiFK'dan ayırıcı tanısı önem taşır (6-11). Tanım olarak FK' lardan vasküler ve kapsüler invazyonun yokluğuyla ayrılırken, PKFV'dan papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerinin yokluğuyla ayırd edilebilir (2).

Histokimyasal ve immunohistokimyasal profili normal tiroid follikülü ile benzerdir. Tiroglobulin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler pozitif (2,6-9), sitokeratin-19 (CK19), kalsitonin, pankreatik endokrin markerlar(2) ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (YMA-CK) negatiftir (6).

FA'ların standart tedavisi lobektomidir (7). Komplet rezeksiyon sonrası daha ileri bir risk taşımaz (2).

Değişik morfolojik varyantları tanımlanmıştır (tablo2).

Tablo 2: Folliküler adenom varyantları (DSÖ 2004)

Folliküler Adenom

- Onkositik adenom
- Papiller hiperplazili folliküler adenom
- Fetal adenom
- Taşlı yüzük hücreli adenom
- Müsinöz folliküler adenom
- Lipoadenom
- Berrak hücreli folliküler adenom
- Toksik (hiperfonksiyonel) adenom
- Atipik adenom
- Bizar nükleuslu folliküler adenom

Foliküler Adenom Varyantları;

-Onkositik adenom: Soliter, iyi sınırlı, enkapsüle, sıklıkla merkezinde skar dokusu izlenen karakteristik maun kahverengisi görünümündedir. İİAB sonrası infakt gelişimi eğilimi vardır. Spontan infakt da gelişebilir. Tümör geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu, nadiren de olsa hiperkromatik olabilen açık nükleuslu hücrelerden oluşur. Tiroidin diğer folliküler adenomları gibi iyi gelişmiş folliküllerden solid ve/veya trabeküler paterne kadar değişik görünümler sergileyebilir. Kolloid sıklıkla kondansedir ve psammom cisimciklerini taklit eden yapılar oluşturabilir. Fokal papiller yapılar görülebilir. Bazen yaygın papiller gelişim gözlenebilir. Onkositik papiller karsinomdan ayırd edilmesi gerekir ki bu da papiller karsinom (PK) için tanımlanan nükleer özelliklerin yokluğuyla mümkündür. FK'dan kapsül ve damar invazyonunun yokluğuyla ayrılır. Adenomatoid onkositik nodüller sıklıkla Hashimoto tiroiditi ile ilişkili gelişirler ve gerçek adenomlardan ayırd edilmeleri güçtür. Multipl onkositik adenomlar özellikle genç bayan hastalarda görülebilir ve karsinoma progresyon riskiyle ilişkilidir (2).

-Papiller hiperplazili folliküler adenom: FA'un papiller varyantı olarak da bilinen bu alt tip sıklıkla enkapsüle ve kısmen kistiktir. Uniform, yuvarlak ve hiperkromatik nükleuslu kolumnar hücrelerle döşeli folliküller yanı sıra geniş ya da ince papiller yapılardan oluşur. Baskın olarak çocuklarda ve adolesanlarda görülür (2).

-Fetal adenom: Özellikle merkezi kısmında izlenen ödematöz stromada mikrofolliküler/trabeküler paternle karakterlidir. %50'sinden fazlası anöploiddir (2).

-Taşlı yüzük hücreli adenom: Nükleusu perifere iten belirgin sitoplazmik vakuole sahip taşlı yüzük hücreleriyle karakterlidir. Sitoplazmik vakuoller tiroglobulin ile pozitif boyanma gösterir (2).

-Müsinöz folliküler adenom: Abondan ekstrasellüler müsin akümüasyonu ile karakterli, sıklıkla mikrokistik, retiküler ya da multikistik paternin eşlik ettiği lezyonlardır. Folliküler neoplazi için tipik özellikler sıklıkla lezyonun bir kenarında izlenir (2).

-Lipoadenom: Tümör içerisinde matür yağ dokunun izlendiği folliküler adenom tipidir (2).

-Berrak hücreli adenom: Lipid ya da glikojen akümüasyonu veya intrasellüler tiroglobulin depozisyonu ile mitokondrilerin balonlaşmasına bağlı tümör hücre sitoplazmasının berraklaşmasıyla karakterlidir. Tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif boyanma metastatik tümörlerden ayırd edilmesini sağlar (2).

-Toksik adenom: Uzun hücrelerle döşeli, Graves'dekine benzer şekilde lümene doğru papiller projeksiyonların da izlendiği folliküllerle karakterlidir(2).

-Atipik folliküler adenom: spontan nekroz, bol mitoz, yüksek sellülarite, nükleer atipi, alışılmışın dışında histolojik paternler (örn: iğ hücre demetleri) gibi rahatsız edici özellikler gösteren ancak doğru bir örnekleme ile kapsül ya da damar invazyonu saptanmayan folliküler neoplazilerdir (2,6).

-Bizar nükleuslu folliküler adenom: Tipik FA içerisinde izole ya da küçük gruplar halinde iri hiperkromatik nükleuslu anormal hücrelerin varlığıyla karakterlidir (2).

-*Hyalinizan trabeküler tümör*: Daha önceki sınıflamada FA'un bir alt varyantı olarak ele alınan hyalinizan trabeküler tümör DSÖ 2004 sınıflamasında ayrı bir başlık olarak verilmektedir(1,3). Özel bir histoloji sergileyen folliküler kökenli lezyonlardır. Trabeküler büyüme paterni ve belirgin intratrabeküler hyalinizasyonla karakterlidir. Histoloji paragangliomlara benzer ancak folliküler epitelden köken alır (9,10). Nükleer özellikleri PK'lara benzer. Bu nedenle PK ile ilişkili bir lezyon olduğu düşünülmüş, iki çalışmada bu düşüncüyü destekleyen RET/PTC yeniden düzenlenimi tanımlanmıştır (3,7). Tümör sıklıkla kronik lenfositik tiroidit zeminde gelişir. Klasik papiller karsinomla ilişkili olarak multinodüler guatrın bir komponenti şeklinde de izlenebilir (3). Lezyonların büyük çoğunluğu benign neoplazi gibi davranır ve buna göre tedavi edilmelidir (3,9,10). Bazı olgularda lenf nodu metastazı bildirilmiştir ancak bu olgular tartışmalıdır. Moleküler ve biyolojik olarak PK ile ilişkisine dair kanıtlar göz önüne alındığında "hyalinizan trabeküler tümör" ifadesi "hyalinizan trabeküler adenom" ifadesine tercih edilmelidir (6).

Foliküler Karsinom

Tiroid malignitelerinin %10-15'ini teşkil eder, ancak iyot eksikliğinde ve endemik guatr bölgelerinde insidans %25-40'a kadar çıkar. Baskın olarak kadınlarda ve 5. dekatta görülür (4,6,9-12,14).

İyot eksikliği ve radyasyon maruziyeti FK gelişiminde risk faktörüdür (4,6,9,10,12,14).

PK'dan farklı olarak FK hemen her zaman soliterdir. Genellikle hematojen yolla kemik, akciğer, beyin ve karaciğere metastaz izlenir. Lenf düğümü metastazı son derece nadirdir. Metastazlar radyoaktif iyota (RAİ) yüksek afinite gösterir (4,7-12,14).

Makroskopik olarak tümörler sıklıkla enkapsüle, yuvarlak ya da oval, solid tümörlerdir ve genellikle 1 cm'den büyüktürler. Kesit yüzünde gri-ten renginden kahverengiye kadar değişen renk spektrumu sergiler. Minimal invaziv folliküler karsinom (MİFK)'lar daha kalın ve düzensiz bir kapsüle sahip olma eğilimleri dışında FA'dan ayırd edilemezler. Yaygın invaziv folliküler karsinom (YİFK)'lar yaygın kapsüller permeasyon gösterirler. Bazı olgularda enkapsülasyon görülmeyebilir (4,6-9,32).

Mikroskopik olarak PK için tanımlanan tipik nükleer özellikleri taşımayan follikül hücrelerinin invaziv neoplazisidir. Kolloid içeren iyi gelişmiş folliküllerden solid ya da trabeküler büyüme paternine kadar değişen morfolojik görünümde olabilir (1). MİFK'nın İİAB'lerinde ve frozen kesitlerde FA'dan ayrımı mümkün değildir. Tanı lezyonunun periferinde kapsül ya da damar invazyonunun gösterilmesine dayanır (9,10).

YİFK klinik ve cerrahi olarak maligndir. Kan damarlarında ve/veya tiroid parankiminde yaygın infiltrasyon söz konusudur. Sıklıkla kapsüle değildir ve mikroskopik olarak maligniteyi belirten sitolojik görünümdeydir. Çoğunlukla solid ya da trabeküler büyüme paterni sergiler ve yüksek mitotik aktivite gözlenir (11). Enkapsüle olan ancak yaygın damar invazyonu (4 ve üzeri) gözlenen olguların da YİFK sınıfında değerlendirilmesi önerilmektedir (6,9).

Damar invazyonu kapsül içinde ya da hemen kapsül dışında, venöz damarların duvarına tutunmuş bir ya da birden fazla tümör hücre kümesi

şeklindedir. İntravasküler tümör kitleleri sıklıkla endotelle döşelidir (4,6,9,10). Vasküler invazyonun subendotelyal tümöral hücre koleksiyonundan, sıkışmış grupları çevreleyen retraksiyon artefaktından, artifisyel tümör ekiminden ve intravasküler endotelyal proliferasyondan ayırd edilmesi gerekir (4).

Kapsül invazyonu kapsülün tam kat tutularak bütünlüğünün bozulması şeklindedir. Bu alandan tümör kitlesi mantar şeklinde çevre dokuya uzanım gösterir (4,9,10). Kapsülün intakt izlenip, kapsül dışında tümör adası görülmesi halinde seri kesitlerle kapsülün rüptüre olduğu alanın gösterilmesi gerekir (9).

Yalnızca kapsül invazyonu izlenen olgular ile kapsül invazyonu olsun ya da olmasın vasküler invazyon gözlenen olgular arasında belirgin prognostik farklılık olduğu söylenmektedir (7-9, 12, 15, 17, 18, 22). Ayrıca vasküler invazyon izlenen olgularda da tutulan damar sayısına bağlı prognostik fark söz konusudur (6, 9,12,18). Bu nedenle folliküler karsinomların aşağıdaki şekilde sınıflandırılması önerilmektedir (9):

- Enkapsüle Folliküler Karsinom

Yalnızca kapsüler invazyonlu

Sınırlı vasküler invazyon (<4)

Yaygın vasküler invazyon (>= 4)

-Yaygın İnvaziv Folliküler Karsinom .

D'Avanzo ve ark.(17) ile N. Nikiforova (22) ve ark. ise çalışmalarında folliküler karsinomu 3 gruba ayırmışlardır. Buna göre:

-Minimal invaziv folliküler karsinom: Yalnızca kapsül invazyonu var.
(5 yıllık sağ kalım %98)

-Orta düzeyde invaziv folliküler karsinom: Damar invazyonu (+), kapsül invazyonu (+/-) (5 yıllık sağ kalım %80)

-Yaygın invaziv folliküler karsinom: Ekstratiroidal doku invazyonu (+)
(5 yıllık sağ kalım %38)

YİFK'da prognoz kötü iken MİFK'da yaşam süresi uzundur. Metastaz YİFK'larda %80, yalnızca kapsül invazyonu gözlenen MİFK'da <%1, anjioinvaziv MİFK'da %5'tir. Hastalığa bağlı ölüm YİFK'da %50, MİFK'da %3-5'tir (4,9,12).

Uzak metastaz varlığı, >45 yaş, büyük tümör çapı (>4 cm), yaygın damar invazyonu, ekstratiroidal yayılım, az diferansiye alanların varlığı kötü prognostik faktörlerdir (4,9,10,16).

MİFK'larda tedavide lobektomi+istmusektomi ya da subtotal tiroidektomi yeterli iken YİFK'da total tiroidektomi ve bazı merkezlerde takiben radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi uygulanmaktadır (9,14).

İmmunohistokimyasal olarak folliküler karsinomlar Tiroglobulin,TTF-1, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile pozitifdir. Gal-3, HBME-1, CD15 ve CD44v6'nın da pozitif olduğu bildirilmektedir (4).

Varyantları:

-Onkositik Varyant: tümüyle ya da baskın olarak (>%75) onkositik hücrelerden oluşan follikül hücre kökenli malign neoplazidir. Diğer sınıflamalarda ayrı bir antite olarak tanımlanan onkositik karsinom DSÖ 2004 sınıflamasında folliküler karsinomun bir varyantı olarak ele alınmıştır. Ancak bazı klasik kitaplarda hala ayrı bir grup olarak tanımlanmaktadır (9). FKOV tiroid malignitelerinin %3-4'ünü teşkil eder. Baskın olarak kadınlarda ve konvansiyonel FK'lardan ortalama 10 yıl daha geç yaşta (ortalama 61y) izlenir. Nodal metastazın %5'den az olduğu unifokal kitleyle karakterli konvansiyonel FK'dan farklı olarak FKOV nodal metastazla yaklaşık %30 olguda ilişkilidir. Memorial Sloan Kettering'in serilerine göre uzak metastaz açısından konvansiyonel FK ile FKOV arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte metastazların kümülatif insidansı FKOV'da (%33), non-onkositik FK'a (%22) göre daha yüksektir (4).

Makroskopik olarak maun kahverengisi rengindedir. İİAB sonrası infakta gitme eğilimi vardır. Kanama, kist oluşumu, skar alanları İİAB ile ilişkili değişiklikler olup spontan olarak da gelişebilir (4).

İyi gelişmiş folliküllerden solid/trabeküler paterne kadar değişik görünümler sergileyebilir. Solid/trabeküler formunda kolloid ya yoktur ya da azdır. Nükleus hiperkromatik ve pleomorfik olma eğilimindedir ve belirgin eozinofilik nükleolü vardır. Kolloid bulunduğu psammom cisimciklerine benzer şekilde periferik konsantrik kalsifikasyonla bazofilik olma eğilimindedir. Karsinom tanısı kapsül ve/veya damar invazyonunun

gösterilmesine bağlıdır. Konvansiyonel FK gibi minimal ve yaygın invaziv olarak sınıflanır (4).

-Berrak Hücreli Varyant: Baskın olarak glikojen, müsin, lipid ya da dilate mitokondri içeren berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan folliküler karsinomdur (4).

Papiller Karsinom

ABD'de tüm kanserlerin %1'ini oluşturur ve mortalite oranı %0.2'dir. Diyetle iyot fazlalığı olan ülkelerde bezin en sık malign tümörüdür. Herhangi bir yaşta görülebilir ancak çoğu 3 ve 5. dekattadır. Kadınlarda daha sıktır (2:1 ya da 4:1). Biyolojik olarak sessizdir ve prognozu mükemmeldir (10 yıllık sağ kalım >%90). Lenfatikleri invaze ederek multifokal lezyonlar ve lenf nodu metastazına neden olur. Venöz invazyon ve boyun dışı metastaz nadirdir (%5-7) (5,10,11).

Etyoloji; endemik guatr alanlarında diyetlerine iyot eklenen hastalarda FK oranı düşmüş, PK oranı yükselmiştir. Eksternal radyasyon maruziyetinin PK gelişiminde etkisi büyüktür (5). Radyasyon maruziyetinden tümör gelişimine kadar geçen ortalama süre 20 yıldır (10). Lenfositik tiroiditle sıkı ilişki göstermektedir (5).

Histolojik olarak tanıtıcı özelliklere sahiptir. Santral bir fibrovasküler kora sahip papiller yapıları tek ya da bir kaç sıralı, kalabalıklaşmış oval nükleuslu hücreler döşer. Olguların %40-50'sinde görülen psammom cisimcikleri tümör hücreleriyle ilişkilidir ya da tümör stromasında izlenir. Bu cisimlerin tiroid dokusunda varlığı bezin herhangi bir yerinde PK varlığının göstergesidir. Lenf düğümlerinde de psammom cisimciklerinin varlığı tiroid bezinde PK varlığı açısından uyarıcıdır.

Nükleus özellikleri karakteristiktir: Soluk berrak, boş, buzlu cam veya 'orfan-annie' gözü şeklinde tanımlanır. Normal folliküler hücre nükleuslarına göre daha büyük ve ovaldir. Kromatin hipodensdir ve nükleer membran belirgindir. Nükleuslarda sıklıkla üst üste binme şeklinde dizilim gözlenir. Sitoplazmik intranükleer invajinasyonlar sıklıkla vardır. Bir diğer tipik özelliği nükleer oluklanmalardır ancak PK'larda daha sık olmak üzere Hashimoto

tiroiditi, FA, adenomatöz hiperplaziler gibi pek çok tiroid lezyonunda görülebileceğinden PK için diagnostik değildir (5,6,10)

Tedavi total tiroidektomi ve takiben RAİ ya da lobektomi veya subtotal tiroidektomi ve TSH supresyonudur (9,11).

Tanı anında bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır (%50) ancak bu durum uzun dönem prognozu olumsuz etkilemez. Uzak organ metastazı (akciğer ve kemik) %5-7 olguda izlenir. Multipl metastazların RAİ ile tedavisi sonucu yaşam süresi uzar. PK nedeniyle ölüm nadirdir (9,11).

İleri yaş, erkek cinsiyeti, büyük tümör çapı, ekstratiroidal yayılım olumsuz prognostik faktörlerdir (9,11).

İmmunohistokimyasal olarak TTF-1, Tiroglobulin ve pansitokeratin pozitiftir. CK19 ve YMA-CK sıklıkla PK'da pozitiftir ve diğer belirleyicilere göre pozitiflikleri diagnostik açıdan daha büyük öneme sahiptir (5, 9, 26)

Histolojik olarak çeşitli varyantları tanımlanmış olup (tablo 3) burada folliküler lezyonlarla ayırıcı tanı sorunu yaratan PKFV ve PKOV üzerinde durulacaktır.

Tablo 3: Tiroid papiller karsinom varyantları (DSÖ 2004)

Papiller Karsinom	
-Folliküler varyant	-Fokal insüler komponentli papiller karsinom
-Makrofolliküler varyant	
-Onkositik varyant	-Skvamöz hücreli karsinom ya da
-Berrak hücreli varyant	mukoepidermoid karsinomla birlikte
-Diffüz sklerozan varyant	papiller karsinom
-Tall cell varyant	-İğ hücreli ve dev hücreli karsinomla
-Kolumnar hücreli varyant	birlikte papiller karsinom
-Solid varyant	-Kombine papiller ve medüller
-Kribriform karsinom	karsinom
-Fasiit benzeri stromalı papiller karsinom	-Papiller mikrokarsinom

-Papiller karsinom folliküler varyant: Gerçek insidansı FK ya da FA olarak sınıflanmış olgular nedeniyle belirlemek güçtür(5,9,10). Makroskopik olarak çoğu enkapsüle folliküler neoplazilere benzer. Mikroskopik olarak düzensiz şekilli küçük-orta boy folliküllerden oluşur. Hipereozinofilik ya da çevresinde yenik görünümü izlenebilen kolloid, folliküllerin lümeninde değişken oranda bulunur. Follikülleri döşeyen hücrelerin çoğu nükleer oluklanma ya da pseudoinklüzyonların izlendiği, iri berrak nükleuslu hücrelerden oluşur. Psammom cisimcikleri ve stromal sklerozis ara sıra izlenirken intrafolliküler multinükleer dev hücreler daha sık görülebilir. Olguların yaklaşık üçte biri enkapsüledir (5,6,7). Enkapsüle PKFV'da prognoz klasik PK'dan farklı değildir (5,10,12) Diffüz ya da multinodüler PKFV'da kan damarı invazyonu ile uzak metastaz eğilimi vardır (5,29). Enkapsüle tipte tanı zorluğu daha belirgindir ve sıklıkla FA, NG ya da MİFK ile karışır (12)

İmmunohistokimyasal olarak YMA-CK pozitifliği FA ve FK'dan ayırmada yardımcıdır (7-11). CK19'un NG ve FA gibi benign nodüllerde negatif olduğu, PK'ların büyük çoğunluğunda güçlü pozitif boyanma gösterdiği bildirilmektedir (9,26,34). Ancak tipik nükleer özelliklerin varlığında CK19 negatifliği tanıyı ekarte ettirmez (9,26,34). CK19 daha az olmakla birlikte FK'larda da pozitif olabilir (46). CD10'un PKFV ve FK'da pozitif olduğu, klasik PK ve FA'da ise negatif olduğu bildirilmiştir (26,29).

-Papiller karsinom onkositik varyant: Makroskopik olarak maun kahverengisi görünümü ile karakterli olup histolojik olarak papiller ya da folliküler patern gösterebilir. Papiller tümörler fibrovasküler stromal korları onkositik hücrelerin döşediği kompleks dallanan papiller yapılarla karakterlidir. Folliküler gelişim gösterenler değişken oranda kolloid içeren makro ya da mikro folliküllerle karakterlidir. Tümörler iyi sınırlı hatta enkapsüle olabilir, ancak dikkatli incelemede çevreleyen kapsülde infiltrasyon gözlenebilir. Tanı konvansiyonel PK'da izlenen nükleer özelliklerin bulunmasına dayalıdır (5).

Onkositik (Hurtle Hücreli) Lezyonlar

Morfolojik olarak büyük, hücre sınırları belirgin, geniş granüler sitoplazmalı, iri nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerdir. Sitoplazmik granülarite morfolojik, fonksiyonel ve genetik anormallikler gösteren mitokondri içeriğine bağlıdır (9-12).

Onkositik özellikler NG, nonspesifik kronik tiroidit, uzun süreli hipertiroidi, hashimato tiroiditi ve neoplaziler gibi çeşitli benign ya da malign tiroid lezyonlarında görülebilir ve herhangi bir antite için spesifik değildir (7-10).

Etyopatogenez : Sitoplazmada mitokondri birikiminin, mitokondrial enzimleri kodlayan mitokondrial DNA (mtDNA)'daki primer değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu olayda rol oynayan mekanizmadan bağımsız olarak, mitokondrial fonksiyondaki herhangi bir defekt, mitokondrial proliferasyonun uyarılmasıyla mitokondri sayısında artışa neden olur(12) .

Delesyona ve/veya mutasyona uğramış mtDNA'ya sahip mitokondri normal mitokondriye göre daha çok proliferer olur ve hücre sitoplazmasında anormal mitokondri yüzdesinde progresif artışa neden olur (12).

Mitokondrinin progresif birikimine neden olan patojenik mekanizma, mitokondrinin yıllar içinde, bölünmeyen ya da yavaş bölünen hücrelerin sitoplazmasında biriktiği fikrini desteklemektedir. Bu patojenik mekanizma oksifilik hücrelerin gastrointestinal trakt, respiratuar trakt , deri ve benzeri yerlerin karsinomlarında nadirken, parankimatöz organların tümörlerinde ve organdan bağımsız olarak endokrin/nöroendokrin tümörlerde görülmesini de açıklamaktadır. Mitokondri ancak aktif bölünmeyen tümör hücrelerinde birikebilir (12). Yavaş büyüyen hücrelerde birikimin mümkün olabileceği göz önünde tutulursa pek çok onkositik tümörün benign ya da düşük malignite potansiyelli olduğu yargısına varmak doğaldır. Bunun tek istisnası tiroidin bazı onkositik karsinomlarıdır (12).

Tümör gelişim mekanizması henüz tam anlaşılmamıştır. Çeşitli olasılıklar söz konusudur; ya mitokondrial anormallikler apoptozu önleyerek hücre yaşamını uzatır ya da mitokondri fonksiyonundaki defekt hipoksi

uyarısına neden olarak pro-angiogenez yollarını ve proliferasyonu (?) uyararak HIF-1 (hipoksiyle uyarılabilir faktör) düzeylerinin artmasına neden olur.

Onkositik özellikler gösteren PK olgularında yapılan bir çalışmada bu tümörlerin gelişiminin, mitokondrial değişiklikler ve bir ya da daha fazla onkojenik basamağın (örn: PK için RET/PTC ya da TRK yeniden düzenlenimi, ya da BRAF mutasyonu) birlikteliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (12).

Onkojenik basamakların gelişim zamanı 2 farklı duruma neden olur:

a) primer oksifilide önce mitokondrial değişiklik, sonra onkojenik basamaklar gelişir ve tümör tümüyle oksifilik görünümde izlenir.

b) sekonder oksifilide önce onkojenik basamaklar, sonra mitokondrial değişiklik meydana gelir ve tümör içinde değişik alanlarda oksifilik odaklar izlenir (12).

Önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi papiller ve folliküler karsinomlardan ayrı bir kategoride sınıflandırılan ve daha agresif seyirli olduğu düşünülen onkositik lezyonlar (10,11) artık bu karsinomların bir varyantı olarak değerlendirilmektedir (1,9,12).

Onkositik varyant PK ve FK tanısını vermede konvansiyonel formlarda kullanılan ölçütler kullanılmaktadır: PK için nükleer özellikler, FK için kapsül ve/veya damar invazyonu önem taşımaktadır. Yeni tanımlanan "iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirsiz", "iyi diferansiye karsinom, NOS" ifadeleri onkositik neoplaziler için de geçerlidir (12).

PKOV ve FKOV'da prognoz, aynı yaş ve evredeki olgular karşılaştırıldığında klasik eşleniklerinden farklı değildir. Tiroid onkositik karsinomlarında tek olumsuz durum iyot tutabilme yeteneklerinin daha az olmasına bağlı RAİ tedavisine cevabın düşük olmasıdır (9).

İmmunohistokimyasal olarak tiroglobulin, CEA, S100 gibi pek çok belirleyici pozitifdir. Ancak bu boyanmaların çoğu spesifik değildir ve onkositler pek çok belirleyici ile belirgin boyanma gösterebilir (9).

Tedavi adenomlarda lobektomi, karsinomlarda total tiroidektomidir. Sıklıkla RAİ tedavisine dirençli olduğundan eksternal radyoterapi tedaviye eklenir (11).

Tiroid Tümörlerinde Yenilikler

1- Folliküler paterndeki enkapsüle tümörlerin tanısında iki sorun söz konusudur:

A) PK'da izlenen tipik nükleer özelliklere benzer minör nükleer değişiklikler PKFV tanısı koymak için yeterli midir?

B) Minör kapsüler penetrasyon malignite demek için yeterli midir?

Bu sorunlara bağlı karar verilemeyen ara olgular için 3 yeni ifade tanımlanmıştır (4,9,12):

“iyi diferansiye tümör, malignite potansiyeli belirsiz”

“iyi diferansiye karsinom, NOS”

“folliküler tümör, malignite potansiyeli belirsiz”

Nükleer değişiklikler PK tanısında major rol oynamaktadır. Ancak iyi diferansiye, folliküler paterdeki enkapsüle tümörlerde, PK'u işaret eden tek bulgunun minör nükleer değişiklikler olduğu olgularda kesin malign ya da kesin benign kararı vermenin güçlüğü kabul edilmelidir. Bu gibi olgularda papiller ya da folliküler diye spesifiye etmeden **invazyon bulgusu yoksa** “iyi diferansiye tümör- malignite potansiyeli belirsiz” , **invazyon varsa** “iyi diferansiye karsinom,NOS” ifadeleri tercih edilmelidir (12,19,53).

İkinci problem malignitenin belirlenmesinde kapsül ve/veya damar invazyonunun rol aldığı folliküler kategoride yer alan enkapsüle lezyonlardır. Vasküler invazyonun izlenmediği ve kapsül penetrasyonu konusunda ciddi kuşkunun bulunduğu az sayıda tümör vardır ve bunlarda düşük malignite potansiyeli gözlenmiştir. Bu tümörleri tanımlamada “folliküler tümör, malignite potansiyeli belirsiz” ifadesinin kullanılması önerilmektedir (12,19,37) Bu olgular sıklıkla benign klinik davranış sergilemektedirler (4,9).

2- PK nükleuslarına sahip küçük foküslerin benign lezyonlarda karşımıza çıkması FA'larla sınırlı değildir. Hashimoto tiroiditi ve NG'larda da benzer sorun yaşanmaktadır. Bu gibi durumlarda ana tiroid lezyonundan bağımsız olarak bu odakların papiller mikrotümör şeklinde tanımlanması önerilmektedir (12,20). Ancak unutulmaması gereken bazı noktalar vardır: NG olgularında PK nükleuslarına sahip odaklar yaygın ve farklı nodüllerde de izleniyorsa PKFV'un nadir bir formu olan diffüz/multinodüler PKFV akılda

tutulmalıdır. Eđer iri, berrak, düzensiz şekilli nükleuslar nadir ve küme oluşturmuyorsa NG (adenomatöz nodül) tanısının ötesine geçilmemelidir. Eđer benzer nükleuslar nodüllerden birinde konsantre olmuş ve burada bir ya da daha fazla mikrokarsinom oluşturma eğilimindeyse, bu nodül PKFV olarak tanılandırılmalıdır (12).

3- Onkositik (Hurtle hücreli) tümörler: Geçmiş yıllarda tiroidin onkositik lezyonlarının çoğunun malign olduğu düşünölmekte ve PK ve FK dışında ayrı bir kategoride sınıflanmaktaydı (10,11). Son sınıflamaya göre onkositik lezyonlar konvansiyonel PK, FK ve FA tanısında kullanılan tanı ölçütleri esas alınarak bu lezyonların varyantı olarak kabul edilmiş ve eski sınıflamada ki onkositik karsinom başlığı kaldırılmıştır (1,12)

İyi Differansiye Tiroid Karsinomlarında Moleküler Patoloji

Foliküler Karsinom

Foliküler karsinomda en belirgin moleküler özellikler Ras mutasyonu (1,12,13,21) ile PAX8-PPAR γ yeniden düzenleniminin (1,9,12,13) yüksek prevalansda görülmesidir. Yakın zamanda PAX8-PPAR γ translokasyonunun FA'da sınırlı olduğu ve bu nedenle malignite belirleyicisi olarak kabul edilebileceği iddia edilmiş (12,24) ancak başka çalışmalarda FA'larda da translokasyon gösterilmiştir (12,23). Bazı otörler FK'larda iki alternatif ve birbirinden bağımsız patojenik yolun varlığını iddia etmiş ve PAX8-PPAR γ translokasyonunun galektin-3 pozitif/HBME-1 negatif immunfenotip sergileyen olgularda daha sık olduğunu, Ras mutasyonunun ise galektin-3 negatif/HBME-1 pozitif immunfenotiple ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12,22). PPAR γ yeniden düzenlenimi saptanan FK'larda damar invazyonu eğilimi ve solid/nested histoloji daha yüksek oranda görölmektedir (9,12,22).

Papiller karsinom

Foliküler karsinomdan farklı olarak hemen hepsi diploid ya da quasi-diploiddir (10,12). PK etyopatogenezinde RET/PTC ve TRK yeniden düzenleniminin major rol aldığı bilinmektedir (9,10,12,13). E-kaderin

downregülasyonu ve c-met overekspresyonu da rol almaktadır. Son yıllarda bir diğer major etyopatogenetik faktör olarak BRAF geni tanımlanmıştır (1,12). FK'daki Ras mutasyonu/PAX8-PPAR γ translokasyonundaki alternatif yol ilişkisi PK'da BRAF mutasyonu ve RET/PTC yeniden düzenleniminde gözlenmektedir (12).

Papiller karsinom folliküler varyant: Klasik PK'dan farklı olarak BRAF mutasyonu yalnızca %9 olguda saptanmıştır (12). PKFV'da Ras mutasyonu klasik PK'dan daha sık görülür ki bu durum PKFV'u, FK'a yaklaştırır. Bu bulgular PKFV'un klasik PK'dan genetik farklılıklar gösterdiğini ve en azından bir grubunun FK'un moleküler özelliklerinden bir kısmını taşıdığı görüşünü desteklemektedir (12).

Onkositik varyant PK/FK: PKOV'da RET/PTC yeniden düzenlenimi ve BRAF mutasyonu non-oksifilik papiller karsinomlarla benzer sıklıklarda izlenir. Benzer ilişki FKOV ile non-oksifilik folliküler karsinom arasında Ras mutasyonu/PAX8-PPAR γ translokasyonu açısından geçerlidir (12).

İmmun Belirleyiciler

Galektin-3

Galektin-3 (gal-3), β -galaktozidaz bağlayan lektin ailesinin bir üyesidir. İnsan vücudunda yaygın olarak değişik doku ve hücre tipinde, hücre tipi ve fonksiyonuna göre hücre içinde nükleus ya da sitoplazma ve/veya hücre yüzeyi gibi farklı yerlerde bulunur. Fizyolojik olarak makrofajlar, endotel hücreleri ve çok sayıda epitelyal hücrede (kolon, meme, böbrek) eksprese edilir (54-56). Gal-3 hücre-hücre, hücre-matriks ilişkisi, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, metastaz gelişimi, hücre siklus regülasyonu ve apoptozis, hücre hasarı ve onarım süreci gibi pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır (41,48,56). Memelilerde 14 farklı galektin tanımlanmıştır. Pek çoğu değişik mekanizmalar üzerinden proapoptotik görev üstlenirken gal-3 ailenin tek antiapoptotik üyesidir (41). Büyük hücreli lenfoma, kolorektal

karsinom, meme karsinomu, melanom, beyin tümörleri, hepatosellüler karsinom, renal hücreli karsinom ve tiroid tümörleri gibi pek çok tümörde upregüle olduğu gösterilmiştir (52,56). Hücre-hücre, hücre-matriks ilişkisindeki rolleri gereği metastazın patogenetik mekanizmalarından sorumlu tutulmaktadır (49,50). Gal-3 polilaktozamin glikanlara olan afinitesine bağlı olarak laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks komponentlerine bağlanır. Artmış gal-3 ekspresyonu, muhtemelen hücre motilitesi ve ekstrasellüler matriks invazyonu ile ilişkili olarak pek çok tümörojenik hücrenin metastatik potansiyeli ile ilişkili bulunmuştur (47,50). Matarrese P. ve ark. çalışmalarında gal-3 artmış ekspresyonunun (overekspresyon) kanser hücrelerinin laminin, fibronektin, ve vitronektine yapışmasını arttırdığını ve apoptozise rezistans sağlayarak yaşam süresini uzattığını saptamışlar ve ekstrasellüler matrikse adezyonun artmasının tümör hücre invazyonu ve metastazla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (50). Yine Matarrese P. ve ark. ait bir çalışmada gal-3 artmış ekspresyonunun mitokondrial homeostazı sağlayarak hücreyi hasardan ve ölümden koruduğunu bildirmişlerdir (49). Metastaz sürecinin değişik evrelerinde hücrenel komponentlerden galektinleri de içeren karbonhidrat bağlayıcı proteinler ile ekstrasellüler matriks arasında etkileşiminin rol aldığı kabul edilmektedir (50).

Tiroid tümörlerinde gal-3 ekspresyonu malign folliküler epitel kökenli tümörlerle sınırlıdır. Normal ve fetal tiroid follikül epitelinde gal-3 negatiftir (56, 57). Ek olarak hiperplastik lezyonlar ve benign tiroid tümörlerinde gal-3 negatiftir ancak bu durum tüm otörlerce kabul edilmiş değildir (54).

Literatürde;

1- Gal-3 pozitifliği kuvvetle maligniteyi düşündürürken negatifliği maligniteyi ekarte ettirmez (42, 47,56,74),

2- Benign/malign ayrımında sitolojik ve histolojik ölçütlerle birlikte kullanılabilir bir belirleyicidir (36,40-42,46,52),

3- Benign /malign ayrımında güvenli bir belirleyici değildir (38,48) gibi değişik sonuçlar bildirilmektedir.

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid nodüllerinde gal-3 pozitifliğinin malignite lehine kabul edilebileceği belirtilmektedir (53).

Değişik araştırmacılar gal-3'ün hemen kapsül komşuluğunda, hatta invazyon alanında daha yoğun boyanma gösterdiğini ya da sadece bu alanda pozitif olduğunu gözlemlemişlerdir ve bu durumun gal-3'ün tümörojenik hücrenin metastatik potansiyeli ile ilişkisini yansıttığını bildirmişlerdir (36,46,51).

CD44-varyant 6 (CD44v6)

CD44 ekstrasellüler matriksin major glikozaminoglikanı olan hyaluronat için hücre yüzey reseptörü görevi gören bir transmembran glikoproteindir. Hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimleri, hücre migrasyonu, tümör büyümesi ve progresyonu gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olayın regülasyonunda fonksiyonel rol oynar (36,37,60,61).

CD44 hücre yüzeyinde standart reseptör olarak (CD44s) ya da tümör büyümesi ve progresyonu sırasında niteliksel ve niceliksel olarak değişen multipl isoformlar halinde (CD44v) ekspresse olabilir (36, 37, 62). CD44 geni en az 20 egzon içerir. İlk 5 egzon ve 16 ile 20 arası egzonlar CD44s'i kodlamaktadır. Varyant izoformları (CD44v) CD44v2-CD44v10 olarak belirlenmiştir ve CD44s çatısı üzerinde 6 ile 15 arası egzonlardaki alternatif egzon bağlantıları ile oluşurlar (61, 62).

Ratlarda CD44v ekspresyonu ile tümör progresyon ve metastazı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. İnsanlarda kolon, meme ve serviks karsinomlarında CD44v6 ekspresyonu ile lenfatik metastaz arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir. CD44v, özellikle CD44v6'nın artmış ekspresyonunun insanlarda çeşitli tümörlerde progresyon ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (58,61).

Tiroid bezinde proliferasyon olmayan tiroistlerin yüzeyinde yalnızca CD44s ekspresse edilir (36, 37, 62). CD44v6'nın ise non-neoplastik tiroid dokusunda ekspresse edilmediği, neoplastik lezyonlardan FA'da FK'a göre anlamlı oranda düşük ekspresyonu ile iki lezyonun ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir (44,59-61).

Tiroid Peroksidaz (TPO)

Tiroid hormon sentezinde tirozin rezidülerinin iodinizasyonunu ve tiroglobulinle tirozin rezidülerinin birleşmesini sağlayarak tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) oluşmasında rol alan tiroid bezine spesifik bir enzimdir (70,71). TPO ekspresyonu morfolojik diferansiasyon ve folliküler hücrelerin fonksiyonel durumuyla ilişkilidir. TPO aktivitesi Graves hastalığı gibi hipertiroidi durumlarında artmış, normal tiroid bezinde normal, NG ya da adenomlarda normal veya artmış, malignitelere azalmıştır (64,68,71). Tiroid karsinomlarında TPO aktivitesi hem niceliksel hem de niteliksel değişikliklere uğrar (64,68). İlginç olarak immunohistokimyasal sonuçlar, kullanılan antikora bağımlıdır. Yalnızca MoAb47'nin neoplazi belirleyicisi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (67, 68). TPO'nun malign tiroid lezyonlarında ekspresse edilmediği, ekspresse olsa da fokal ya da düşük düzeyde ekspresse edildiği bildirilmektedir (63, 65, 66, 68, 69, 72). Ancak normal düzeyde ekspresse edildiği de bildirilmiştir (66). Bu nedenle bazı yayınlarda ikinci bir belirleyici ile birlikte kullanımı önerilmektedir (51,68).

Tiroid malignitesinde TPO ekspresyonunun sürmesinin iyi prognozu işaret eden bir bulgu olabileceği öne sürülmüştür (51).

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Celal Bayar Üniversitesi, Ege Üniversitesi ve Manisa Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarlarının arşivinde bulunan, 1996-2005 yılları arasında folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom folliküler varyant, adenomatöz nodül, onkositik adenom, onkositik karsinom ve folliküler neoplazi tanısı almış 184 olguya ait total ya da subtotal tiroidektomi materyalleri gözden geçirilerek DSÖ 2004 sınıflaması ölçütlerine göre yeniden değerlendirildi (1-4). Belirtilen ölçütlere göre gruplandırma aşağıdaki şekilde yapıldı (Resim 1-12):

- “Folliküler Adenom”, tümüyle enkapsüle, mikro/normo ya da makrofolliküler paternde, papiller karsinom için tanımlanan nükleer özellikleri taşımayan hücrelerle karakterli lezyonlar,

-“Folliküler Adenom Onkositik Varyant”, FA için tanımlanan özellikleri taşıyan onkositik hücrelerle karakterli lezyonlar,

- “Folliküler Karsinom”, papiller karsinom için tanımlanan nükleer özellikleri taşımayan, kapsül ve/veya damar invazyonu gözlenen folliküler patternli lezyonlar. Kapsül invazyonu olarak tümörün, tümör kapsülünü tam kat aşarak komşu dokuya çıkması durumu (Resim 7), damar invazyonu olarak kapsül içindeki veya kapsül dışındaki damarlar içerisinde endotelle dōşeli veya trombüsle ilişkili tümör hücrelerinin bulunması hali kabul edildi (Resim 8-9).

FK, kapsül ve/veya damar invazyonunun sınırlı olması halinde “minimal invaziv folliküler karsinom”, komşu tiroid dokusunda ve damarlarda yaygın invazyon olması halinde “yaygın invaziv folliküler karsinom” olarak sınıflandırıldı. Folliküler karsinom için tanımlanan ölçütleri karşılayan

onkositik hücrelerle karakterli lezyonlar “folliküler karsinom onkositik varyant” olarak gruplandırıldı.

-“ Papiller karsinom folliküler varyant”, buzlu cam görünümünde, oval, elonge, iri, üst üste binme şeklinde dizilim gösteren nükleuslar, intranükleer oluklanmalar ve inklüzyonlar gibi major ve periferik yenik görüntüsü izlenen hipereozinofilik kolloid, nükleer membran düzensizliği gibi minör özelliklerin izlendiği enkapsüle olan veya olmayan, küçük ya da orta boy folliküllerle karakterli lezyonlar.

-“Papiller karsinom folliküler varyant, onkositik varyant”, papiller karsinom folliküler varyant için tanımlanan özelliklere ek olarak onkositik hücrelerle karakterli lezyonlar ,

- “İyi Diferansiye Karsinom, NOS” , invazyon gözlenen ancak nükleer özelliklerin papiller/folliküler ayırımına olanak vermediği lezyonlar.

Enkapsülasyonu tam olmayan, değişik büyüklüklerde follikül yapılarından oluşan, nodüler guatrın bir parçası olan nodüller, adenomatöz nodül olarak kabul edildi (Resim13).

Olguların yaş, cinsiyet, lezyon çapı, çevre doku yayılımı ve uzak organ metastazı varlığı, eşlik eden diğer patolojiler (tiroidit, NG, papiller mikrokarsinom) gibi bilgileri kaydedildi.

Blok seçiminde immunohistokimyasal boyamada iç kontrolü sağlamak açısından lezyon/normal doku geçişini içermesine özen gösterildi. CD44v6 boyaması açısından, miksoid değişiklik gözlenen bloklar, malign olgularda invazyon alanını içeren bloklar tercih edildi. Sağlıklı immunohistokimyasal boyama için, seçilen blokların kalsifiye alanlar içeren nodüllerde asit takibine girmemiş olanları ve daha az formol maruziyeti açısından lezyondan alınan ilk parçalara ait olmasına dikkat edildi.

Tüm olgulara çalışmamızda benign/malign ayırımındaki yerlerini araştırdığımız gal-3, TPO, CD44v6 uygulanırken, rutin H&E kesitlerde PKFV ayırıcı tanısında gereken olgularda CK19, YMA-CK ve CD10, tüm onkositik lezyonlarda medüller karsinomla ayırıcı tanı açısından tiroglobulin uygulandı.

İmmunohistokimyasal Yöntem

%10'luk formalinde (tamponlu ya da tamponsuz) fikse, parafine gömülü dokulardan tümör-normal doku komşuluğu içeren birer blok seçildi. Bu bloklardan 5µ kalınlığında hazırlanan kesitler poly-L-Lizinle kaplı lamalar üzerine alındı. Boyama işlemi basamakları:

1. Deparafinizasyon (etüvde 60°C 'de 16 saat, 3 ayrı ksilende 5'er dk.)
 2. Hidrasyon (%96, %70,%50 alkol ve çeşme suyu)
 3. Distile suda yıkama
 4. %3'lük hidrojen peroksid, 10 dk.
(endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla)
 5. Çeşme suyu ve distile suda yıkama
 6. Antijen geri kazanımı:
 - Gal-3, CD44v6, TPO, CK19,YMA-CK için sitrat buffer solusyonu (pH=6.0) içinde basınçlı ısıtıcıda 3 dk.
 - CD10 için sitrat buffer solusyonu (pH=6.0) içinde 6 kez 5'er dk. mikrodalga fırında (ev tipi) maksimum ısıda
 - Tiroglobulin için ön işlem uygulanmadı.
 7. Kesitlerin oda ısısında soğutulması
 8. Çeşme suyu ve distile suda yıkama
 9. Trisma buffer saline (TBS) (pH=7.6/ 0.005M) ile 4 farklı kapta 3'er dk yıkama
 10. Primer antikor:
 - o Tüm olgularda;
 - Galektin-3, predilüe monoklonal fare antikorü (Neomarkers,MS-1756-R7), 30 dk inkübasyon
 - CD44v6, predilüe monoclonal fare antikorü (Neomarkers, MS-1093-R7) , 60 dk inkübasyon
 - Tiroid peroksidaz, konsantre monoclonal fare antikorü (DAKO, Klon MoAb47, M 7257), 30 dk.inkübasyon.
- Dilüsyon oranı: 1/25 (Lab Vision, Large Volume UltraAb Diluent, TA-125-USD)

- Rutin H&E kesitlerde PKFV ayırıcı tanısında gereken olgularda ;
 - Sitokeratin 19, predilüe monoclonal fare antikoru (Neomarkers, MS-198-R7), 30 dk inkübasyon
 - YMA-CK , predilüe monoclonal fare antikoru (DAKO, Klon:34βE12, NP026), 30 dk inkübasyon
 - CD10, predilüe monoclonal fare antikoru (Neomarkers, MS-728-R7), 60 dk inkübasyon
- Tüm onkositik lezyonlarda
 - Tiroglobulin, predilüe monoclonal fare antikoru tiroglobulin Ab-6 (Neomarkers, MS-1380-R7), 30 dk inkübasyon
- 11. TBS (pH=7.6) ile 4 farklı kapta 3'er dk. yıkama
- 12. EnVision+ (DAKO, K4001) ile 30 dakika inkübasyon
- 13. Kromojen: 15 dk
 - Kromojen hazırlanışı: 1 ml DAB substrata (LabVision Corporation TA-125-HDS) 1 damla DAB kromojen (LabVision Corporation TA-125-HDS) olacak şekilde hazırlandı.
- 14. Distile suda 3 dk. yıkama
- 15. Zıt boya: Mayer hematoksileni 1 dk.
- 16. Çeşme suyunda yıkama
- 17. Dehidratasyon (seri alkoller)
- 18. Şeffaflandırma (seri ksilol)
- 19. Kapatma (Entellan® Merck and Co.,Berlin).

Uygulama sırasındaki tüm inkübasyonlar oda sıcaklığında, nemli ve kapalı bir ortamda yapıldı.

Gal-3 için kesitlerdeki damar endoteli ve histiyositlerdeki boyanma iç kontrol olarak kullanıldı, ayrıca kontrol bloğu olarak renal hücreli karsinom seçildi. TPO ve tiroglobulin için tümör komşuluğundaki olağan tiroid dokusu, CD44v6 için deri, YMA-CK için benign prostat hiperplazisi ve konvansiyonel tiroid papiller karsinomu, CK19 için özofagus, CD10 için tonsil pozitif kontrol olarak kullanıldı.

İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi

Tüm değerlendirmeler standart ışık mikroskobunda yapıldı.

Gal-3 ve CK19 için tirositlerde sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu; 0 (boyanma yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (güçlü/diffüz) olarak derecelendirildi.

TPO olağan trioid follikül epitelinde sitoplazmik boyanma göstermekteydi. Benign malign ayrımında eşik değeri (cut off) %80 olarak kabul edildi (65). %80 ve altında boyanma malignite lehine, %80'nin üzerindeki boyanma benignite lehine değerlendirildi.

CD44v6 ile membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma yoğunluğu: 0 (boyanma yok), 1 (\leq %10 hücrede boyanma), 2 (%11-49 hücrede boyanma), 3 ($>$ %50 hücrede boyanma) olarak değerlendirildi.

CD10 için %10'dan fazla hücrede membranöz ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi.

YMA-CK ve tiroglobulin ile tirosit sitoplazmasında boyanma olması pozitif, olmaması negatif olarak belirlendi.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen tüm immunohistokimyasal veriler rutin kesitlerde verilen tanımlarla karşılaştırıldı. Tüm belirleyiciler için gerçek pozitif (GP), gerçek negatif (GN), yanlış pozitif (YP), yanlış negatif (YN) olgu sayıları belirlenerek duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), teşhisteki doğruluk (TD) (diagnostic accuracy) aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

$$\text{Duyarlılık} = \text{GP}/(\text{GP} + \text{YN}) \times 100$$

$$\text{Seçicilik} = \text{GN}/(\text{GN} + \text{YP}) \times 100$$

$$\text{PPD} = \text{GP}/(\text{GP} + \text{YP}) \times 100$$

$$\text{NPD} = \text{GN}/(\text{GN} + \text{YN}) \times 100$$

$$\text{TD} = (\text{sıklık} \times \text{duyarlılık}) + (1 - \text{sıklık}) \times \text{seçicilik}.$$

Sıklık malign olgu sayısının toplam olgu sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı.

Tüm işlemler bilgisayar ortamında çalışan SPSS (13.00) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 104 olgunun 74'ü (%71.15) kadın, 30'u (%28.84) erkekti. Olguların yaşları 20-80, (ortalama 49.31) arasında değişmekteydi. Tümör çapı 0,8-8 cm (ortalama 3,05 cm) arasındaydı.

Bir cm'den küçük çaplı papiller mikrokarsinom olguları çalışma dışı bırakıldı. DSÖ 2004 sınıflamasına göre tanı verilen 36 FA (15'i onkositik varyant), 29 FK (12'sionkositik varyant,17'si minimal invaziv, 12'si yaygın invaziv), 24 PKFV (1'i onkositik varyant), 1 iyi diferansiye karsinom (İDK) ve 14 AN (5'i onkositik) olmak üzere toplam 104 olgu çalışmaya alındı (tablo 4) (Resim1-13). Lezyona komşu tiroid dokusu yanı sıra 7 otoimmün tiroidit (OİT) olgusu da değerlendirildi.

Tablo 4: Tanılarına göre olguların dağılımı

Tanı	Toplam olgu sayısı		Onkositik olgu sayısı	
FA	36		15	
AN	14		5	
FK	29	11 YİFK	12	4'ü YİFK
		18 MİFK		8'i MİFK
PKFV	24		1	
İDK	1		0	
Toplam	104		33	

Tanılarına göre olguların eşlik eden diğer patolojileri ve malign olgularda kapsül ve damar invazyonu durumu tablo 5'de özetlenmiştir. 2 olguda metastaz varlığı bilinmekte olup her iki olgu da YİFK grubunda yer almaktaydı. Metastazlardan biri lenf nodu, diğeri kemik metastazıydı.

Tablo 5: Tanılarına göre olguların eşlik eden diğer patolojileri ve invazyon durumları

Tanı	Alt grup	Dİ	Kİ	Dİ+Kİ	Multifokalite	Eşlik eden tümör tipi	Tiroidit
FK	MİFK	1	3	5	-	-	3LT,1H
	YİFK	-	-	8	-	-	1LT
FK/OV	Mİ	1	2	5	-	-	3LT
	Yİ	-	3	1	-	-	1LT
PKFV		2	1	2	2	1PMK	8LT
PK/OV		-	-	-	-	-	1LT
FA		-	-	-	-	2PMK	1LT,1H
FA/OV		-	-	-	-	1PMK,1PK	2LT
AN		-	-	-	-	1PMK,1PK	-
AN/Onk		-	-	-	-	-	2LT

FK:folliküler karsinom, MİFK:minimal invaziv folliküler karsinom, YİFK: yaygın invaziv folliküler karsinom, FK/OV:folliküler karsinom onkositik varyant, Mİ: minimal invaziv, Yİ: yaygın invaziv, PKFV: papiller karsinom folliküler varyant, PK/OV: papiller karsinom onkositik varyant, FA:folliküler adenom, FA/OV: folliküler adenom onkositik varyant, AN: adenomatöz nodül, AN/Onk: onkositoid adenomatöz nodül, Dİ:damar invazyonu, Kİ: kapsül invazyonu, PMK: papiller mikrokarsinom, PK: papiller karsinom, LT:lenfositik tiroidit, H:Hashimoto tiroiditi, (-) yok.

İmmunohistokimyasal bulgular

Tüm belirleyiciler için olguların tanılarına göre boyanma dağılımı tablo 6'da, onkositik alt gruplar ve FK alt gruplarında (Mİ ve Yİ) tanılarına göre boyanma dağılımı tablo 7'de, tüm belirleyicilerin benign (AN+FA) / malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve teşhisteki değerlilikleri (TD) tablo 8'de, tüm belirleyicilerin FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD ve TD'leri tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Tanılarına göre olguların gal-3, TPO, CD44v6 ve gal-3+TPO'nun birlikte boyanma dağılımı

Tanı	Olgu sayısı	Gal-3	TPO* (<%80)	CD44v6	Gal-3+ TPO(<%80)**
AN	14	0	0	4 %28.57	0
FA	36	8 %22.22	15 %41.66	2 %5.5	3 %8.6
FK	29	15 %51.72	17 %58.62	4 %13,79	10 %34.48
PKFV	24	16 %66.66	15 %62.5	7 %29.16	13 %54.16
İDK	1	1 %100	1 %100	0	1 %100
Toplam	104	40	48	17	27

*TPO için eşik değer olarak kullanılan %80'den düşük oranda pozitiflik malign özellik olarak kabul edilmiştir.

** TPO ve gal-3'ün aynı anda malignite lehine boyandığı durumda hesaplanmıştır

Tablo 7: Onkositik lezyonlarda ve FK alt gruplarında (Mİ ve Yİ) tanılarına göre olguların gal-3, TPO, CD44v6 ve gal-3+TPO'nun birlikte boyanma dağılımı

Tanı	Alt grup	Olgu (n)	Gal-3	TPO* (<%80)	CD44v6	Gal-3+ TPO(<%80)
AN	AN	9	0	0	2 %22.22	0
	ONK	5	0	0	2 %40	0
AN tüm olgular	AN	14	0	0	4 %28,57	0
FA	FA	21	5 %23.8	4 %19.04	2 %9.52	0
	FAOV	15	3 %20	11 %73.3	0	3 %20
FA tüm olgular	FA	36	8 %22,22	15 %41.6	2 %5.5	3 %8,6
FK	MİFK	9	5 %55.55	4 %44.44	3 %33.33	3 %33.33
	YİFK	8	6 %75	4 %50	1 %12.5	2 %25
FKOV	MİOV	8	1 %12.5	6 %75	0	1 %12.5
	YİOV	4	3 %75	3 %75	0	4 %100
FK tüm olgular	MİFK	17	6 %35.29	10 %58.82	3 %17.64	4 %23.52
	YİFK	12	9 %75	7 %58.33	1 %8.33	6 %50
PKFV	PKFV	23	15 %65,21	15 %65.21	6 %26.08	13 %54.16
	PKFV/ OV	1	1	0	1 %100	0
PKFV tüm Olgular	PKFV	24	16 %66.66	15 %62.5	7 %29.16	13 %54.16
İDK		1	1 %100	1 %100	0	1 %100

*TPO için eşik olarak kullanılan %80'den düşük oranda pozitiflik malign özellik olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8: Gal-3,TPO,CD44v6 için benign (AN+FA) ve malign (FK+ PKFV+İDK) folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık,seçicilik, PPD, NPD, TD

Belirleyici	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD	TD
Gal-3	%59.25	%84	%80	%65.62	%71,15
TPO	%61	%70	%68.75	%62.5	%65.4
CD44v6	%20.4	%88	%64.7	%50.57	%52.9
*Gal-3+TPO	%44.4	%94	%88,9	%61.03	%68.25
**Gal3+TPO +CD44v6	%7.4	-	-	-	-

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisteki değerlilik

*Gal-3 ve TPO'nun aynı anda malignite lehine boyandığı durumda hesaplanmıştır.

**Gal-3,TPO,CD44v6'nın aynı anda malignite lehine boyandığı durumda hesaplanmıştır.

Tablo 9 : Gal-3,TPO,CD44v6 için FA ve malign folliküler lezyonları (FK+ PKFV+İDK) ayırmadaki duyarlılık,seçicilik, PPD, NPD, TD

Belirleyici	Duyarlılık	Seçicilik	PPD	NPD	TD
Gal-3	%59.25	%77.77	%80	%56	%66.65
TPO	%61	%30.55	%68.75	%34.37	%48.82
CD44v6	%20.4	%94.44	%84.61	%44.15	%50.01
*Gal-3+TPO	%44.4	%91.66	%88.88	%52.38	%63.32
**Gal-3+TPO+ CD44v6	%7.4	-	-	-	-

PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisteki değerlilik

*Gal-3 ve TPO'nun aynı anda malignite lehine boyandığı durumda hesaplanmıştır.

**Gal-3,TPO,CD44v6'nın aynı anda malignite lehine boyandığı durumda hesaplanmıştır

Galektin-3

Galektin-3 ile tirositlerde sitoplazmik boyanma izlendi. Tanılarına göre gal-3 ile pozitif boyanma dağılımı tablo 10'da görülmektedir (Resim 14-17). Makrofajlar ve damar endotellerinde de pozitif boyanma gözlemlendi. Tümöre komşu lenfositik tiroidit alanlarındaki ve ayrıca değerlendirilen 7 OİT olgusunda onkositik sitoplazmalı tirosit gruplarında ve germinal merkezlerde pozitif boyanma izlendi (Resim 18-20).

Tablo 10: Tanılarına göre gal-3 ile **boyanma yoğunluğu** dağılımı

TANI	Olgu sayısı	Negatif	Pozitif		
			1+	2+	3+
AN	14	14 %100	0	0	0
FA	36	28 %77,7	5 %13.8	3 %8.3	0
FK	29	14 %48.2	5 %17.24	7 %24.13	3 %10.34
PKFV	24	8 %33.3	2 %8,33	6 %25	8 %33.3
İDK	1	0	0	1 %100	0
Toplam	104	64	12	17	11

50 benign olgunun 8'inde (%16) pozitif, 42'sinde (%84) negatif boyanma, 54 malign olgunun 32'sinde (%59.25) pozitif, 22'sinde (%40.7) negatif boyanma elde edildi. Adenomatöz nodül olgularının hiçbirinde gal-3 ile boyanma gözlenmedi. Pozitif boyanma bakımından değerlendirildiğinde pozitif boyanan olguların % 20'si benign, %80'i malign grupta yer almaktaydı. H&E kesitlerde verilen tanı altın standart kabul edildiğinde benign ve malign lezyonlar arasında pozitif boyanma bakımından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

FA olguları ile PKFV, FK ve İDK olguları pozitif boyanma bakımından karşılaştırıldığında, FA'da 36 olgudan 8'i (%22.2), FK+PKFV+İDK'da 54 olgudan 32'si (%59,3) pozitif boyanma göstermekteydi. Gal-3 ile pozitif boyanma açısından FA ile FK+PKFV+İDK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Gal-3'ün benign (AN+FA) / malign (FK+PKFV+İDK) folliküler lezyonları ayırmada ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD ve TD değerleri tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11 : Gal-3 için benign(AN+FA) / malign folliküler lezyonları ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, TD değerleri

Grup	Duy	Seç	PPD	NPD	TD
Benign (AN+FA) ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%59.25	%84	%80	%65.62	%71,15
FA ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%59.25	%77.77	%80	%56	%66.65

Duy: duyarlılık, Seç: seçicilik, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisdeki doğruluk

Her bir lezyon grubu onkositik ve non-onkositik olarak ayrılarak onkositik ve non-onkositik alt gruplar gal-3 ile pozitif boyanma bakımından karşılaştırıldığında: Folliküler adenom onkositik varyantda (FAOV) 15 olgudan 3'ü (%20.21), klasik FA'da 21 olgudan 5'i (%23.81) gal-3 ile pozitif boyanma göstermekteydi. Pozitif boyanma açısından aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1). Folliküler karsinom onkositik varyantda (FKOV) 12 olgudan 4'ü (%33.33), klasik FK'da 17 olgudan 11'i (%64.7) gal-3 ile pozitif boyanma göstermekteydi ve pozitif boyanma açısından aralarındaki fark anlamlı değildi (p=0.096). PKFV'da yalnızca 1 adet onkositik lezyon vardı ve gal-3 ile pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 21). AN'lerin ne onkositik ne de non-onkositik olanlarında gal-3 ile boyanma saptanmadı (tablo 12). Onkositik lezyonlarda benign(FA+AN) /

malign(FK+İDK+PKFV) ayırımında ve FA ile malign ayırımında duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD ve TD değerleri tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Onkositik lezyonlarda gal-3 ile **boyanma yoğunluğu** dağılımı

Tanı	Alt grup	Olgu sayısı	Negatif	Pozitif		
				1+	2+	3+
AN	AN-Onk	5	5	0	0	0
	AN	9	9	0	0	0
FA	FAOV	15	12	1	2	0
	FA	21	16	4	1	0
FK	FKOV	12	8	2	1	1
	FK	17	6	3	6	2
PKFV	PKFV-OV	1	0	0	1	0
	PKFV	23	8	2	5	8

Tablo 13 : Onkositik lezyonlarda Gal-3 için benign(AN+FA) / malign folliküler lezyonları, ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, TD değerleri

Grup	Duy	Seç	PPD	NPD	TD
Benign (AN+FA) ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%38.46	%85	%62.5	%68	%67
FA ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%38.46	%80	%62.5	%60	%60.89

Duy: duyarlılık, Seç: seçicilik, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisdeki doğruluk

FA ve FK gal-3 ile pozitif boyanma açısından incelendiğinde aralarındaki fark anlamlı (p=0,013) saptanmış olup pozitif boyanan olguların %34.8'i FA, %65.7'si FK grubunda yer almaktaydı.

FA ve PKFV gal-3 ile pozitif boyanma bakımından karşılaştırıldığında fark anlamlı (p=0.001) olup pozitif boyanan olguların %33.3'ü FA, 66.7'si PKFV grubunda yer almaktaydı.

MİFK olgularının %35.3'ü, PKFV olgularının ise %66.7'si gal-3 ile pozitif boyanma göstermekteydi. İstatistiksel olarak iki grup arasında pozitif boyanma açısından sınırda anlamlılık saptandı (p=0.047).

Gal-3 ile MİFK olgularının %35.3'ü, YİFK olgularının %75'i pozitif boyanma göstermekteydi. MİFK ve YİFK gal-3 ile pozitif boyanma açısından karşılaştırıldığında pozitif boyanmadaki fark anlamlıydı (p=0.035).

FK olgularında pozitif boyanma ile damar invazyonu ve kapsül invazyonu arasında ilişki saptanmadı (p=0.427).

Tiroid Peroksidaz

Tiroid peroksidaz (TPO) ile sitoplazmik boyanma izlendi. Lezyona komşu tiroid dokusundaki pozitif boyanma iç kontrol olarak kullanıldı. Mikrofolliküler alanlarda pozitiflik daha net izlenirken, kolloid içeriği artmış, basıklaşmış epitelle dōşeli folliküllerde pozitiflik daha zor göze çarpmaktaydı. (Resim 22). Tanılarına göre TPO ile boyanma dağılımı Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14: Tanılarına göre TPO ile **boyanma yoğunluğu** dağılımı

Tanı	Olgu sayısı	Boyanma yoğunluğu	
		>%80	≤%80
AN	14	14 %100	0
FA	36	21 %58.33	15 %41.66
FK	29	12 %41.37	17 %58.62
PKFV	24	9 %37.5	15 %62.5
İDK	1	0	1 %100
Toplam	104	56	48

50 benign olgunun 35'inde (%70) %80'nin üzerinde, 15'inde (%30) %80 ve altında boyanma gözlemlendi. 54 malign olgunun 33'ünde (%61.11) %80 ve altında, 21'inde (%38.88) %80'nin üzerinde boyanma izlendi. Pozitif boyanma için %80 eşik (cut off) değeri olarak kabul edildiğinde pozitif boyanan (>%80) olguların %62.5'u benign, %37.5'u malign grupta yer almaktaydı. Pozitif boyanma açısından benign/malign lezyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

%80 eşik değeri kabul edilerek FA olguları ile PKFV, FK ve İDK olguları pozitif (>%80) boyanma bakımından karşılaştırıldığında, FA'da 36 olgudan 21'i (%58.3) (Resim 23), FK+PKFV+İDK'da 54 olgudan 21'i (%38.88) pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 24). Pozitif boyanma açısından FA ile FK+PKFV+İDK arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.083).

TPO için benign(AN+FA) ve malign folliküler lezyonları ayırmada ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD ve TD değerleri tablo 15'de özetlenmiştir.

Tablo 15 : TPO için benign(AN+FA) ve malign folliküler lezyonları ayırmadaki ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, TD değerleri

Grup	Duy	Seç	PPD	NPD	TD
Benign (AN+FA) ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%61	%70	%68.75	%62.5	%65.4
FA ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%61	%30.55	%68.75	%34.37	%48.82

Duy: duyarlılık, Seç: seçicilik, PPD: pozitif prediktif değeri, NPD: negatif prediktif değeri, TD: teşhisdeki doğruluk

AN olgularının hepsinde TPO ile %80'nin üzerinde boyanma gözlemlendi (Resim 25).

Onkositik lezyonlarda TPO ile daha az boyanma izlendi. Onkositik alt grupların TPO ile boyanma dağılımı tablo 16'da, benign (FA+AN) / malign folliküler lezyonları ayırmadaki ve FA ile malign folliküler lezyonları

ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD,NPD ve TD değerleri tablo 17’de görülmektedir. FA’larda %80’nin üzerinde boyanma onkositik varyantta %26.7 oranında izlenirken, folliküler tipte %81 oranında izlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Resim 23, 26). Ancak FK’larda onkositik varyant folliküler karsinomda %80’nin üzerinde boyanma %25 olguda, klasik FK’da %80’nin üzerinde boyanma %52.9 olguda gözlemlendi ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.251$).

Tablo 16: Onkositik alt gruplarda TPO ile boyanma dağılımı

Tanı	Alt grup	>%80	≤%80	Olgu sayısı
AN	OnkositoidAN	5 %100	0	5
	AN	9 %100	0	9
FA	FAOV	4 %26.7	11 %73.3	15
	FA	17 %81	4 %19	21
FK	FKOV	3 %2	9 %75	12
	FK	9 %52.9	8 %47.1	17
PKFV	PKFV/OV	1 %100	0	1
	PKFV	8 %34.78	15 %65,21	23

Tablo 17 : Onkositik lezyonlarda TPO için benign(AN+FA) / malign folliküler lezyonları ayırmadaki ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, TD değerleri

Grup	Duy	Seç	PPD	NPD	TD
Benign (AN+FA) ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%69.2	%45	%45	%69.2	%54.53
FA ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%69.2	%26.7	%45	%50	%46.42

Duy: duyarlılık, Seç: seçicilik, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisdeki değerlilik

%80 pozitiflik eşik değer kabul edildiğinde (<%80 negatif, ≥%80 pozitif) TPO ile MİFK olgularının %58.8'i, YİFK olgularının %58.3'ü negatifti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=1).

% 80 pozitiflik eşik değer kabul edildiğinde, MİFK olgularının %58.8'i, PKFV olgularının %62.5'i negatifti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.114).

% 80 pozitiflik eşik değer kabul edildiğinde, FA olgularının %41.7'si, FK olgularının %58.6'sı negatifti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.174).

Malign olgularda damar ya da kapsül invazyonu ile TPO (<%80) boyanması arasında ilişki saptanmadı (p=0.408).

CD44 varyant-6

Kontrol bloğu olarak kullanılan deri örneğinde epidermiste ve deri eklerinde membranöz boyanma (Resim 27A) gözlenen CD44v6 ile 104 olgunun 17'sinde membranöz ve bazı olgularda membranöz+sitoplazmik boyanma saptandı. Pozitif boyanan olguların 6'sı benign (benign olguların %12'si) (Resim 27B), 11'i malign (malign olguların %20,37'si) grupta yer almaktaydı (Resim 28). Tanılarına göre CD44v6 ile boyanma dağılımı tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18: Tanılarına göre CD44v6 ile **boyanma yoğunluğu** dağılımı

TANI	Olgu sayısı	Negatif	Pozitif		
			1	2	3
AN	14	10	1	1	2
FA	36	34	1	1	0
FK	29	25	0	2	2
PKFV	24	17	2	2	3
İDK	1	1	0	0	0
Toplam	104	87	4	6	7

Benign (FA+AN)/malign grup pozitif boyanma açısından değerlendirildiğinde pozitif boyanan olguların %35.3'ü benign,%64.7'si malign grupta yer almaktaydı. Pozitif boyanma bakımından benign/malign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,215). CD44v6 için benign (FA+AN)/malign ayırımında duyarlılık %20.4, seçicilik %88, PPD %64.7, NPD %50.57, TD %52.9 olarak saptandı (tablo 19).

FA olguları ile PKFV, FK ve İDK olguları pozitif boyanma bakımından karşılaştırıldığında, FA'da 36 olgudan 2'si (%5.6), FK+PKFV+İDK'da 54 olgudan 11'i (%20,4) pozitif boyanma göstermekteydi. Pozitif boyanma açısından FA ile FK+PKFV+İDK arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.05). CD44v6 için FA ve malign folliküler lezyonları ayırd etmedeki duyarlılık %20.4, seçicilik %94.44, PPD %84.61, NPD %44.15 ve TD %50.01 olarak hesaplandı (tablo 19).

Tablo 19 : CD44v6 için benign(AN+FA) ve malign folliküler lezyonları ve FA ile malign folliküler lezyonları ayırmadaki duyarlılık, seçicilik, PPD, NPD, TD değerleri

Grup	Duy	Seç	PPD	NPD	TD
Benign (AN+FA) ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%20.4	%88	%64.7	%50.57	%52.9
FA ve malign (FK, PKFV, İDK) grup	%20.4	%94.44	%84.61	%44.15	%50.01

Duy: duyarlılık, Seç: seçicilik, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer, TD: teşhisdeki doğruluk

FK grubunda 3'ü MİFK, 1'i YİFK olmak üzere toplam 4 olguda boyanma gözlemlendi. MİFK'lu olguların ikisinde hem kapsül hem damar invazyonu gözlenirken birinde yalnızca damar invazyonu mevcuttu. Pozitif boyanan YİFK olgusunda kapsül ve damar invazyonu yanı sıra lenf nodu metastazı mevcuttu. Ancak invazyon durumu ve metastaz açısından CD44v6 ile pozitif boyanma arasında ilişki saptanmadı ($p=0,552$). FK olgularında kapsül ve damar invazyonu durumuna göre CD44v6 ile boyanma dağılımı tablo 20'de görülmektedir.

CD44v6 ile MİFK olgularının %17.6'sı, YİFK olgularının %8.3'ü pozitif boyanma göstermekteydi. MİFK ve YİFK, CD44v6 ile pozitif boyanma açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.622$).

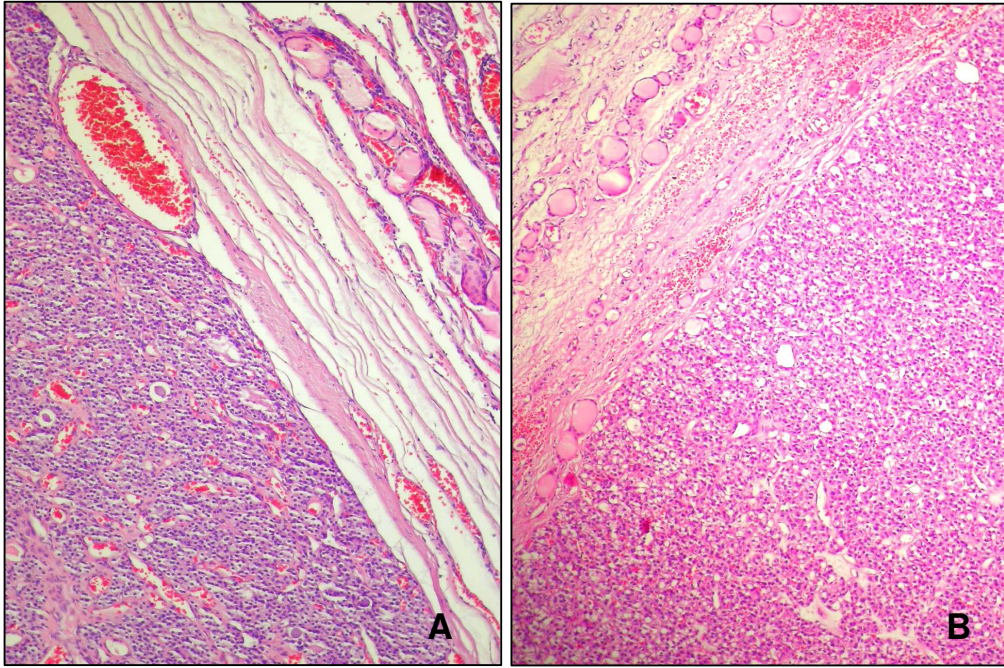
Tablo 20: FK olgularında invazyon durumuna göre CD44 ile boyanma dağılımı

Invazyon durumu	Olgu sayısı	Negatif	Pozitif		
			1	2	3
Dİ	2	1 %50	0	1 %50	0
Kİ	4	4 %100	0	0	0
Kİ+Dİ	19	16 %84.21	0	1 %5.26	2 %10.52
Metastaz	2	1 %50	0	1 %50	0

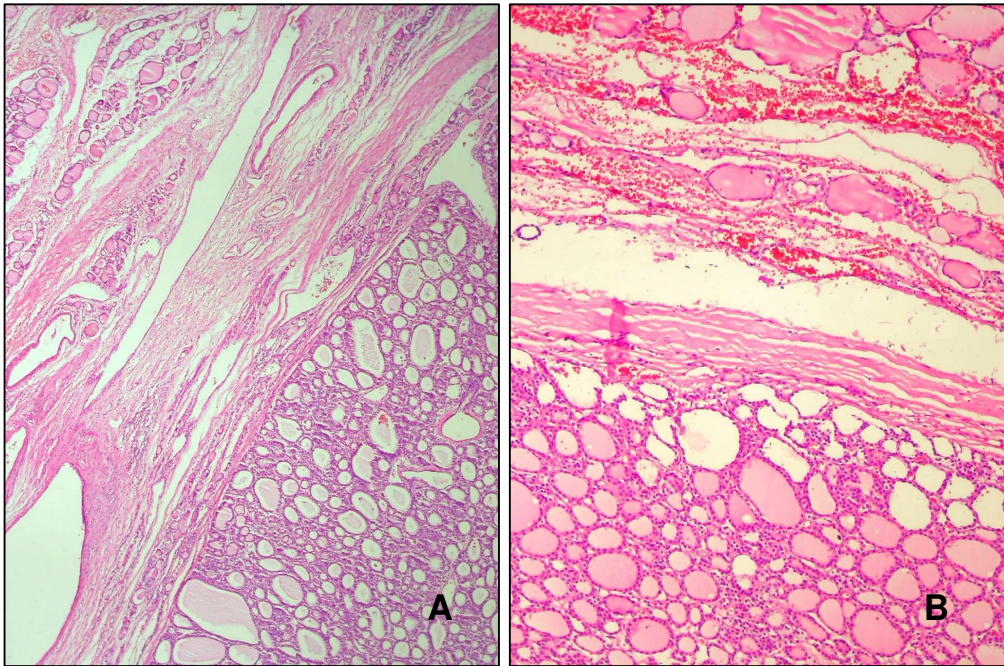
Kİ: kapsül invazyonu, Dİ: damar invazyonu

14 AN'ün 4'ünde pozitif boyanma gözlemlendi. Bu olgulardan birinde nodül içi ve dışında yangı hücreleri mevcuttu. Diğer olgularda ise hyalinizasyon ve miksoid değişiklikler vardı.

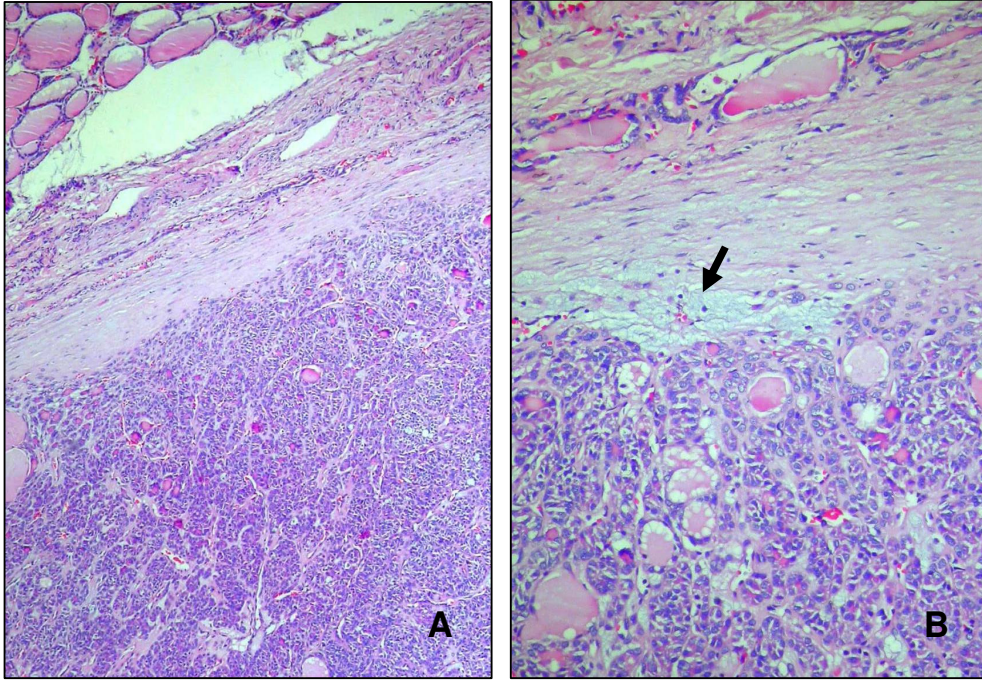
CD44v6 ile pozitif boyanma ile hiçbir parametre arasında ilişki saptanmadı.



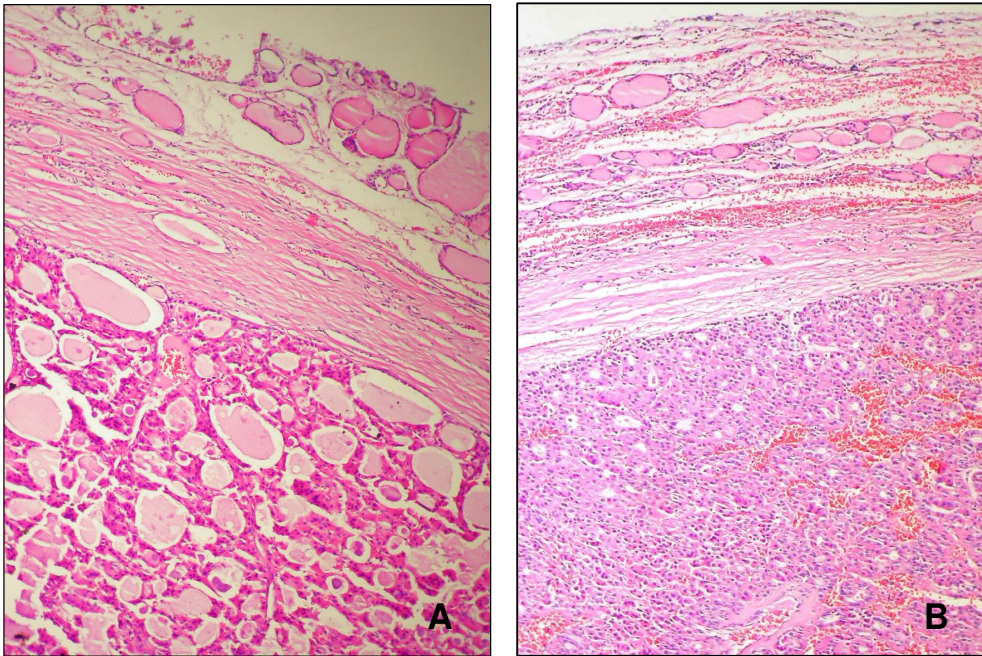
Resim 1: A-B Folliküler adenom, mikrofolliküler pattern. H&E



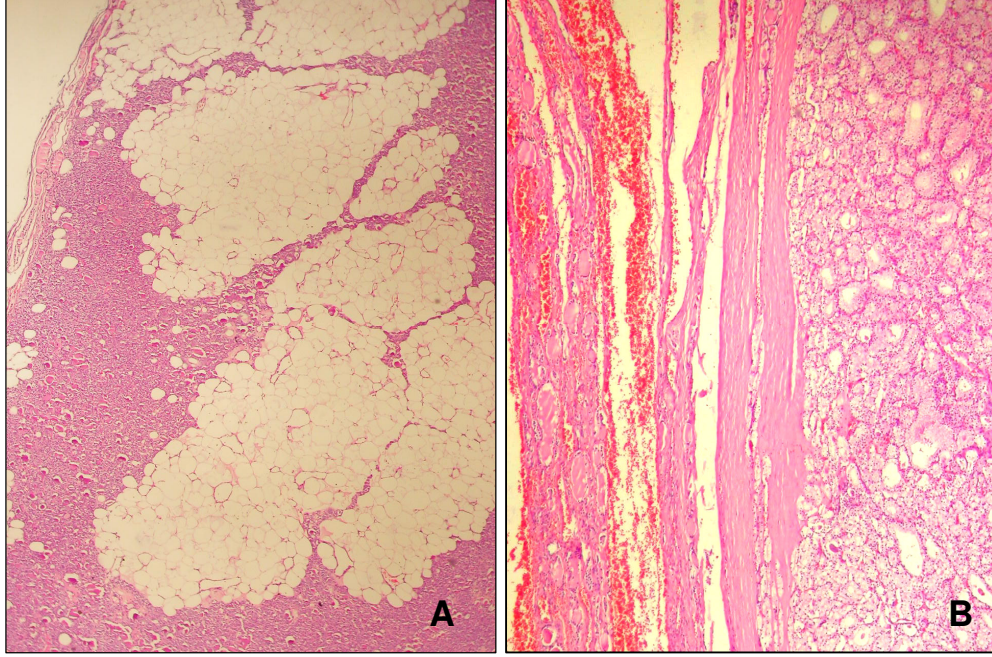
Resim 2: A-B Folliküler adenom, normofolliküler pattern. H&E



Resim 3: A-Foliküler adenom , B- Foliküler adenomda kapsül altı miksoid değişiklik (ok) H&E.



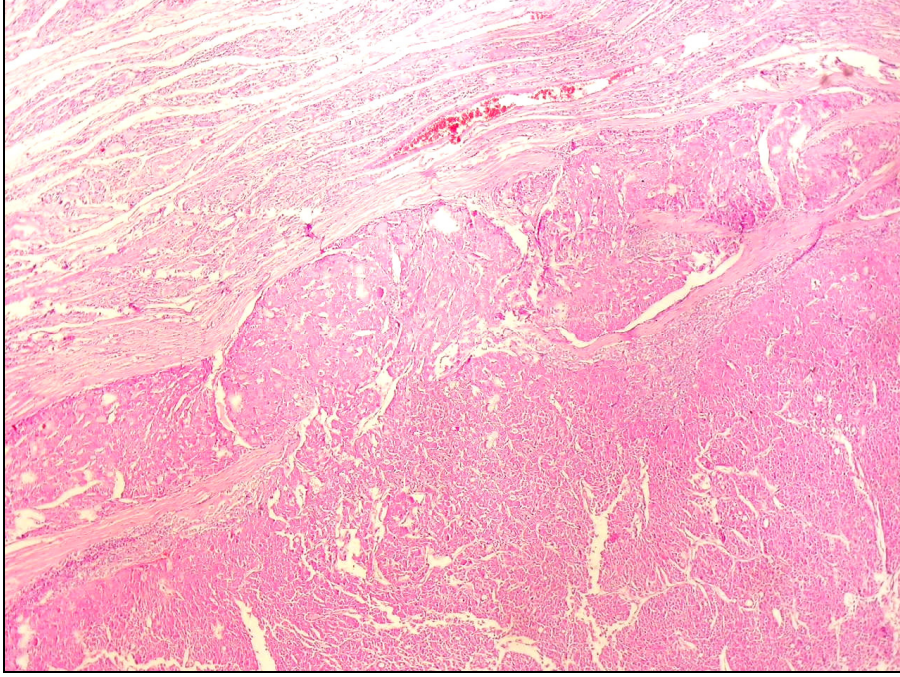
Resim 4: A- Foliküler adenom onkositik varyant normofoliküler pattern H&E, B- Foliküler adenom onkositik varyant mikrofoliküler pattern H&E.



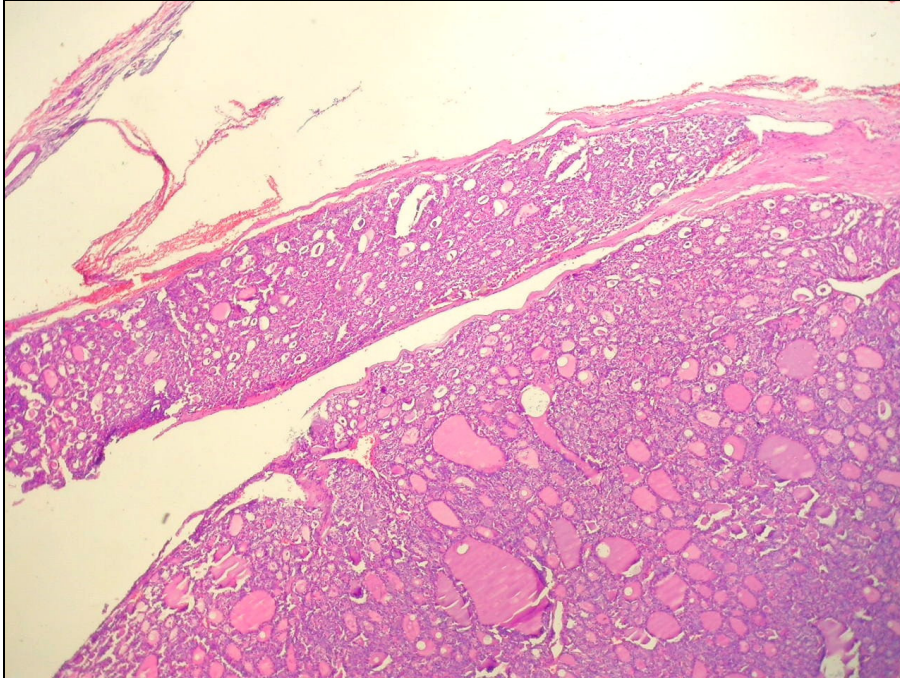
Resim 5: A-Lipoadenom, B- Berrak hücreli adenom. H&E



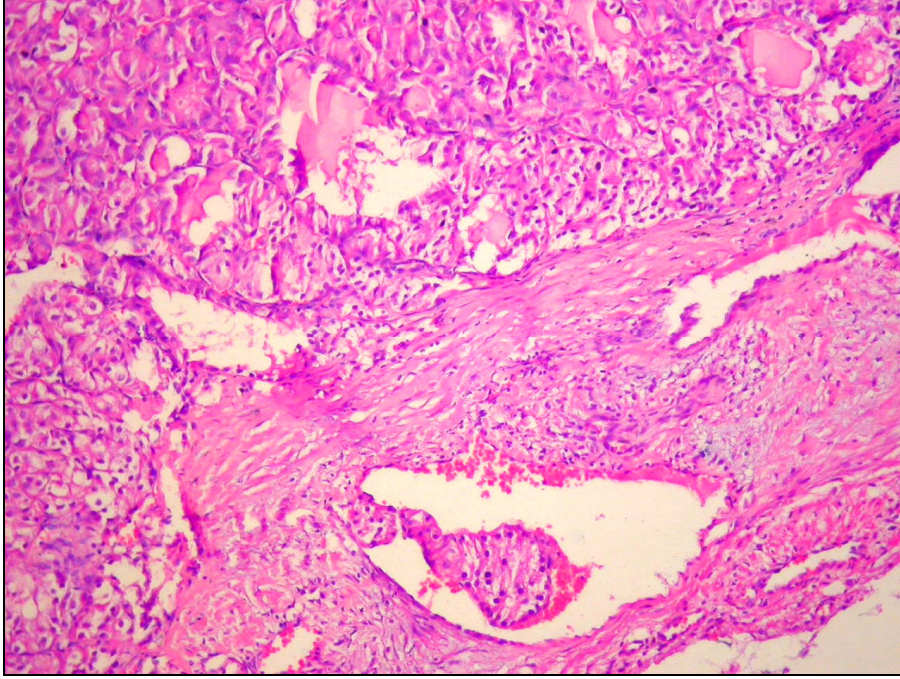
Resim 6: Minimal invaziv folliküler karsinom olgusunda makroskopik görünüm. İyi sınırlı, sarı-kahverengi renkte, kolloidden fakir, solid nodül şeklinde izlenmekte.



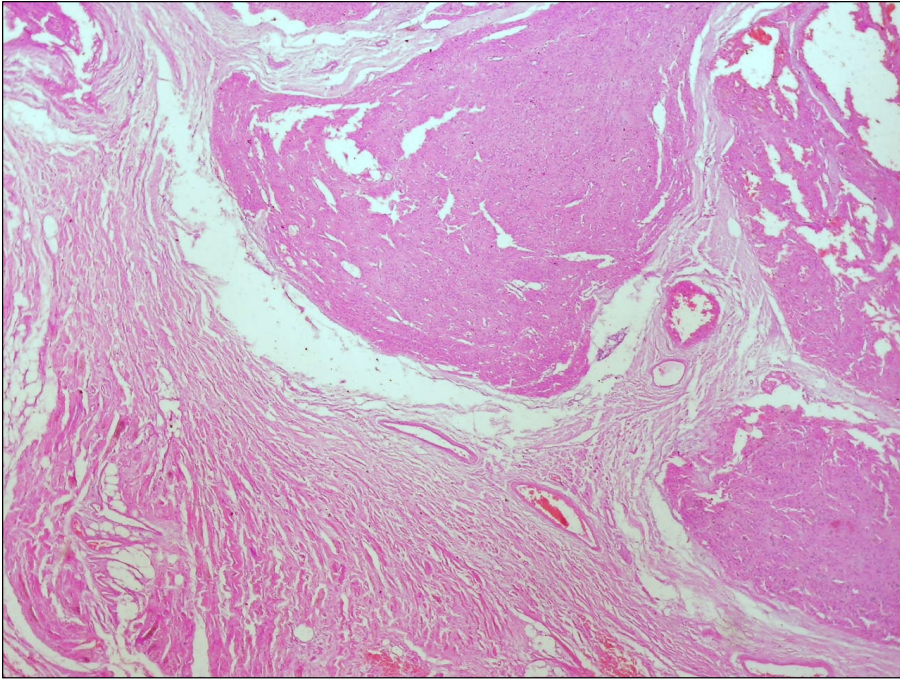
Resim 7: Folliküler karsinomda kapsül invazyonu. Tümör kapsülü tam kat aşarak komşu tiroid dokusuna uzanım göstermekte. H&E



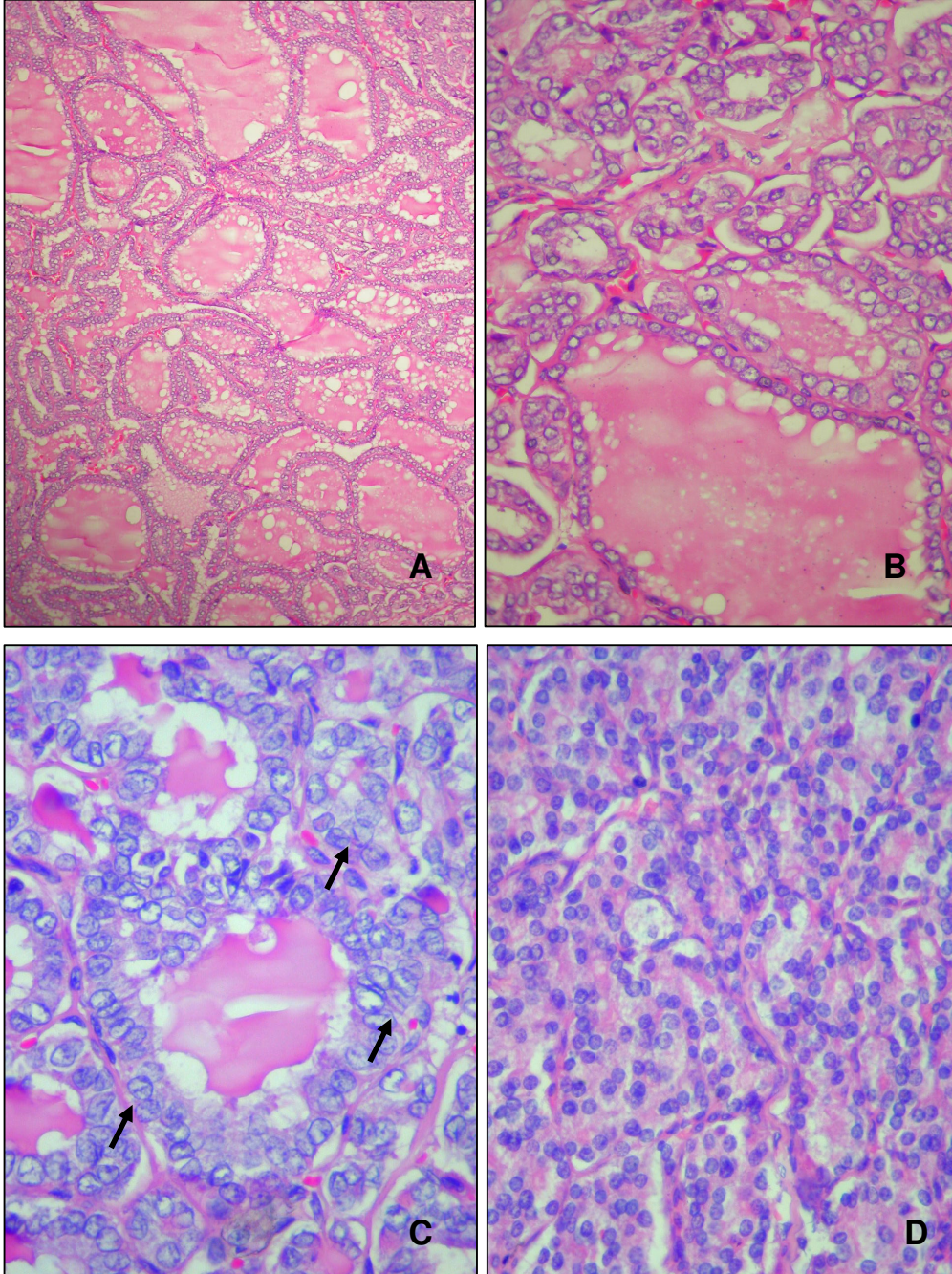
Resim 8: Minimal invaziv folliküler karsinom olgusunda kapsül içi damar invazyonu. H&E



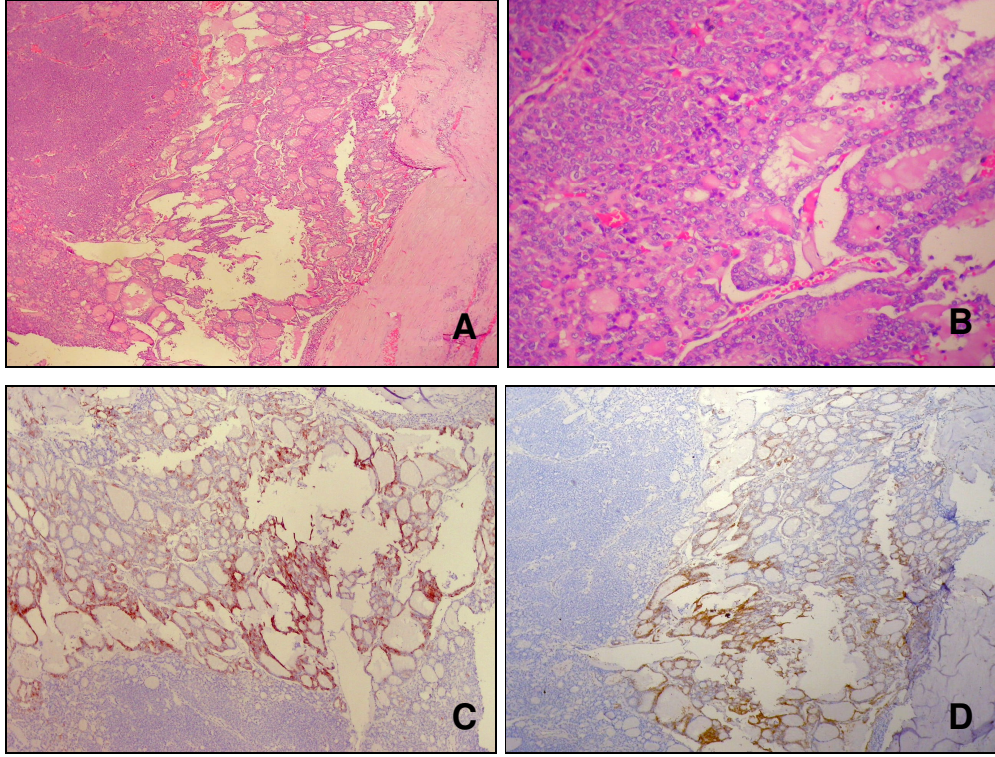
Resim 9: Folliküler karsinom onkositik varyantta damar invazyonu. H&E



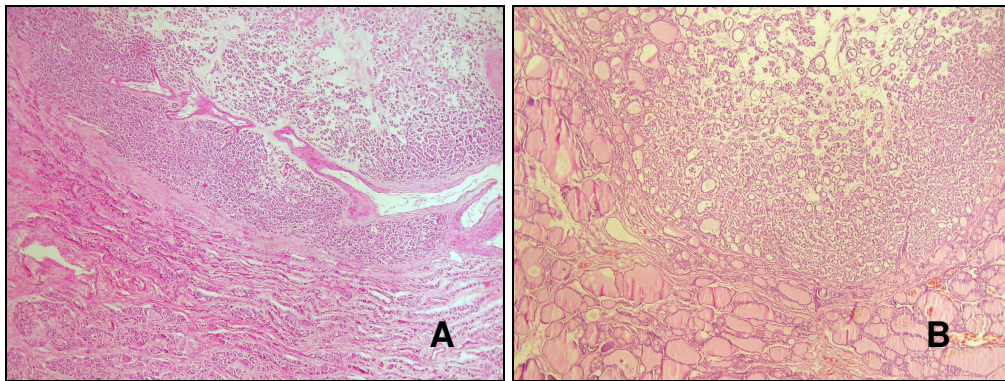
Resim 10: Yaygın invaziv folliküler karsinom onkositik varyant. Tümörün tiroid bezi dışına çıkarak, çevre yumuşak dokuya adalar halinde uzandığı görülmekte.H&E



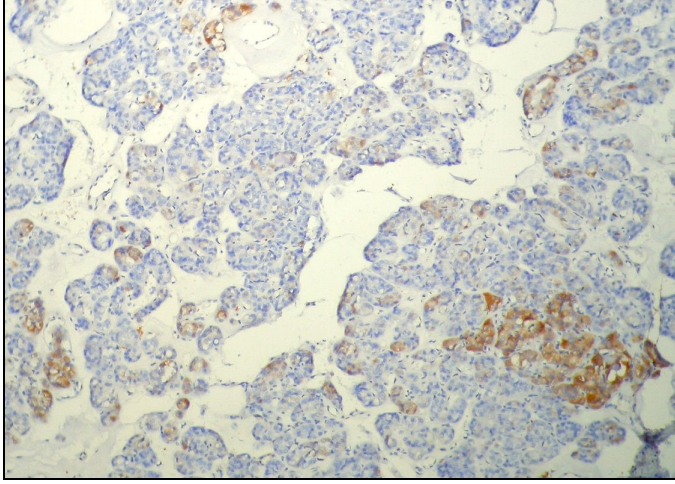
Resim 11: A- Papiller karsinom folliküler varyantta küçük büyütmeden de buzlu cam görünümünde nükleuslar seçilebilmekte. Lümeninde hipereozinofilik kolloidin periferinde yenik görüntüsü izlenmekte, B-C- Büyük büyütmede iri ovaloid nükleuslarda üst üste binme şeklinde dizilim, buzlu cam görünümü, nükleer membran belirginliği ve intranükleer oluklanma (ok) izlenmekte. D- Folliküler karsinomda nükleuslar yuvarlak, hiperkromatik ve nükleuslarda üst üste binme yok. (H&E)



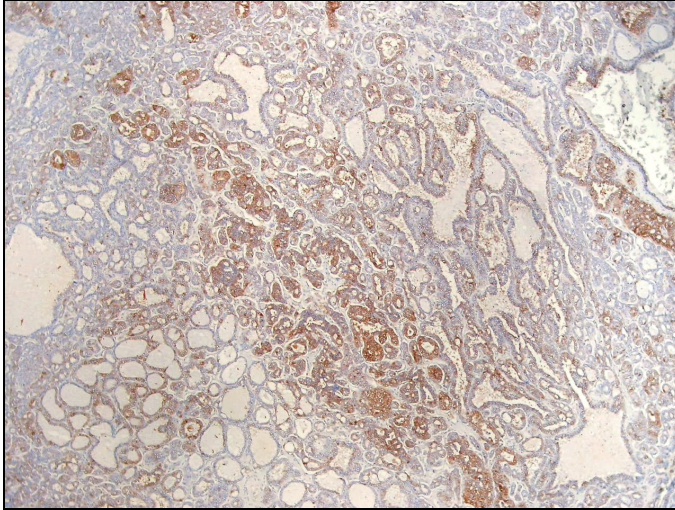
Resim 12: İy diferansiyel karsinom olgusunda (A), papiller/foliküler ayırımına olanak vermeyen irermiş, bazıları buzlu cam görünümünde, bazıları folliküler nitelikte nükleuslar izlenmekte(B) (H&E). Bu alanda CK19 (C) ve gal-3 (D) pozitif boyanma göstermekteydi. Aynı olguda TPO ile <%80 boyanma saptandı.



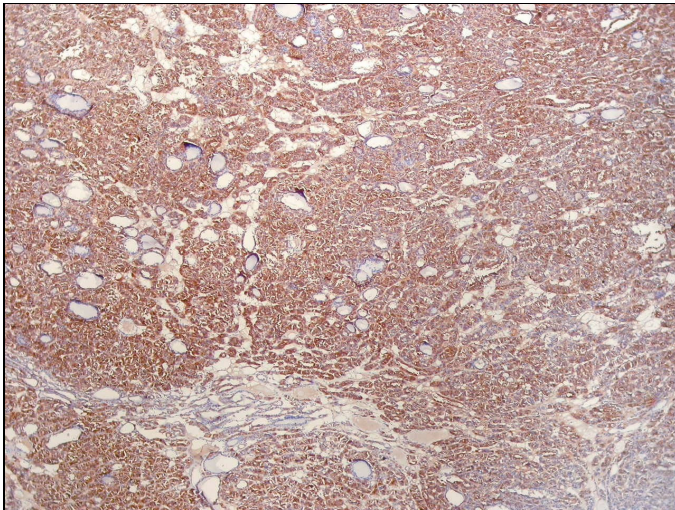
Resim 13: A-B Adenomatöz nodül.H&E. Nodüllerin merkezinde ödem, miksoid değişiklik izlenmekte.



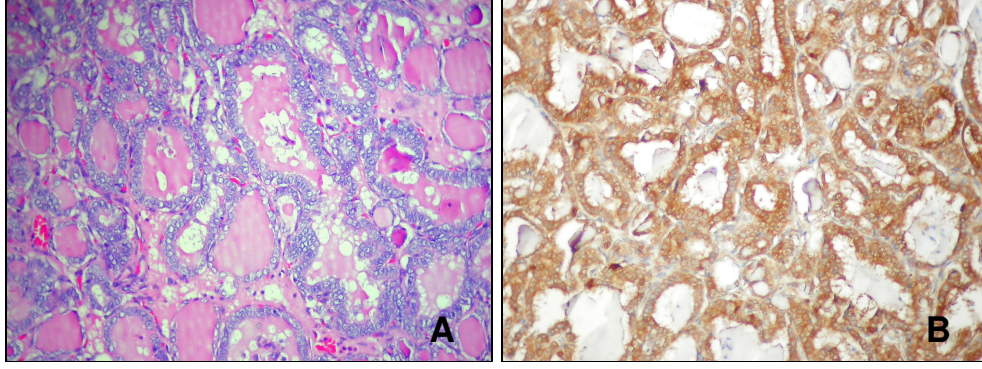
Resim 14: Folliküler
karsinomda gal-3 ile
(1+) boyanma .



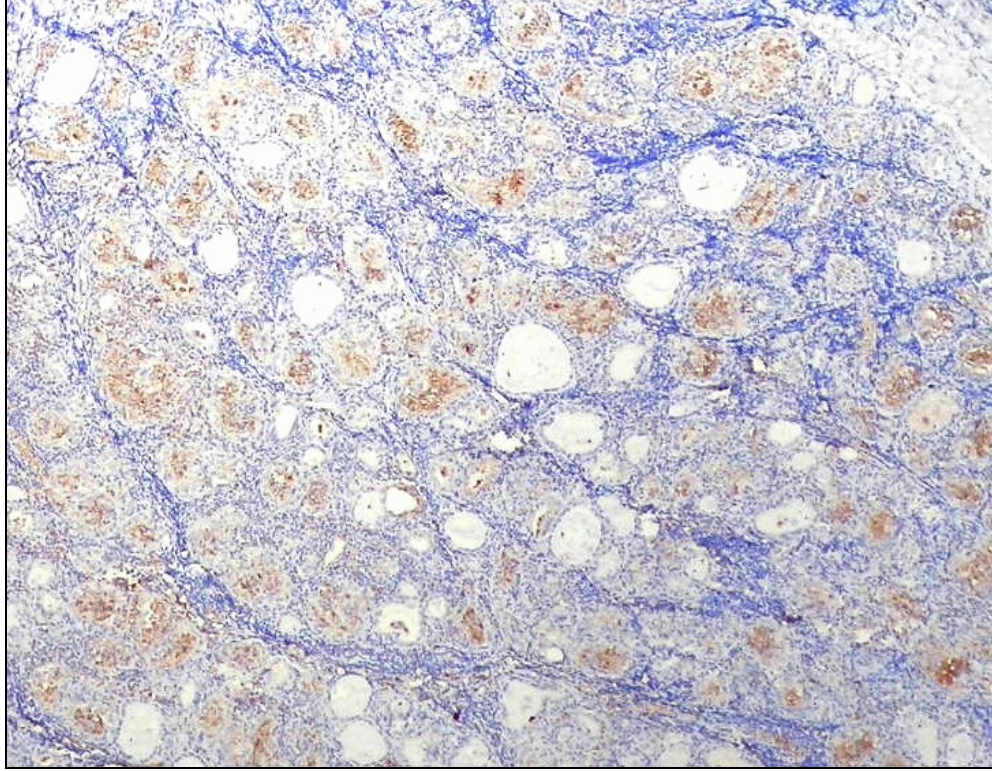
Resim 15: Papiller
karsinom folliküler
varyantta gal-3 ile
(2+) boyanma .



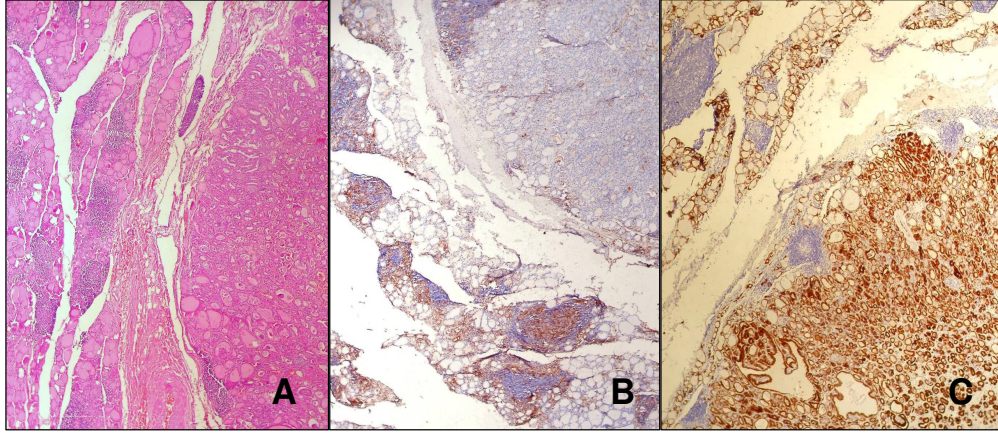
Resim 16: Folliküler
karsinomda gal-3 ile
(3+) boyanma.



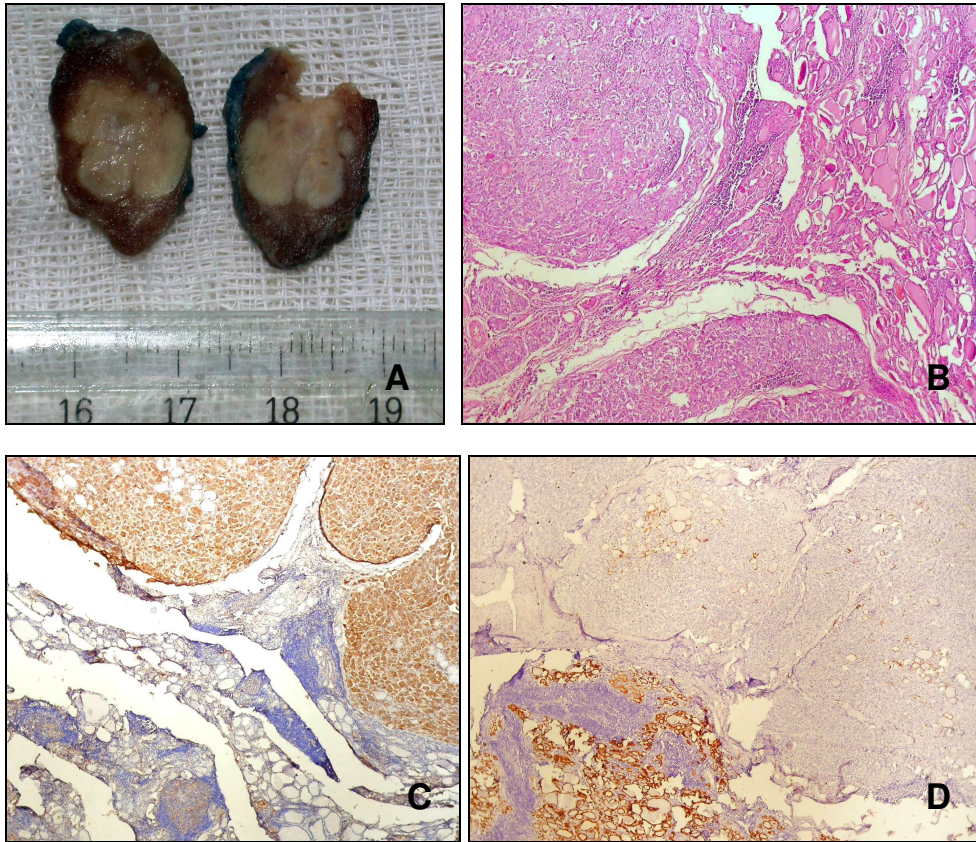
Resim 17: Papiller karsinom folliküler varyantda (A) (H&E), gal-3 ile (3+) boyanma(B).



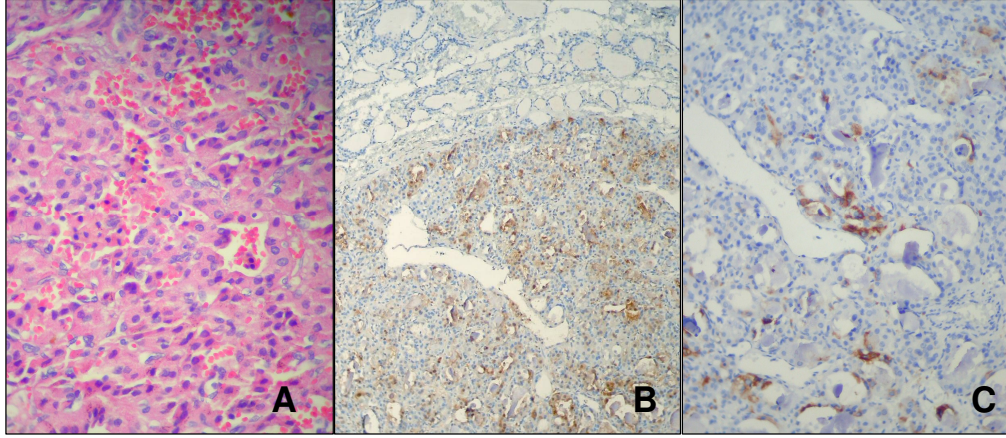
Resim 18: Otoimmün tiroiditte yangıyla iç içe geçmiş onkositik sitoplazmalı tiroisitlerde gal-3 ile pozitif boyanma



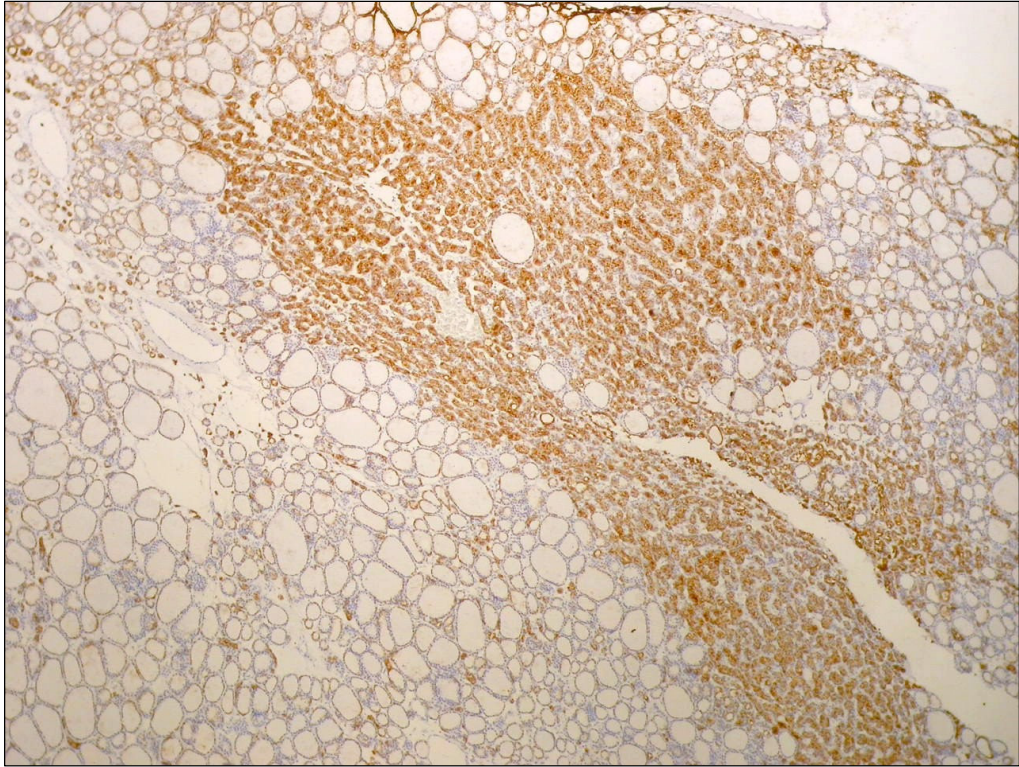
Resim 19: Otoimmün tiroidit zeminde gelişmiş onkositik adenomatöz nodülde (A) gal-3 nodül içinde (-), komşuluğundaki tiroidit alanında germinal merkezlerde ve onkositik tiroisitlerde (+) boyanırken (B), TPO hem nodül içinde, hem nodül dışında (+) boyanma göstermekte(C).



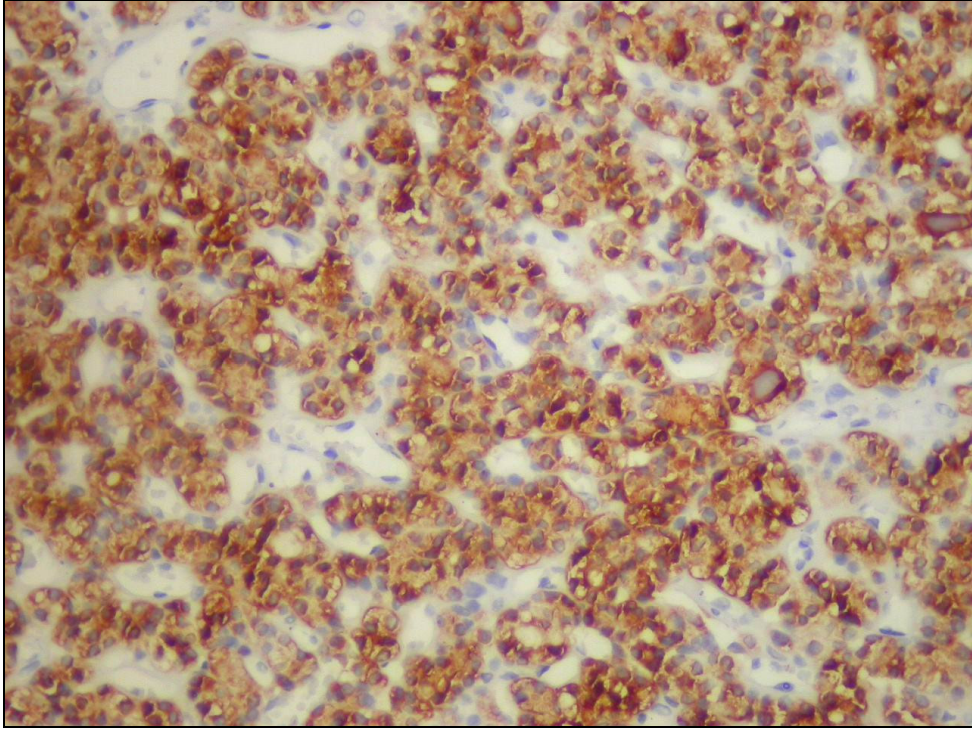
Resim 20: A- Papiller karsinom folliküler varyantta makroskopik görünüm, B- Lezyon komşuluğunda tiroidit bulguları izlenmekte, C- Gal-3 ile lezyonda ve tiroidit alanında lenfoid folliküllerin germinal merkezleri ile onkositik tiroisit gruplarında pozitif boyanma, D- TPO ile lezyonda negatif, komşu tiroid dokusunda pozitif boyanma.



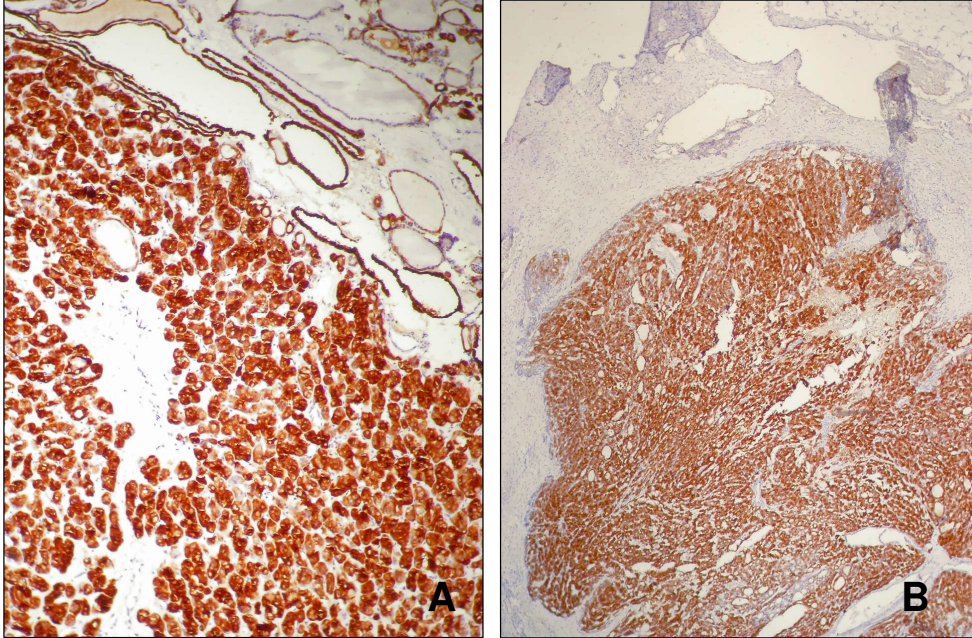
Resim 21: PKFV onkositik varyantta (A), gal-3 (B) ve CK19 (C) ile pozitif boyanma.



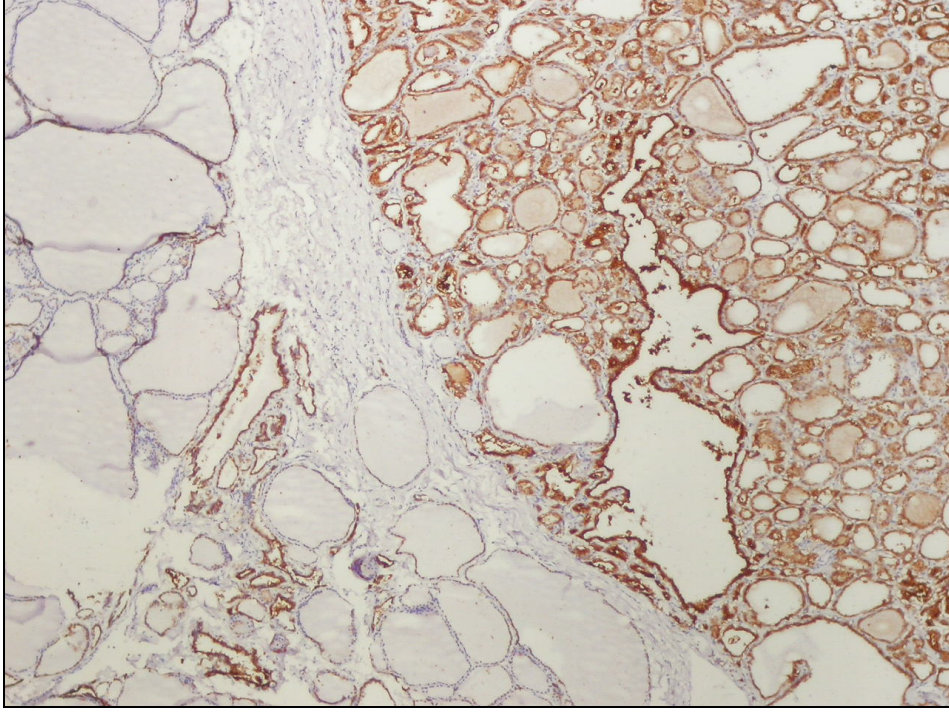
Resim 22: Folliküler adenomda TPO ile >%80 boyanma görülmekte. Mikrofolliküllerde boyanma daha dikkat çekici iken, kolloid içeriği arttıkça boyanma daha az göze çarpmakta.



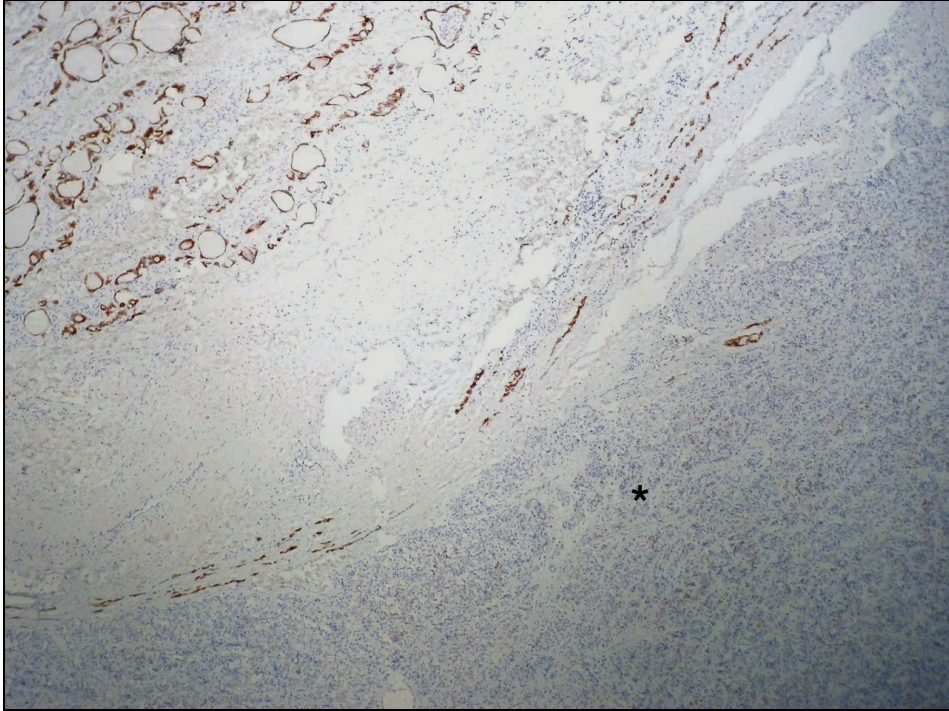
Resim 23: Folliküler adenomda TPO ile %100 boyanma.



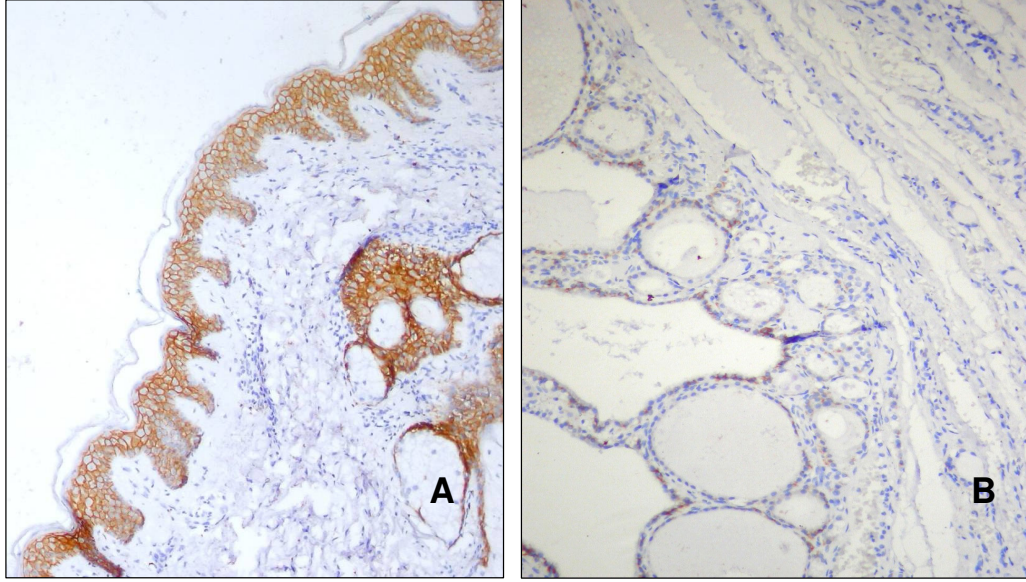
Resim 24: Papiller karsinom folliküler varyantta (A) ve folliküler karsinomda (B) TPO ile pozitif boyanma.



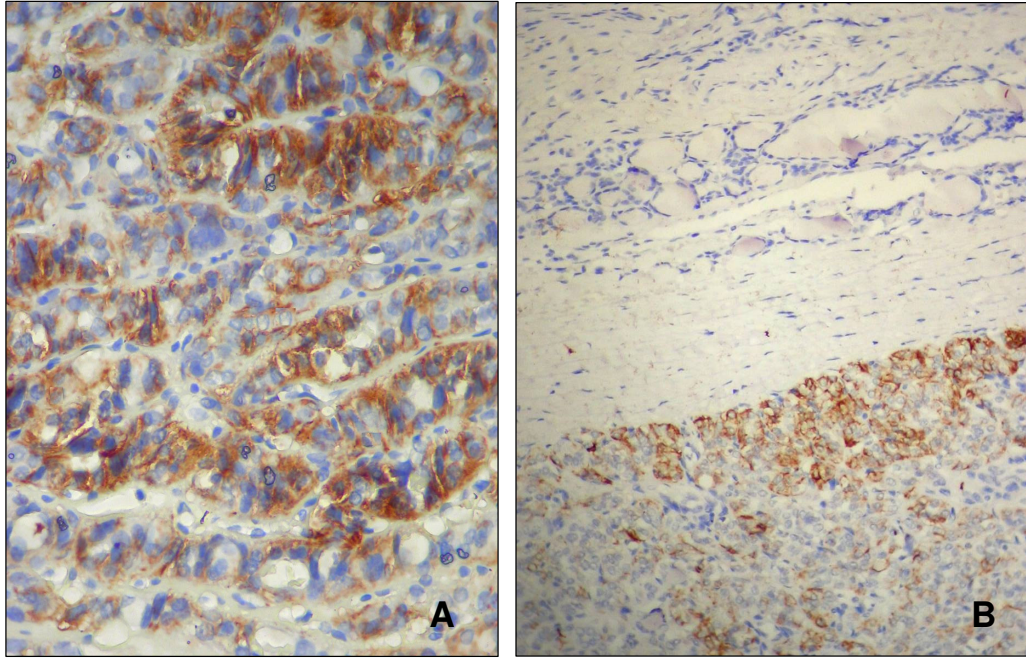
Resim 25: Adenomatöz nodülde TPO ile nodül içinde ve çevre dokuda pozitif boyanma.



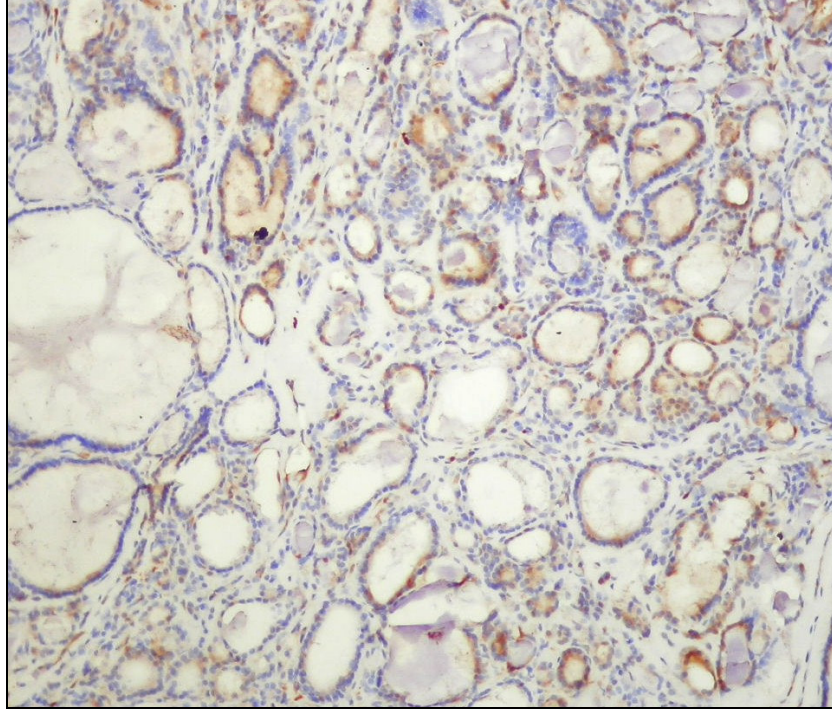
Resim 26: Folliküler adenom onkositik varyantta TPO ile nodül negatif iken (*) komşu tiroid dokusu pozitif boyanma göstermekte.



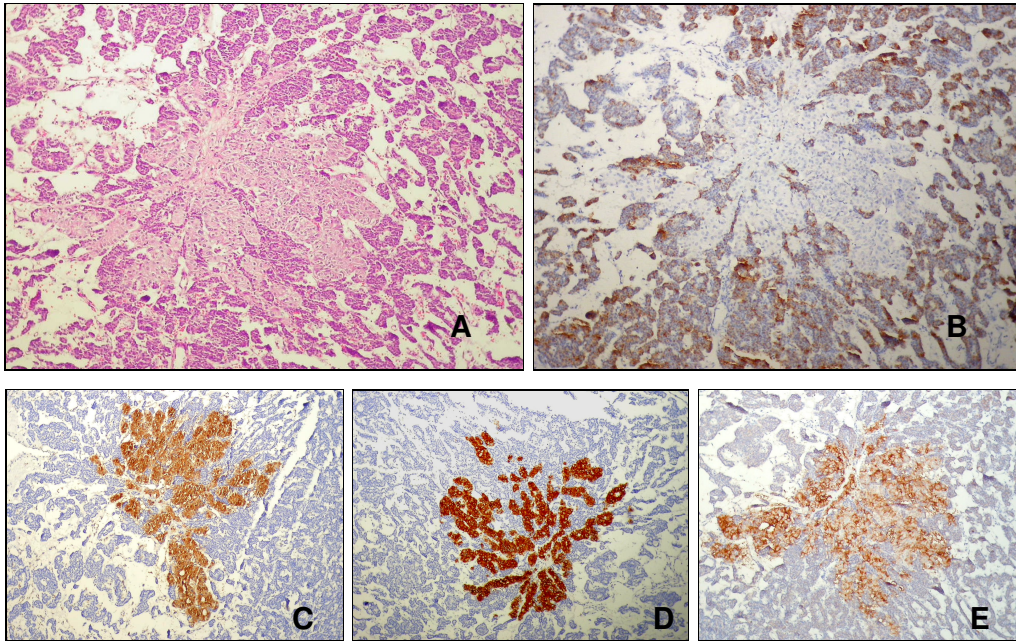
Resim 27: A-CD44v6 ile epidermis ve deri eklerinde membranöz boyanma, B- CD44v6 ile adenomatöz nodülde pozitif boyanma.



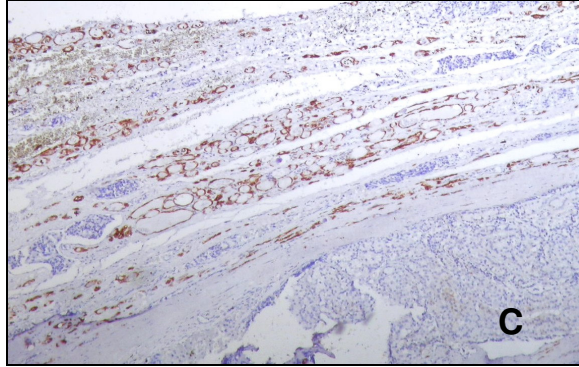
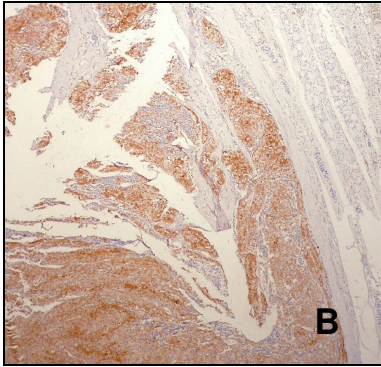
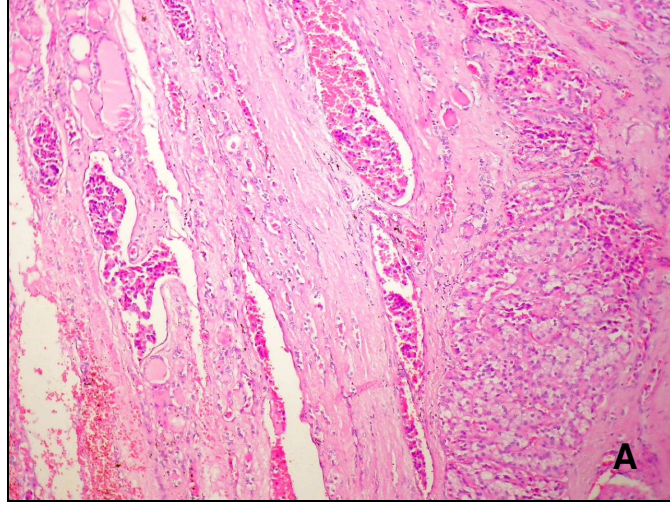
Resim 28: A- Folliküler karsinomda CD44v6 ile membranöz+sitoplazmik boyanma, B- Papiller karsinom folliküler varyantta CD44v6 ile membranöz boyanma. Komşu tiroid dokusu CD44v6 ile negatif.



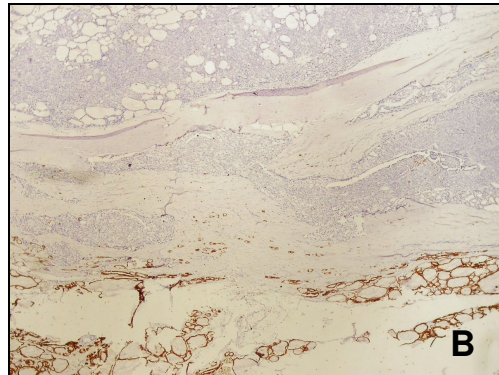
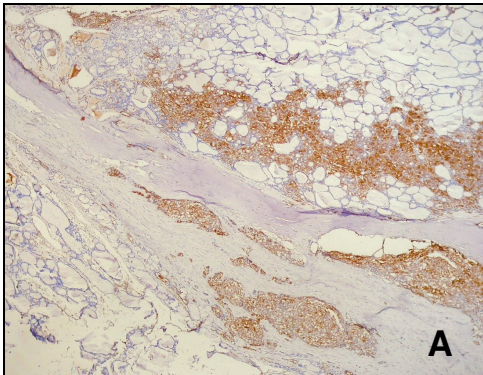
Resim 29: Folliküler adenom olgusunda gal-3 ile pozitif boyanma



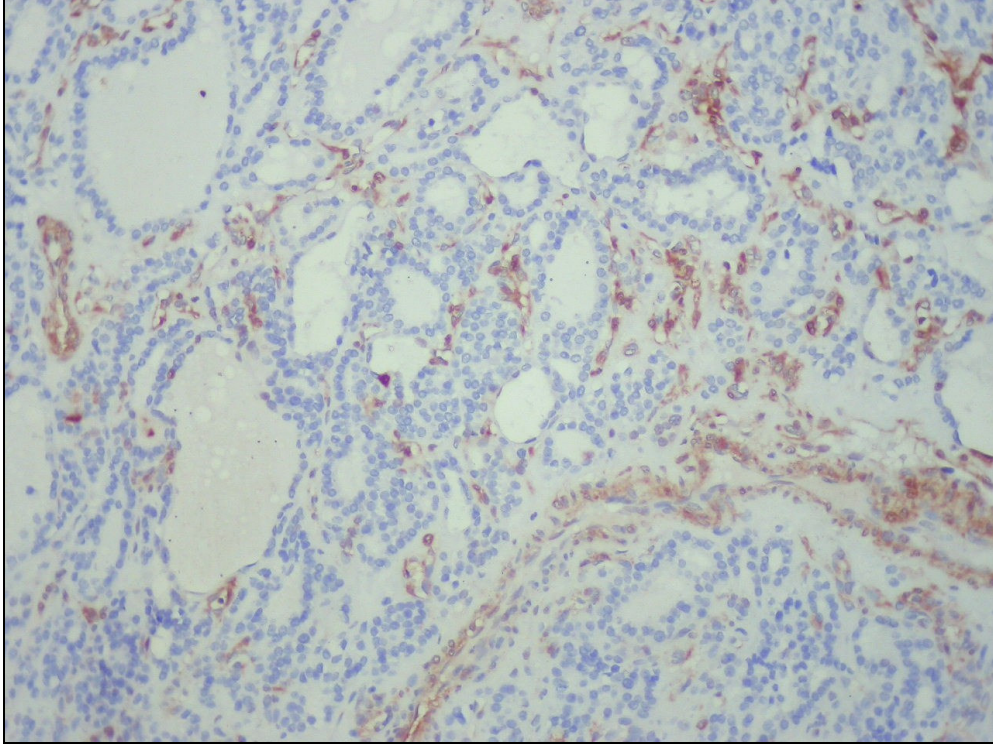
Resim 30: Mikrofolliküler/trabeküler paterne sahip folliküler adenomda onkositik sitoplazmalı, iri, berrak nükleuslu, atipik hücrelerle karakterli alanda (H&E) (A), TPO ile negatif (B), gal-3 (C), CK19 (D) ve CD10 (E) ile pozitif boyanma izlenmektedir.



Resim 31: A-Foliküler karsinom onkositik varyantta damar invazyonu (H&E). B-Gal-3 ile invazyon alanı ve lezyonda pozitif, komşu tiroid dokusunda negatif boyanma. C-TPO ile invazyon alanı ve lezyonda negatif, komşu tiroid dokusunda pozitif boyanma.



Resim 32: A- Folliküler karsinom olgusunda gal-3 ile lezyonda ve invazyon alanında (+), komşu olağan tiroid dokusunda (-) boyanma, B-TPO ile lezyon ve invazyon alanında (-), komşu olağan tiroid dokusunda (+) boyanma.



Resim 33: Yoğun vaskülerize folliküler adenom olgusunda gal-3 ile damar endotellerinde pozitif boyanma.

TARTIŞMA

Tiroid tümörleri gelişmiş ülkelerdeki malignitelerin %1'ini oluştururken, endokrin sistemin en sık rastlanan malignitesini teşkil eder (1). Ele gelen tiroid nodülü popülasyonun %5-10'unda saptanmakta olup bunların büyük çoğunluğu hiperplastik lezyonlar ya da folliküler adenom gibi benign lezyonlardan oluşurken yalnızca %2-5'i maligndir (1,10,21).

Folliküler neoplazi ifadesi tiroid follikül epitelinden köken alıp, folliküler gelişim gösteren benign ve malign lezyonlar grubunu kapsar. Bu başlık altında toplanan folliküler adenom, minimal invaziv folliküler karsinom ve papiller karsinom folliküler varyant ile aslında neoplastik bir süreç olmayan adenomatöz nodüller rutin histolojik kesitlerde birbirine çok benzeyen özellikler sergilerler. Bu grup içerisinde PKFV buzlu cam görünümünde, oval, elonge, iri, birbiri üstüne binen nükleuslar, intranükleer oluklanmalar ve inklüzyonlar, periferik yenik görüntüsü izlenen hipereozinofilik kolloid, nükleer membran düzensizliği gibi papiller karsinom için tanımlanan özellikleri nedeniyle ayrıcalık taşır (Resim 11). Ancak karakteristik nükleer özelliklerin net izlenmediği olgular da vardır ki bu olguların diğer folliküler paternli lezyonlardan ayrımı oldukça güçtür.

Tiroid tümörlerinin histolojik sınıflandırmasında gözlemciler arasında bazen kabul edilebilir ölçüde fark vardır. Saxon ve arkadaşlarının intra ve interobserver tekrarlanabilirliği belirleyebilmek amacıyla yaptığı çalışmada değerlendirilen olguların yalnızca %58'inde tüm gözlemcilerin aynı tanıda birleştiği saptanmış. Tanı uyumsuzluğu %7 ile en az PK'da gözlenirken %27 ile en fazla FK'da gözlenmiş. En fazla birbirinden uzaklaşan tanımlar FK yerine PK ve benign tiroid lezyonu yerine FK denmesi olmuş (46). Benign ve malign lezyonların doğru tanılandırılmasının önemi açıktır. Prognoz ve metastatik

eğilimlerindeki farklılık nedeniyle FK ve PK'ların doğru tanınması da klinik açıdan anlam taşımaktadır (46).

Tiroid neoplazilerinde ayırıcı tanı güçlüğü'nün aşılması amacıyla galektin-3, galektin-1, CD15, CD44v6, tiroid peroksidaz, HMBE-1, CK19, S100, CD10 gibi çeşitli potansiyel diagnostik belirleyiciler üzerinde çalışılmıştır (37,41,44) . Çalışmamızda üzerinde durulan immun belirleyicilerden galektin-3, CD44v6 ve tiroid peroksidazın folliküler neoplazilerin ayırıcı tanısındaki yerlerini ortaya koymak hedeflenmiştir.

Onkositik neoplaziler DSÖ 2004 sınıflamasında ayrı bir kategori olmaktan çıkarılıp FK, PK, ve FA için esas alınan tanı ölçütleri kullanılarak bu lezyonların varyantı olarak sınıflandırılmış (1-4) olmakla birlikte klasik kitapların yeni baskılarında halen eski sınıflama kullanılmaktadır (9). Sunulan çalışmada DSÖ 2004 sınıflaması esas alınarak lezyonlar gruplandırılmıştır

Galektin-3

Galektin-3, β -galaktozidaz bağlayan lektin ailesinin bir üyesidir. Hücre-hücre, hücre-matriks ilişkisi, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, metastaz gelişimi, hücre siklus regülasyonu ve apoptozis, hücre hasarı ve onarım süreci gibi pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır (41,48,56).

Matarrese P. ve ark. çalışmalarında gal-3'ün artmış ekspresyonunun kanser hücrelerinin laminin, fibronektin, ve vitronektine yapışmasını arttırdığını ve apoptozise rezistans sağlayarak yaşam süresini uzattığını saptamışlar ve ekstrasellüler matrikse adezyonun artmasının tümör hücre invazyonu ve metastazla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (50). Yine Matarrese P. ve ark. gal-3'ün artmış ekspresyonunun mitokondrial homeostazı sağlayarak hücreyi hasardan ve ölümden koruduğunu bildirmişlerdir (49).

Normal ve fetal tiroid follikül epitelinde gal-3 negatiftir (56, 57). Literatürde gal-3'ün benign ve malign folliküler lezyonları ayırd edebilirliğine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmektedir. Benign/malign ayırımında yetersiz olduğunu (38,48) bildiren yayınlar yanı sıra özellikle kuşkulu histolojik görünümde pozitifliğinin malignite lehine değerlendirilebileceğini bildiren

yayınlar da vardır (36, 40-42,46,52). Dikkat çekilen bir nokta ise gal-3'ün malign lezyonlarda genellikle güçlü pozitif boyanmasına karşın fokal pozitifliğin de olabileceği, bu nedenle gal-3 negatif olgularda yanlış negatif sonuçtan korunmak için seri kesitlerde tekrar değerlendirilmesinin uygun olacağıdır (40,52).

Çalışmamızda 50 benign olgunun 8'inde (%16) pozitif, 42'sinde (%84) negatif boyanma, 54 malign olgunun 32'sinde (%59.25) pozitif, 22'sinde (%40.7) negatif boyanma elde edildi. Pozitif boyanan olguların %20'si benign, %80'i malign grupta yer almaktaydı. H&E kesitlerde verilen tanı altın standart kabul edildiğinde benign ve malign folliküler lezyonlar arasında pozitif boyanma bakımından saptanan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Literatürde gal-3 için duyarlılık oranları %79-99, seçicilik oranları %36-98 ve TD oranları %59-99 arasında değişmektedir (36,39,43,47,48,51,56). Methodra P. ve ark. çalışmalarında duyarlılığı %86, seçiciliği %36, teşhisdeki doğruluğu %59 olarak saptamış ve gal-3'ün benign/malign folliküler lezyonların ayırımında kullanılabilecek bir belirleyici olmadığını bildirmişlerdir (48). Çalışmamızda gal-3 için benign (FA+AN) ve malign (FK+PKFV+İDK) folliküler lezyonları ayırd etmede duyarlılık %59.25, seçicilik %84, PPD %80, NPD %65.62, TD %71,15 olarak belirlendi. Duyarlılık çok yüksek olmamakla birlikte benign/malign lezyonlar arasında pozitif boyanma açısından fark anlamlıydı ($p<0.001$). FA ile malign folliküler lezyonları ayırd edebilirliği bakımından değerlendirildiğinde ise duyarlılık ve PPD değişmemekte, seçicilik %77.77, NPD %56, TD %66.65 olmaktaydı (tablo 11). FA ile FK+PKFV+İDK gal-3 ile pozitif boyanma açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak yine anlamlıydı ($p=0.001$)

AN'lerin hiçbirinde gal-3 ile boyanma izlenmez iken 36 FA olgusundan 8'inde (%22.2) pozitif boyanma saptadık (Resim 29). Literatürde FA için gal-3 ile pozitif boyanma %0-33 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (46). FA'dan FK'a progresyon tiroid tümörigenezinde henüz cevaplanmamış bir soru olmakla birlikte gal-3 pozitif, özellikle atipili FA'ların invazyonun henüz görülebilir hale gelmediği FK öncüsü ya da alınan örneklerin invazyon alanını içermediği için atlanmış bir MİFK olabileceği öne sürülmektedir (36, 40, 43,

46, 47). A.Coli ve arkadaşlarına ait çalışmada 27 FA olgusunun 17'sinde, 25 nodüler hiperplazi olgusunun 7'sinde fokal pozitiflik saptanmış ve bu olgularda PK nükleusuna benzeyen ancak tüm özellikleri karşılamayan nükleer özelliklere sahip alanların bulunduğu bildirilmiştir (53). Çalışmamızda pozitif boyanan FA olgularının biri dışında hepsinde malign olgulara göre daha soluk boyanma gözlemlendi (Resim 29). 2+ boyanan olgulardan birinde fokal papiller karsinom benzeri nükleuslar izlendi. 2+ boyanma gösteren diğer olgu ise solid-trabeküler patern sergilemekte olup CK19 ile 2+, TPO ile <%5 boyanma göstermekteydi. Bu olguların seri kesitlerle incelenmesinde invazyon alanı saptanmadı. 1+ boyanan olgulardan birinde enkapsüle sakin görünüşlü follikülerden oluşan lezyonda bir odakta iri, atipik hücrelerle karakterli alan izlendi ve bu alan gal-3, CK19 ve CD10 ile güçlü pozitif, TPO ile negatif boyanırken diğer alanlarda tam tersi boyanma izlendi (Resim 30). Pozitif boyanma izlediğimiz bu alanların FA içerisinde gelişen muhtemel malign transformasyon alanları olabileceği düşünüldü. Ancak bu alanların malign transformasyon odakları olup olmadığının aydınlatılması için moleküler ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Non-neoplastik lezyonlarda negatif saptanan gal-3, benign/malign ayırımındaki duyarlılığı düşük ancak seçiciliği yüksek bir belirleyicidir. Özellikle sitolojik atipili ya da kuşkulu nükleusların izlendiği ara lezyonlarda gal-3 pozitifliği daha önceki yayınlarda da (36,51) belirtildiği gibi malign özellik ya da malign potansiyel lehine değerlendirilebilir. FA ile malign folliküler lezyonların ayırımında seçiciliği ve TD'liği düşmekle birlikte pozitif boyanma yine malign potansiyel açısından anlamlıdır.

Folliküler lezyonlarda yapılan bir çalışmada, duyarlılık %86, seçicilik %72, TD %79.6 olarak saptanmış, FA'larda zayıf-fokal boyanma görülürken folliküler adenom onkositik varyatta güçlü yaygın pozitiflik bildirilmiştir (47). Bu nedenle gal-3'ün onkositik lezyonlarda güvenli bir belirleyici olmadığı belirtilmiştir (47,56). Onkositik hücreler endojen biotinden zengin olduğundan özellikle ısı ile antijen geri kazanımının gerekli olduğu immun belirleyiciler ile biotin bazlı yöntemlerde yanlış pozitiflik görülebilmektedir (45,56,60). Hatta negatif kontrollerde bile benzer boyanmanın görülebileceği bildirilmektedir

(45). Biotin içermeyen universal kit kullanımında gal-3 ile onkositik tümörlerde de güvenli sonuçlar alındığı bildirilmektedir (39,45,56). Çalışmamızda universal kit olarak biotin içermeyen EnVision+ kullanıldı ve gal-3 ile onkositik alt grupla onkositik olmayan grup arasında boyanma açısından fark saptanmadı ($p>0.05$)

Kedem OY ve ark. çalışmalarında MİFK olgularının YİFK ve PKFV'a göre daha zayıf ya da fokal boyandığını bildirmişlerdir (47). Çalışmamızda Kedem OY ve ark. ile benzer bulgular izlendi. MİFK ile YİFK ve PKFV pozitif boyanma bakımından karşılaştırıldığında MİFK'ların %35,3'ü, YİFK'ların %75'i, PKFV'ların %66.6'sı pozitif boyanma göstermekteydi. Pozitif boyanma açısından MİFK/YİFK arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.035$) iken, MİFK/PKFV arasında sınırlı anlamlılıkta fark saptandı ($p=0.047$). YİFK ve PKFV 'da boyanma daha yaygın ve güçlüydü. Diferansiyasyon azaldıkça ekspresyonun artması gal-3'ün tiroid malignitesi gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir (47) .

Değişik araştırmacılar gal-3'ün hemen kapsül komşuluğunda, hatta invazyon alanında daha yoğun ya da sadece bu alanda pozitif olduğunu gözlemlemişler, bu durumun gal-3'ün metastaz ve invazyon gelişiminde rolü olduğunu yansıttığını bildirmişlerdir (36,46,51). Bizim çalışmamızda bu yönde bir bulgu saptanmamış olup invazyon alanlarında ana lezyonla benzer boyanma özellikleri izlenmiştir (Resim 31-32).

Tiroiditli olgularda germinal merkezlerde ve aktive lenfoid folliküllerle iç içe geçmiş bir kısmı onkositik tiroisit gruplarının gal-3 ile pozitif boyandığı bildirilmektedir (36,38,42,48,53). Çalışmamızda değerlendirilen otoimmün tiroidit olgularında ve lezyona komşu tiroidit alanlarında germinal merkezlerde ve aktive lenfoid folliküllerle iç içe geçmiş bir kısmı onkositik tiroisit gruplarında pozitif boyanma gözlemlendi (Resim 18-20) . Tiroiditli olgularda gal-3 pozitifliği değerlendirilirken bu özelliği akılda tutulmalıdır. Değişik yayınlarda bu hücrelerin erken malign transformasyon gösteren hücreler olabileceği (35,36) ya da pozitifliğin inflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokinlerin uyarısıyla neosenteze veya lenfositlerdeki gal-3'ün komşu tiroisitlere permeasyonuna bağlı olabileceği (52) yorumuna gidilmiştir. Çalışmamızda

komşuluğunda tiroidit bulguları gözlenen 2 onkositik AN'de lezyonda boyanma yok iken tiroidit alanlarındaki onkositik hücrelerde fokal pozitiflik gözlemlendi (Resim 19). Tiroidit alanlarındaki pozitif boyanmanın onkositik özellikle ilişkili olmadığı, boyanmanın inflamatuvar hücrelerden salgılanan sitokinlere sekonder gelişen neosenteze ya da lenfositlerdeki gal-3'ün komşu tirositlere permeasyonuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Gal-3 ile damar endotelileri pozitif boyandığından yoğun vaskülarize olgularda pozitiflik değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (Resim 33).

Tiroid Peroksidaz

Tiroid hormon sentezinde tirozin rezidülerinin iodinizasyonunu ve tiroglobulin ile tirozin rezidülerinin birleşmesini sağlayarak tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) oluşmasında rol alan tiroid bezine spesifik bir enzimdir (70, 71). Ekspresyonu morfolojik diferansiasyon ve folliküler hücrelerin fonksiyonel durumuyla ilişkili olup (68) tiroid stimule edici hormon kontrolündedir (71).

Malign tiroid lezyonlarında ekspresse edilmediği, ekspresse olsa da fokal ya da düşük düzeyde ekspresse edildiği bildirilmektedir (63, 65, 66, 68, 69, 72). Ancak normal düzeyde ekspresse edildiği de bildirilmiştir (67)

Çalışmamızda daha önceki yayınlarda da belirtildiği gibi %80 eşik değer olarak kabul edildi ve %80'nin altındaki boyanma malignite, %80'nin üzerindeki boyanma benignite lehine değerlendirildi (65,72). Bu doğrultuda incelendiğinde 50 benign olgunun 35'inde (%70), 54 malign olgunun 21'inde (%38.9) %80'nin üzerinde boyanma izlendi. Pozitif boyanan olguların %62.5'u benign, %37.5'u malign grupta yer almaktaydı. Pozitif boyanma açısından benign/malign lezyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). FA ile malign grup pozitif boyanma açısından karşılaştırıldığında boyanmadaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$).

Benign/malign folliküler lezyonları ayırmada TPO için duyarlılık %61, seçicilik %70, PPD %68.75, NPD % 62.5 ve TD %65.4 olarak belirlendi. FA/malign folliküler lezyon ayırımında duyarlılık ve PPD değişmezken,

seçicilik %30.55'e, NPD%34.37'ye, TD %48.82'ye düşmektedir (tablo 15). Kholova L ve ark. ait çalışmada duyarlılık %64, seçicilik %99, PPD %94, NPD %93 ve TD %93 olarak saptanmış olup benign/malign ayrımında yararlı bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (68). Gal-3 ve TPO'nun birlikte çalışıldığı bir yayında ise TPO'nun tek başına benign-malign ayrımında duyarlılığı %39, seçiciliği %100 olarak belirlenmiş , gal-3 ile birlikte kullanıldığında duyarlılığın %82'ye çıktığı seçiciliğin ise %69'a indiği bildirilmiştir (51). Her iki çalışmada da TPO'nun ikinci bir belirleyiciyle birlikte kullanılmasının tanısallığı arttıracığı belirtilmiştir (51,68). Bizim çalışmamızda TPO, gal-3 ile birlikte değerlendirildiğinde, ikisinin aynı anda malignite lehine boyandığı durum için duyarlılık 44.4'e düşmekte, seçicilik %94'e çıkmaktaydı (tablo 8). TPO için benign/malign ayrımında pozitif boyanmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına karşın, tek başına yeterli olmayıp morfolojik bulgulara destek bir belirleyici olarak gal-3 ile birlikte kullanılabilir.

Çalışmamızda TPO için benign/malign ayrımında pozitif boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına karşın ($p=0.001$), FA/malign folliküler lezyon ayrımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,083$). Bu durumun 36 FA olgusunun 15'inde gözlenen azalmış ekspresyona bağlı olduğu düşünüldü. Azalmış ekspresyon gözlenen 15 olgusunun 11'i onkositik varyanttı (Resim 26).

Literatürde az sayıda koloidal nodül (10/108), FA (5/18), onkositik adenom (15/19) ve tirodit (2/4) olgusunda TPO'nun %80'den az boyanma gösterdiği bildirilmiştir (65). Bir başka çalışmada ekspresyonun azaldığı az sayıdaki benign olguda mikrofolliküler patern izlendiği belirtilmiş, bu durumun preinvaziv malign transformasyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (71). Çalışmamızda 50 benign olgudan FA grubunda yer alan 15 (%30) olguda %80 ve altında boyanma gözlemlendi. 14 AN'ün hepsinde %80'nin üzerinde boyanma saptandı. Ekspresyonun azaldığı FA olgularında azalmış ekspresyonun gelişim paterniyle ilişkili olmadığı gözlenirken bu olguların daha çok onkositik özellikler taşıyan olgular olduğu dikkati çekti. FA'larda %80'nin üzerinde boyanma onkositik varyantta %26.7 oranında izlenirken, folliküler tipte %81 oranında izlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu

($p < 0.001$). Ancak FK'larda FKOV ile klasik FK arasında fark gözlenmedi ($p = 0.251$). PKFV'ların 1'i onkositik varyant papiller karsinom olup bu olguda TPO ile %95 boyanma saptandı. Faroux ve ark.'larının İİAB'lerindeki çalışmalarında da benzer şekilde onkositik adenomlarda azalmış ekspresyon bildirilmiş, onkositik lezyonlar dışındaki folliküler lezyonlarda benign/malign ayırımında güvenli bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (65). TPO ekspresyonu folliküler hücrelerin fonksiyonel durumuyla ilişkilidir (68). FA olgularında onkositik varyanttaki azalmış ekspresyon olguların fonksiyonel durumuyla ilişkili olabileceği gibi, onkositik özelliklerin kazanıldığı süreçte tiroisitlerin normal fonksiyonunu kaybediyor olabileceğini ya da bu süreçte TPO'da niteliksel değişiklik gelişimine bağlı olarak kullanılan antikorla saptanamadığını düşündürmektedir. Onkositik lezyonlarda TPO ekspresyonu değerlendirilirken benign onkositik lezyonlarda azalmış ekspresyon olabileceği akılda tutulmalıdır.

Literatürde PK'larda FK'a göre daha düşük ekspresyon bildirilmiştir (64,66,71). Çalışmamızda da PKFV olgularının %62.5'inde, FK olgularının ise %58.62'sinde %80'nin altında boyanma gözlemlendi. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.114$).

Bazı malign olgularda ki %80'nin üzerindeki ekspresyonun daha iyi klinik gidişle ilişkili olabileceği ve bu olguların daha iyi diferansiye tümörler olduğu öne sürülmüştür (51). TPO ekspresyonunun morfolojik diferansiasyon ve folliküler hücrelerin fonksiyonel durumuyla ilişkili (68) olduğu düşünülünce bu açıklama mantıklı görünmektedir. Ancak çalışmamızda MİFK ve YİFK olguları karşılaştırıldığında aralarında pozitif boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 1$).

Mikrofolliküler alanda hücreler birbirine daha yakın komşulukta dizildiklerinden ve daha geniş sitoplazmalı olduklarından bu alanlarda pozitiflik daha net izlenirken, kolloid içeriği artmış dilate folliküllerde epiteldeki basılaşmaya bağlı sitopazmanın azalmasıyla boyanma daha zor göze çarpmaktaydı (Resim 22). Benzer farklılık DeMicco C ve ark.larına ait çalışmada da saptanmıştır (71).

CD44-varyant 6

CD44 ekstrasellüler matriksin major glikozaminoglikanı olan hyaluronat için hücre yüzey reseptörü görevi gören bir transmembran glikoproteindir. Hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimleri, hücre migrasyonu, tümör büyümesi ve progresyonu gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olayın regülasyonunda fonksiyonel rol oynar (36,37,60,61).

CD44 hücre yüzeyinde standart reseptör olarak (CD44s) ya da tümör büyümesi ve progresyonu sırasında niteliksel ve niceliksel olarak değişen multipl isoformlar halinde (CD44v) ekspresse olabilir (36, 37, 62). CD44 varyantlarının, özellikle CD44v6'nın aşırı ekspresyonunun insanlarda çeşitli tümörlerde progresyon ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (58,61).

Tiroid bezinde proliferasyon olmayan tiroisitlerin yüzeyinde yalnızca CD44s ekspresse edilir (36, 37, 62). CD44v6'nın ise non-neoplastik tiroid dokusunda ekspresse edilmediği, neoplastik lezyonlardan FA'da FK'a göre anlamlı oranda düşük ekspresyonu ile iki lezyonun ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir (44,59-61) Yine CD44v6'nın tiroid karsinomlarında upregüle olduğu ve agresif gidişle ilişkili olduğu bildirilmiştir (59). Tek başına malign/benign ayırımında kullanılabilecek bir belirleyici olmadığı ve gal-3 ile birlikte kullanıldığında anlamlı olabileceğini bildiren yayınlar da vardır (36,37,59).

Çalışmamızda yer alan 104 olgunun yalnızca 17'sinde ve pozitif kontrol için seçilen deri örneğinde epidermis ve deri eklerinde güçlü membranöz boyanma gözlemlendi. Pozitif boyanan olguların 6'sı benign (benign olguların %12'si), 11'i malign (malign olguların %20,37'si) grupta yer almaktaydı. Pozitif boyanma açısından değerlendirildiğinde pozitif boyanan olguların %35.3'ü benign,%64.7'si malign grupta yer almaktaydı ve pozitif boyanma bakımından fark anlamlı değildi ($p=0.215$).

Nasir A ve ark. CD44v6'nın FA'ların %20'sinde, FK'ların %81'inde pozitif boyanma gözlemlenmiş ve CD44v6'nın benign/malign ayırımında kullanılabilecek bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (60). Bir başka çalışmada ise 182 benign olgunun 77'sinde, 271 malign olgunun 234'ünde

pozitif boyanma saptamış ve CD44v6'nın benign/malign ayırımında tek başına anlamlı olmayıp gal-3 ile birlikte kullanıldığında gal-3'e destek olarak yararlanılabilecek bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (36).

17 benign, 3 malign lezyonda kapsül altında miksoid değişiklikler izlendi (Resim 3B). Bu alanların invazyon öncesi bir değişiklik olabileceği ve ekstrasellüler matriksin major glikozaminoglikanı olan hyaluronat için hücre yüzey reseptörü görevi gören CD44v6'nın (36,37,60,61) bu alanlarda pozitif boyanma gösterebileceği düşünüldü. Ancak miksoid değişiklik ile CD44v6'nın pozitif boyanması arasında ilişki saptanmadı.

14 AN'ün 4'ünde pozitif boyanma gözlemlendi. Bu olgulardan birinde nodül içi ve dışında yangı hücreleri vardı. İkisinde ise miksoid değişiklik ve hyalinizasyon gözlemlendi.

FK grubunda 3'ü MİFK, 1'i YİFK olmak üzere toplam 4 olguda boyanma gözlemlendi. MİFK' lu olguların ikisinde hem kapsül hem damar invazyonu gözlenirken birinde yalnızca damar invazyonu mevcuttu. Pozitif boyanan YİFK olgusunda kapsül ve damar invazyonu yanı sıra lenf nodu metastazı mevcuttu. Kemik metastazı bulunan olguda negatif sonuç saptandı. İnvazyon durumu ve metastaz varlığı ile CD44v6 ekspresyonu arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). MİFK ve YİFK arasında da pozitif boyanma açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.662$).

Çalışmamızda CD44v6 için benign/malign folliküler lezyonları ayırmada duyarlılık %20.37, seçicilik %88, PPD %64.7, NPD %50.57, TD %54.18 olarak saptanmış olup çok az olguda pozitif boyanma gözlenmiştir. Pozitif boyanma ile hiçbir parametre arasında ilişki saptanmamış olup benign/malign ayırımında kullanılabilecek bir belirleyici değildir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Galektin-3 benign/malign ayrımında %59.25 duyarlılıkta, %84 seçicilikte olup teşhisteki değerliliği %71.15'tir. Galektin-3, AN, FA ve PKFV ayırıcı tanısında yardımcı yöntem olarak değerlidir ($p < 0.001$). Özellikle sitolojik özellikleriyle maligniteden kuşkulanan ancak tüm ölçütlerin karşılanmadığı olgularda gal-3 pozitifliği malign özellik ya da potansiyeli düşündürülebilir. Negatif sonuç maligniteyi dışlatmaz. Damardan zengin olgularda vasküler endotelin yoğun boyanması yanlış pozitif değerlendirmeye yol açmamalıdır.

TPO benign/malign ayrımında %61 duyarlılıkta, %70 seçicilikte, teşhisteki değerliliği %65.4 olan bir belirleyici olup neoplastik/non-neoplastik ayrımında anlamlı iken neoplastik olgularda benign/malign ayrımında duyarlılığı %61, seçiciliği %30.55 olup tek başına kullanılabilir bir belirleyici değildir. Gal-3 pozitif ve TPO pozitifliği $< \%80$ olduğu durumlar malignite lehine kabul edildiğinde seçicilik artmakta (%94), duyarlılık azalmaktadır (%44.4). Benign onkositik nodüllerde TPO pozitifliğinin düşük olduğu akılda tutulmalıdır. Onkositik lezyonlarda azalmış ekspresyonda tanıda H&E kesitlerdeki değerlendirmeler esas alınmalı, gal-3 boyanma özelliği ile değerlendirilmelidir.

CD44 varyantlarının, özellikle CD44v6'nın aşırı ekspresyonunun insanlarda çeşitli tümörlerde progresyon ve metastazdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda CD44v6 pozitifliği ile herhangi bir parametre arasında ilişki saptanmamıştır. CD44v6'nın duyarlılığı %20.4, teşhisteki değerliliği %54.18 olup benign/malign ayrımında kullanılabilir bir belirleyici olarak görünmemektedir.

Her üç belirleyici de benign/malign ayrımında morfolojinin üstünde olmayıp gal-3 ve TPO morfolojik bulgulara destek olarak kullanılabilir belirleyicilerdir.

ÖZET

Tiroid tümörlerinin küçük bir yüzdesini oluşturan folliküler neoplazi başlığı altında toplanan folliküler adenom (FA), folliküler karsinom (FK), papiller karsinom folliküler varyant (PKFV) ve adenomatöz nodüllerin (AN) ayırıcı tanılarında güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda Galektin-3 (gal-3), CD44v6 ve tiroid peroksidazın (TPO) tiroid folliküler neoplazilerinde, benign ve malign ayrımındaki yerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yüzdört olguya ait kesitler DSÖ 2004 sınıflaması ölçütlerine göre değerlendirilerek yeniden gruplandırıldı (14 AN, 36 FA, 29 FK, 24 PKFV, 1 iyi diferansiye karsinom). İmmunohistokimyasal değerlendirmede gal-3 ve TPO ile sitoplazmik, CD44v6 ile membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma izlendi.

Malign lezyonlarda ekspresyonunun arttığı bildirilen gal-3 için benign/malign ayrımında duyarlılık %59.25, seçicilik %84, teşhisteki değerlilik %71.15 olarak saptandı. Negatifliği maligniteyi ekarte ettirmemekle birlikte özellikle histolojik açıdan maligniteden kuşkulanılan ancak tüm ölçütlerin karşılanmadığı olgularda pozitif boyanma malign özellik ya da potansiyel lehine değerlendirilebilir. Benign/malign ayrımında morfolojinin üstünde olmayıp morfolojik bulgulara destek olarak kullanılacak bir belirleyicidir.

TPO için %80'nin altında boyanma malignite lehine kabul edildiğinde benign/malign ayrımında duyarlılık %61 , seçicilik %70, teşhisteki değerlilik %65.4 olarak belirlendi. Onkositik varyant folliküler adenomda azalmış ekspresyon saptandı. FA/malign ayrımında seçiciliği %30.55'e düşmekteydi. Tek başına benign/malign ayrımında yeterli olmayıp klinik ve histolojik açıdan malignite kuşkusu varlığında, düşük ekspresyon, gal-3 pozitifliği ile birlikte olduğunda malignite lehine yorumlanabilir.

Çalışmamızda CD44v6'nın duyarlılığı %20.4, teşhisteki değerliliği %52.9 olarak saptanmış olup benign-malign ayrımında kullanılacak bir belirleyici olarak görünmemektedir.

SUMMARY

Follicular patterned lesions of thyroid encompassing 4 entities - follicular adenoma (FA), follicular carcinoma (FC), papillary carcinoma follicular variant (PCFV) and nodules of goiters (adenomatoid nodules, AN)- represents a major diagnostic dilemma. In present study we aimed to assess the role of 3 promising markers –galectin 3 (gal-3), CD44v6, thyroid peroxidase (TPO)-in distinguishing benign from malignant follicular lesions.

One hundred and four cases were evaluated according to WHO 2004 classification (14 AN, 36 FA, 29 FC, 24 FVPC, 1 well differentiated carcinoma,NOS). Immunohistochemical evaluation revealed cytoplasmic positivity with gal-3 and TPO, and membranous and/or cytoplasmic stainings with CD44v6.

For gal-3, sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 59.25%, 84% and 71.15% respectively. Although the negativity can not exclude malignancy, positivity can be thought as a sign of malignant feature or potential for the lesions of which there is strong suspect of malignancy. Integration of gal-3 immunoreactivity with both clinical and histological findings represents a reliable approach to the thyroid neoplasm.

For TPO, less than 80% staining was accepted as a sign of malignancy. In that case sensitivity, specificity and diagnostic accuracy were 61%, 70% and 65.4% respectively. We observed decreased expression in oncocytic variant of FA. Thus the specificity decreases to 30.55% for distinguishing FA from malignant follicular lesions. TPO is not a reliable marker in differential diagnosis of benign and malignant follicular lesions when it is used alone. In case of a clinical or histological suspect its decreased expression can be used as a malignancy marker together with gal-3 positivity.

Sensitivity and diagnostic accuracy of CD44v6 was 20.4% and 52.9% respectively. It does not seem to be reliable in distinguishing benign/malignant follicular thyroid lesions.

KAYNAKLAR

1. DeLellis R.A, Williams E.D, Thyroid and parathyroid tumors: intraduction. In DeLellis RA, eds. World health organization classification of tumours, Tumours of endocrine organs, Lyon: IARCpress, 2004:51-56
2. Chan JKC, HirokaWA M, Evans H. et al. Follicular adenoma. In DeLellis RA, eds. World health organization classification of tumours, Tumours of endocrine organs, Lyon: IARCpress, 2004:98-103
3. Carney JA, Volante M, Papotti m, Asa S. Hyalinizing trabecular tumour. In DeLellis RA, eds. World health organization classification of tumours, Tumours of endocrine organs, Lyon: IARCpress, 2004:104-105
4. Sobrinho Simoes M, Asa S.L, Kroll T.G, et al. Follicular carcinoma. In DeLellis RA, eds. World health organization classification of tumours, Tumours of endocrine organs, Lyon: IARCpress, 2004:67-73
5. 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: IARCpress, 2004:57-66
6. LiVolsi V.A, Baloch Z.W, Follicular neoplasms of the thyroid, Adv Anal Pathol 2004;11:279-287
7. LiVolsi V.A. Pathology of the thyroid gland. In Barnes L, eds. Surgical pathology of the head and neck, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 2001: 1683-1704
8. Montone T.K, LiVolsi V.A, Thyroid gland pathology. In Fu YS, eds. Head and neck pathology, 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2001: 602-620
9. Rosai J, Thyroid gland. In Rosai J eds. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed. Edinburg: Mosby, 2004: 529-564

10. LiVolsi VA, Montone K, Martha S. Pathology of thyroid disease. In Sternberg SS eds. Diagnostic Surgical Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 1999:529-587
11. Carcangiu ML, DeLellis RA, Thyroid gland. In Damjanov I, Linder J, eds. Anderson's Pathology, 10th ed. Mosby, 1996:1943-1979
12. Simoes MS, Surgical pathology of (the most difficult) thyroid tumours, XVII. Ulusal Patoloji Kongresi Kitapçığı, 2004; p1-15
13. Sherman SI, Thyroid carcinoma, Lancet, 2003; 361:501-511
14. Haigh PI, Follicular thyroid carcinoma, Current treatment options in oncology, 2002; 3: 349-354
15. Schlumberger MJ, Papillary and follicular thyroid carcinoma, The new england journal of medicine, 1998;338:297-396
16. Grebe SKG, Hay ID, Follicular thyroid cancer, Endocrinology and metabolism clinics of north america, 1995;24:761-801
17. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG et al. follicular thyroid carcinoma: Histology and Prognosis, Cancer, 2004;100: 1123-1129
18. Franc B, Lange F, Louvel A et al. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma, Hum Pathol. 2003;34:1092-1100
19. Williams ED, Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors, Int J Surg Pathol, 2000;8:181-183
20. Rosai J, LiVolsi VA, Simoes SM et al. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal, Int J Surg Pathol 2003;11; 249-251
21. Vasko V, Ferrand M, DI Cristofaro J et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2745-2752
22. Nikiforova MN, Lynch RA, Briddinger PW et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR Rearrangements In thyroid tumors: Evidence for distinct molecular Pathways in thyroid follicular carcinoma , J clin endocrinol met, 2003;88:2318-2326

23. Marques AR, Espandinha C, Catarino AL et al. Expression of PAX8-PPAR rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas, *J clin endocrinol met* 2002;87:3947-3952
24. Führer D, A nuclear reseptor in thyroid malignancy: is PAX8/PPAR the holly grail of follicular thyroid cancer, *European journal of endocrinology*, 2001;144:453-456
25. Miller B, Burkey S, Lindberg G et al. Prevalance of malignancy within cytologically inderminate thyroid nodule, *Am j surg* 2004;188:459-462
26. Jogai S, Adesina AO, Temmim L et al, Follicular variant of papillary thyroid carcinoma- a cytological study, *cytopathol*, 2004;15:212-216
27. Baloch ZW, LiVolsi V, Follicular-Patherned Lesions Of the thyroid , the bane of the pathologists, *Am j clin pathol* 2002;17-143-150
28. DeMay RM, Follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 681-683
29. Tomoda C, Kushima R, Takeuti E, Mukaisho K, Hattori T, Kitano H, CD10 expression is useful in the diagnosis of follicular carcinoma and follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003;3(3):291-295
30. Yeh MW, Demircan O, Ituare P et al. False negative fine needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyrod carcinoma, *Thyroid* :2004;14:207-215
31. LiVolci V, The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland, *Thyroid*, 1994;4;233-236
32. Evans HL, Follicular neoplazms of the thyroid, *Cancer*: 1984;54:535-540
33. Rosai J, Immunohistochemical markers of thyroid tumors significans and diagnostic applications, *Tumori* 2003;89:517-519
34. Rorive S, Eddafali B, Fernandez S, Changes in galectin-7 and cytokeratin-19 expression during thr progression of malignancy in thyroid tumors: diagnosis and biological implications, *Mod Pathol* 2002; 15:1294-1301
35. Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS et al. Hashimoto's thyroiditis with papillary carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC, *Histopathology* 2004;45:39-46

36. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions, *The Lancet* 2001; 357:1644-1650
37. Gasbarri A, Martegani MP, Prete FD, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A, Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules, *J clin oncol*, 1999; 17: 3494-3502
38. Niedziella M, Maceluch J, Korman E, Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents, *J Clin Endocrinol met* 2002;87:4411-4415
39. Volante M, Bozella F, DePompa R et al. Galectin-3 and HMBE-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid, *Virchows Arch* 2004;445:183-188
40. Aratake Y, Umeki K, Kiyoyoma U et al. Diagnostic utility of galectin-3 and CD26/DPPIV as preoperative diagnostic markers for thyroid nodules, *Diagn. Cytopathol.* 2002;26:366-372
41. Hernandez JD, Baum LG, Mini review Ah sweet mystery of death! Galectins and control of cell fate, *Glycobiology* 2002;127R-136R
42. Gasbarri A, Marchetti C, Lervasi G et al. From the bench to the bedside. Galectin-3 immunodetection for improving the preoperative diagnosis of the follicular thyroid nodules, *Biomed and pharmacol* 2004;58:356-359
43. Sggorato E, Aversa S, Deandreis D et al. *J Endocrinol Invest* 2004;27:311-317
44. Daş T, Karadayı N, Yavuzer D, Topal CS, Erginel T, Tiroidin folliküler karsinom ve adenomlarının ayırımında Galectin-3 ve CD44v6 ekspresyonunun rolü, XVI. Ulusal Patoloji Kongre Kitapçığı, 2003 ; p434
45. Herrmann MA, LiVolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW, Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch pathol lab med.* 2002;126: 710-713

46. Beesley MF, McLaren KM, Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules, *Histopathol* 2002;41:236-243
47. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman et al. Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions, *Head&Neck* 2004;26:960-966
48. Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R et al. Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms, *Histopathol* 2004;45:493-500
49. Materessa P, Tinari N, Letizia M et al. Galectin-3 overexpression protects from cell damage and death by influencing mitochondrial homeostasis, *FEBS Letters* 2000;473:311-315
50. Materessa P, Fusco O, Tinari N et al. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000;85:545-554
51. Weber KB, Shroyer KR, Heinz DE et al. The use of a combination of galectin-3 and throidperoksidase for diagnosis and prognosis of thyroid cancer. *Am J Clin Pathol* 2004;122:524-531
52. Inohara H, Honjo Y, Yoshii T et al. Expression of Galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999;85:2475-2484
53. Coli A, Zucchetti F, Negro F, Massi G. Galectin-3 a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathology* 2002;40:80-87
54. Kawachi K, Matsushita Y, Yonezawa S et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum pathol* 2000;31:428-433
55. Van Den Brule FA, Walteregny D, Liu FT, Castronovo V. Alteration of the cytoplasmic/nuclear expression patterns of galectin-3 correlates with prostaе carcinoma progression. *Int J Cancer (Pred. Oncol.)* 2000;89:361-367

56. Volante M, Bozzalla-Cassione F, Orlandi F, Papotti M. Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Arch* 2004;444:309-312
57. Savin SB, Cvejic DS, Jankovic MM. Expression of galectin1 and galectin 3 in human fetal thyroid gland. *The Journal of histochemistry&cytochemistry* 2003;51(4):479-483
58. Böhm JP, Niskanen LK, Pirinen RT et al. Reduced CD44 standart expression is associated with tumour recurrence and unfavourable outcome in differantiated thyroid carcinoma. *J Pathol* 2000;192:321-327
59. Maruta J, Hashimoto H, Yamashita H, et al. Immunostaining of Galectin-3 and CD44v6 usin fine-needle aspiration for distinguishing follicular carcinoma from adenoma. *Diagn.Cytopathol.* 2004;31:392-396
60. Nasir A, Catalano E, Calafti S et al. Role of p53, CD44v6 and CD57 in differantiating in benign and malignant follicular neoplasms of the thyroid. *In Vivo* 2004;18:189-196
61. Gu J, Daa T, Kashima K et al. Expression of splice variants of CD44 in thyroid neoplasms derived from follicular cells. *Pathol Int* 1998;48:184-190
62. Aogi K, Kitahara K, Urquidi V et al. Comparison of telomerase and CD44 expression as diagnostic tumor lesions of the thyroid. *Clinical Cancer research* 1999;5:2790-2797
63. Fourn VL, Ferrand M, Franc JL. Differential expression of thyroidperoxidase mRNA splice variants in human thyroid tumors. *Biochemica et biophysica acta* 2004;1689:134-141
64. Tanaka T, Umeki K, Ymamoto I et al. Immuohistochemical loss of thyroidperoxidase in papillary thyroid carcinoma: Strong supression of peroxidase gene expression. *J pathol* 1996;179:89-94
65. Faroux MJ, Theobald S, Pluot M et al. Evaluation of the monoclonal antibody anti-thyroidperoxidase MoAb47 in the diagnostic decion of

- cold thyroid nodules by fine-needle aspiration. *Pathol. Res. Pract.* 1997;193:705-712
66. DeMicco C, Vassko V, Henry JF. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for preoperative fine-needle aspiration diagnosis of the follicular variant papillary cancer. *Surgery* 1999;126:1200-1204
67. Czarnocka B, Pastuszko, Janota-Bzowski et al. Is there a loss or qualitative changes in the expression of thyroid peroxidase protein in thyroid epithelial cancer? *British journal of cancer* 2001;85(6):875-880
68. Kholova I, Ludvikova M, Ryska A et al. Diagnostic role of markers Dipeptidyl Peptidase IV and thyroid peroxidase in thyroid tumors. *Anticancer research* 2003;23:871-876
69. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N et al. Immunohistological differentiation of benign thyroid follicular cell tumors from malignant ones: Usefulness of anti-peroxidase and JT-95 antibodies. *Acta Pathologica Japonica* 1993;43:670-673
70. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura H, Kotani T. Thyroid Peroxidase: Experimental and Clinical Integration. *Endocrine journal* 1996;43(1), 1-14
71. DeMicco C, Chrestian MA, Henry JF. Immunohistochemical study of thyroid peroxidase in normal, hyperplastic, and neoplastic human thyroid tissues. *Cancer* 1991;67:3036-3041
72. Christensen L, Brand M, Sneppen B et al. Thyroidperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule. *Clin endocrinol* 2000;53:161-169
73. Saggiorato E, Cappia S, Giuli PD et al. Galectin-3 as a presurgical immunocyodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5152-5158
74. Jakubiak-Wielganowicz M, Kubiak R, Sygut J et al. Usefulness of galectin-3 immunohistochemistry in differential diagnosis between thyroid carcinoma and follicular adenoma. *Pol J Pathol.* 2003;54(2):111-115