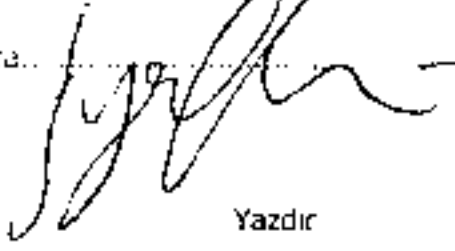


YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSA 117 MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞİ VE YAYINLAMA İZİN FORMU

Referans No	365791
Yazar Adı / Soyadı	Sezen KOÇARSLAN
Ünvanı / T.C.Kimlik No	Doç. Dr. 1211935675
Telefon - Cep Telefonu	05312177219 / 0399273688
e-Posta	kokteoz@yildiz.edu.tr
Tez Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	TIROİD PAPÜLER KARSİNOMLARINDA CD117 (C-KIT) İMMÜNOREAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI
Tezin Tercümesi	STUDY OF CD117 (C-KIT) IMMUNOREACTIVITY IN THYROID PAPILLARY CARCINOMAS
Konu Başlıkları	Patoloji
Üniversite	Yıldız Teknik Üniversitesi
Enstitü - Hastane	Yıldız Hastanesi
Okulu	Genel Tıp Fakültesi
Anabilim Dalı	Patoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı - Bölüm	
Tez Türü	Tıp Tezi
Yılı	2010
Sayfa	72
Tez Danışmanı	Prof. Dr. M. Emin ÖZTÜRK
Dizim No	
Çevreler Dizin No	
Yayımlama İzni	Tezimin yayınımlama izni için başvurduğum <input checked="" type="checkbox"/> Erteleme istiyorum (1 Yıl)

b. Tezimin Yükseköğretim Kurumu Tez Merkezi Üzerinden yayımlanması veya yayımını **31.03.2011** tarihine kadar ertelenmesini talep ediyorum. Bu tarihten sonra tezimin internet ortamında izlenebilir her türlü ortamda çoğaltılması, ötürülmesi, dağıtılması veya başka amaçlarla kullanılması hakkımı saklı kalmak üzere hiçbir ücret (maliyet) talep etmemek üzere verdiğimi beyan ederim.
AOT: (Ertelene süresi bir yıl - mazeretli olarak başvuru tarihi için geçerlidir.)

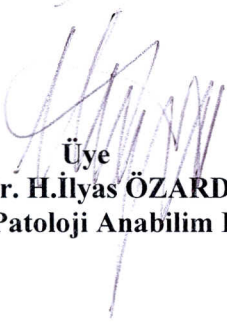
31.03.2010
İmza: 
Yazdır

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Sezen KOÇARSLAN'ın hazırladığı “**Tiroid Papiller Karsinomlarında CD117 (c-kit) İmmünreaktivitesinin Araştırılması**” başlıklı tezi **13./01/2010** tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Tıbbi Patoloji** Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

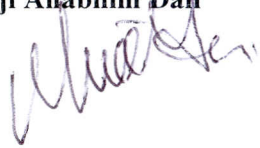


**Jüri Başkanı
Doç. Dr. Muharrem BİTİREN
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı**



**Üye
Doç. Dr. H.İlyas ÖZARDALI
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**

**Üye
Yrd. Doç. Dr. M.Emin GÜLDÜR
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**



ONAY

25/01/2010

**DEKAN
Prof. Dr. Ahmet KOÇ
Dekan**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA
CD117 (C-KİT) İMMÜNREAKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezen KOÇARSLAN

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR**

**ŞANLIURFA
2010**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA
CD117 (C-KİT) İMMÜNREAKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezen KOÇARSLAN

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR**

**ŞANLIURFA
2010**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, desteğini ve emeğini esirgemeyen, tezimin yürütülmesi sırasında büyük katkı sağlayan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca her konuda yol gösterici olan, bilgi ve tecrübelerini sürekli olarak bizlere aktaran sayın hocalarım Doç. Dr. Muharrem BİTİREN ve Doç. Dr. H. İlyas ÖZARDALI'ya şükranlarımı sunarım. Sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Arzu SİZGEN, Dr. Levent YILDIRIM, Dr. Zeynep TARİNİ, Dr. Özgül VURUPALMAZ ve Dr. Hüseyin METİNEREN ile laboratuvarımızda görev yapan Biyolog Dilnur DİNÇOĞLU, Tekn. İsmail ÇETİNTAŞ, Tekn. Vedat AKSU, Tekn. Fedai AKPOLAT'a ayrıca tez vakalarımın temininde yardımcı olan Balıklıgöl Devlet Hastanesinde görev yapan Dr. Ayhan YILDIRIM'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında bana gösterdiği anlayıştan ve esirgemediği desteğinden dolayı sevgili eşim Aydemir KOÇARSLAN'a, varlığıyla güç veren biricik oğlum Alpay KOÇARSLAN'a ve beni bu günlere getiren fedakar annem ve babama çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL DİZİNİ	IV
TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi	2
2.2. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.2.1. Kan Dolaşımı	4
2.2.2. Lenfatik Drenaj	5
2.2.3. İnnervasyon	5
2.3. Tiroid Bezi Histolojisi	5
2.4. Tiroid Bezi Metabolizması	7
2.5. İmmünohistokimya	9
2.6. Tiroid Tümörleri	10
2.6.1. Tiroid Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılması	10
2.6.2. Epidemiyoloji	11
2.6.3. Onkogenez ve Tiroid Kanseri	12
2.7. Papiller Tiroid Karsinomu	13
2.7.1. Etyolojik Faktörler	14
2.7.2. Klinik Özellikler	15
2.7.3. Makroskopik Özellikler	16
2.7.4. Mikroskopik Özellikler	16
2.7.5. İmmünohistokimya	20

2.7.6. Histopatolojik Varyantlar	20
2.7.7. Papiller Karsinomların Tedavisi	26
2.7.8. Papiller Karsinomlarda Prognozunu Etkileyen Faktörler	27
2.7.9. Evreleme	28
2.8. Folliküler Karsinom	30
2.8.1. Makroskopik Özellikler	31
2.8.1. Mikroskopik Özellikler	31
2.9. Medüller Karsinom	32
2.9.1. Makroskopik Özellikler	32
2.9.2. Mikroskopik Özellikler	33
2.10. Az Diferansiye Karsinom	33
2.10.1. Makroskopik Özellikler	34
2.10.2. Mikroskopik Özellikler	34
2.11. Anaplastik Karsinom	34
2.11.1. Makroskopik Özellikler	35
2.11.2. Mikroskopik Özellikler	35
2.12. CD117	36
3- GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Materyallerin Elde Edilmesi ve Uygun Parafin Blok Seçimi	37
3.2. Boyasız Kesitler ve Deparafinizasyon	37
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama	38
3.4. Skoreleme	39
3.5. İstatistik	40
4- BULGULAR	41
4.1. Genel Bulgular	41
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	42
5- TARTIŞMA	49
6- SONUÇ	56
7- KAYNAKLAR	57

ŞEKİL DİZİNİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomik görünümü	3
Şekil 2.2. Tiroid bezinde değişik büyüklükte içleri eozinofilik boyanan kolloidle dolu follikül yapıları (H&Ex200)	7
Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının sentezi	8
Şekil 2.4. T3 ve T4'ün yapısı	9
Şekil 2.5. Tiroid follikül hücrelerini etkileyen onkogenlerin şematik görünümü	13
Şekil 2.6. Klasik papiller karsinom olgusunda neoplastik hücrelerin fibrovasküler kor etrafında dizilerek oluşturdukları papiller yapılar (H&Ex200)	17
Şekil 2.7. Klasik papiller karsinom olgusunda nükleer psödoinklüzyon (Ok) (H&Ex400)	19
Şekil 2.8. Klasik papiller karsinom olgusunda nükleer groove (Ok) (H&Ex400)	19
Şekil 2.9. Papiller mikrokarsinom olgusu (H&Ex100) (1mm çapında)	22
Şekil 2.10. Değişik çaplarda, bir kısmında kolloid izlenen follikül yapılarından oluşan folliküler varyant papiller karsinom olgusu (H&Ex400)	23
Şekil 4.1. Klasik papiller karsinom olgusunda CD117 ile şiddetli immünreaktivite (İHKx400)	44
Şekil 4.2. Klasik papiller karsinom olgusunda CD117 ile orta şiddette immünreaktivite (İHKx400)	44

Şekil 4.3. Papiller karsinom folliküler varyantta CD117 ile şiddetli immünreaktivite (İHKx400)	45
Şekil 4.4. Papiller karsinom folliküler varyantta CD117 ile orta şiddette immünreaktivite (İHKx400)	45
Şekil 4.5. CD117 ile immünreaktivite göstermeyen normal tiroid dokusu (İHKx200)	46
Şekil 4.6. CD117 ile zayıf immünreaktivite gösteren normal tiroid dokusu (İHKx400)	46

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 2.1. PK varyantları (DSÖ 2004)	21
Tablo 4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	41
Tablo 4.2. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	41
Tablo 4.3. PK olgularının subtip dağılımı	42
Tablo 4.4. Olguların CD117 ile boyanma yaygınlığına göre dağılımı	43
Tablo 4.5. Olguların CD117 ile boyanma şiddetine göre dağılımı	43
Tablo 4.6. PK subgrupları ve normal tiroid dokusu arasında CD117 kombine skorlarının karşılaştırılması (p=0,000)	47

KISALTMALAR

- CK 19:** Sitokeratin 19
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EMA: Epitelyal membran antijen
FA: Folliküler adenom
FAP: Familial adenomatöz polipozis koli
FK: Folliküler karsinom
GAL-3: Galektin 3
GİST: Gastrointestinal stromal tümör
HMWK: Yüksek moleküler ağırlıklı keratin
LMWK: Düşük moleküler ağırlıklı keratin
MK: Medüller karsinom
NG: Nodüler guatr
NSE: Nöron spesifik enolaz
PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PK: Papiller karsinom
SCF: Stem cell faktör
T3: Triiodotironin
T4: Tiroksin
TRH: Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH: Tiroid stimulan hormon
TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

ÖZET

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA CD117 (C-KİT) İMMÜNREAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Tiroid papiller karsinomlarının tanısı histopatolojik olarak konmaktadır. Bazı benign tiroid lezyonlarının histomorfolojik özellikleri papiller karsinomu taklit edebilir. Bu nedenle bazen papiller karsinom tanısında yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda papiller karsinomda ve normal tiroid dokusunda CD117 immünreaktivitesini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada, 2002–2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümlerinde papiller tiroid karsinomu tanısı almış 57 vaka incelenmiştir.

Bulgular: CD117 ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede tümör dokusunun 39'unda, normal tiroid dokusunun ise 10'unda pozitif immün reaksiyon saptandı. Papiller karsinom olgularında klasik tip ve folliküler varyant ile normal tiroid dokusu arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$). Papiller karsinomun hem klasik tipi, hem de folliküler varyantı, normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda pozitif boyandı. Papiller karsinomların klasik tipi ile folliküler varyantı arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

($p>0,05$). Ayrıca yaş ve cinsiyet ile CD117 immünreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuçlar: Sonuç olarak CD117'nin papiller karsinomu normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda boyadığı saptanmıştır. Papiller karsinomun klasik tip ve folliküler varyantları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA CD117 (C-KİT) İMMÜNREAKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Tiroid papiller karsinomlarının tanısı histopatolojik olarak konmaktadır. Bazı benign tiroid lezyonlarının histomorfolojik özellikleri papiller karsinomu taklit edebilir. Bu nedenle bazen papiller karsinom tanısında yardımcı olabilecek immünohistokimyasal belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda papiller karsinomda ve normal tiroid dokusunda CD117 immünreaktivitesini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada, 2002–2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümlerinde papiller tiroid karsinomu tanısı almış 57 vaka incelenmiştir.

Bulgular: CD117 ile yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede tümör dokusunun 39'unda, normal tiroid dokusunun ise 10'unda pozitif immün reaksiyon saptandı. Papiller karsinom olgularında klasik tip ve folliküler varyant ile normal tiroid dokusu arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,000$). Papiller karsinomun hem klasik tipi, hem de folliküler varyantı, normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda pozitif boyandı. Papiller karsinomların klasik tipi ile folliküler varyantı arasında CD117 immünreaktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

($p>0,05$). Ayrıca yaş ve cinsiyet ile CD117 immünreaktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuçlar: Sonuç olarak CD117'nin papiller karsinomu normal tiroid dokusuna kıyasla daha yüksek oranda boyadığı saptanmıştır. Papiller karsinomun klasik tip ve folliküler varyantları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ABSTRACT

STUDY OF CD117 (C-KIT) IMMUNOREACTIVITY IN THYROID PAPILLARY CARCINOMAS

Objective: Thyroid papillary carcinomas are diagnosed histopathologically. Histomorphologic features of some benign lesions may imitate papillary carcinomas, which is why sometimes immunohistochemical markers are needed to help to diagnose papillary carcinomas. In our study, we aimed at investigating the CD117 immunoreactivity in papillary carcinomas and normal thyroid tissues.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri, tüm malign neoplazilerin yaklaşık % 1'ini teşkil eder ve kansere bağlı ölümlerin % 0,2'sini oluşturur (1). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 122000 yeni olgu tespit edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu tiroid kanseri gelişim riski, kadınlar için 1/120 olarak saptanmıştır (2).

Tiroid malign neoplazilerinin yaklaşık % 80'i papiller karsinomdur (PK). Bu neoplazm, tiroid follikül hücrelerinden köken alır. Özellikle, yaşamın ilk iki dekadında çeşitli nedenlerle baş boyun bölgesine iyonizan radyasyon uygulanması en önemli etyolojik faktör olarak kabul edilmektedir. Tiroid PK'ları, iyi sınırlı soliter nodül şeklinde gelişebileceği gibi, bazen irregüler sınırlı infiltratif patern de oluşturabilir. Yavaş büyür ve geç metastaz yaparlar (3). Mükemmel bir prognoza sahiptir. Yirmi yıllık sağ kalım oranı % 90'ın üzerindedir (1). Erkek cinsiyet, ileri yaş, tümörün büyük boyutta, kapsülsüz ve multisentrik olması, çevre dokuya yayılım ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdir (4).

PK'un kesin tanısı histomorfolojik değerlendirme ile yapılır. Günümüzde PK tanısında kullanılan histopatolojik tanı kriterleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen, bazı lezyonlarla PK'lar arasında ayırıcı tanı güçlüğü yaşanmaktadır (5). Bu lezyonlar folliküler karsinom (FK) ve adenomlar ile Graves ve Hashimoto tiroiditinde görülen morfolojik değişikliklerdir (6). Ayırıcı tanı güçlüğüne aşılması amacıyla, pek çok immün belirleyici patoloji laboratuvarlarında kullanılmaktadır. Galektin 3 (GAL-3), HMBE-1 ve sitokeratin 19 (CK 19) bu amaçla en sık kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerdir. Ayrıca S-100, östrojen reseptörü, CD15 ve CD57 diğer kullanılan immün boyalardır (1, 7, 8, 9).

Literatürde tiroid PK'larında CD117 immünreaktivitesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz bu tez çalışmasında tiroid PK'larında ve normal tiroid dokusunda CD117 immünreaktivitesini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçları, literatür bilgileri doğrultusunda değerlendirerek, tiroid PK tanısına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyonda ilk gelişen endokrin organdır. Embriyogenezisin üçüncü haftasında, fertilizasyondan sonra yaklaşık 24. günde gelişmeye başlar (10). Ağız boşluğu tabanında, tüberkulum impar ve copula arasında, area hypobranchialisin özel bir biçimde farklılaşması ile oluşur. Endodermal orjinli epitel dokusu kalınlaşmaya başlar. Daha sonra çukurlaşarak divertikulum tiroideumu oluşturur. Bu yapı aşağıya doğru uzayarak mezenkim içine girer. Dil üzerindeki başlangıç yeri olan foramen çekum ile kendisi arasında duktus tiroglossus meydana gelir (11).

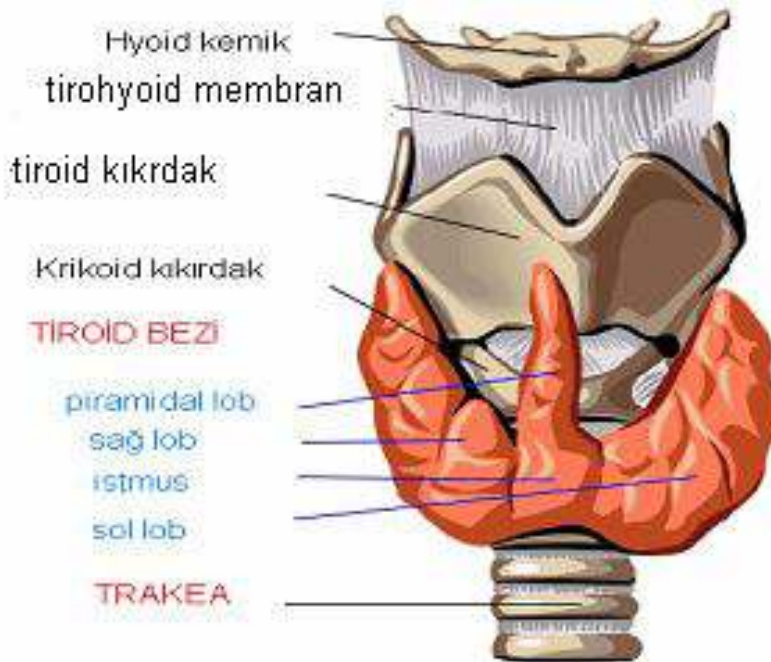
Tiroid, trakea önündeki final pozisyonuna gestasyonun yedinci haftasında ulaşır. Aşağıya iniş sürecinde tiroglossal duktus atrofiye uğrar. İnsanların yaklaşık % 40'ında tiroglossal duktusun kalıntısı olan piramidal lob oluşur. Aşağıya doğru hatalı iniş ve tiroglossal duktusun bir kısmının persistansı ektopik tiroid dokusuna, tiroglossal duktus kistine ve servikal fistüllere yol açar (12, 13).

Tiroid bezi final pozisyona ulaştığında ortada küçük bir istmus ile bağlı iki lateral lobdan ibarettir. Dokuzuncu haftada folliküler hücrelerin kord ve tabakaları oluşur. Onuncu haftada küçük folliküller ve folliküler lümenler görülür. Kolloid sekresyonu onikinci haftada başlar. Ondördüncü haftada folliküler hücreler ile döşeli, lümenlerinde tiroglobulin pozitif kolloid bulunan iyi gelişmiş folliküler yapılar izlenir. Tiroid bezi üçüncü ayın sonunda fonksiyon görmeye başlar. Ultimobranchial cisimden C (parafolliküler) hücreleri gelişir. Doğumdan sonra tiroid bezinin büyüme oranı vücut gelişimine paraleldir. Normal yetişkindeki tiroid bezinin ağırlığına onbeş yaşında ulaşılır (14, 15).

2.2. Tiroid Bezi Anatomisi

Erişkin tiroid bezi; trakeanın ön yüzüne gevşek bir bağ dokusu ile tutunmuş, 5. servikal 1. torakal omurları arasında yerleşmiş, kırmızı kahverenkte, damardan zengin bir organdır. Endokrin organların en büyüğü olan tiroid bezinin ağırlığı, ortalama 25 gram olup, kadınlarda erkeklerden biraz daha ağırdır. Bezin ağırlığı yaş, cinsiyet, hormonal durum ve beslenme şekline bağlı olarak değişir (16, 17).

Tiroid bezi; birbirine istmus ile bağlı iki lateral lobdan oluşur (Şekil 2.1). Lateral loblar piramide benzer, tepeleri tiroid kıkırdakın linea obliquası, tabanları 5. trakea halkası veya 1. göğüs omuru hizasında yer alır (16). Lobların transvers çapları 3 cm, anteroposterior çapı 2 cm, ortalama uzunluğu 5 cm'dir. İstmus, krikoid kıkırdak seviyesinin hemen altında bulunur. Trakeanın 2. ve 3. halkalarının üzerini örter. Transvers çapı 2 cm, anteroposterior çapı 2 cm ve ortalama uzunluğu 1,5 cm'dir. Lateral lobların alt 1/3'ünü orta hatta birbirine bağlar (17).



Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomik görünümü (18)

Loblar lateralde karotis damarları ve sternokleidomastoid kasları ile sınırlanmış durumda bulunur. Konveks olan ön yüzleri sternokleidomastoid, omohyoid ve sternotiroid kas ile örtülüdür. Yan lobların iç yüzleri trakea, özefagus, tiroid ve krikoid kartilaj ile komşudur. Alt uçları 6. trakea halkası hizasına kadar iner. Yan lobların arka yüzünde iki fascia arasında paratiroid bezleri yer alır (16).

Genel popülasyonun % 40'ında istmusdan hyoid kemiğe uzanan piramidal lob bulunur. Tiroglossal duktusun kalıntısıdır (12). Bazen piramidal lob, tiroid bezinden ayrı bir bölüm olarak veya birkaç bölüme ayrılmış küçük kümeler şeklinde bulunur. Bu bezlere “Glandula Thyroidea Accessoriae” denir. Bazen istmus bulunmayabilir (17).

Tiroid bezini biri içte, diğeri dışta olmak üzere iki kapsül sarar. İçteki fibröz kapsül ince bağ dokusu yapısındadır ve bez dokusuna sıkıca yapışıktır. Bez dokusunun içerisine septalar göndererek parankimi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül, boynun derin fasiasının bir devamıdır. Fascia pretrachealis denilen bu kapsül içteki esas kapsüle gevşek olarak bağlanır. Bu nedenle bezden kolayca sıyrılabilir. Bu iki kapsül arasında paratiroid bezleri, inferior tiroid arter ve rekürren larengeal sinir bulunur (16). Bazen tiroid bezi ile hyoid kemiği birleştiren fibröz veya musküler bant bulunur (17).

2.2.1. Kan Dolaşımı

Tiroid bezini eksternal karotis arterden çıkan süperior tiroid arter ile truncus tiroservikalis'in dalı inferior tiroid arter ve aortanın dalı tiroidea ima besler. Bu damarlar geniş çaplıdırlar ve kendi aralarında bol anastomoz yaparlar. Venöz kan süperior ve media tiroid venleri ile internal juguler vene, inferior tiroid ven ile de brakiosefalik vene dökülür (17, 19).

2.2.2. Lenfatik Drenaj

Tiroid lenfatikten oldukça zengin bir organdır. Lenf sıvısı doğrudan torasik duktusa ve sağ lenfatik duktusa dökülür (19).

2.2.3. İnnervasyon

Tiroid glandı, servikal gangliyonlardan gelen sempatik lifler ile nervus vagustan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir (19).

2.3. Tiroid Bezi Histolojisi

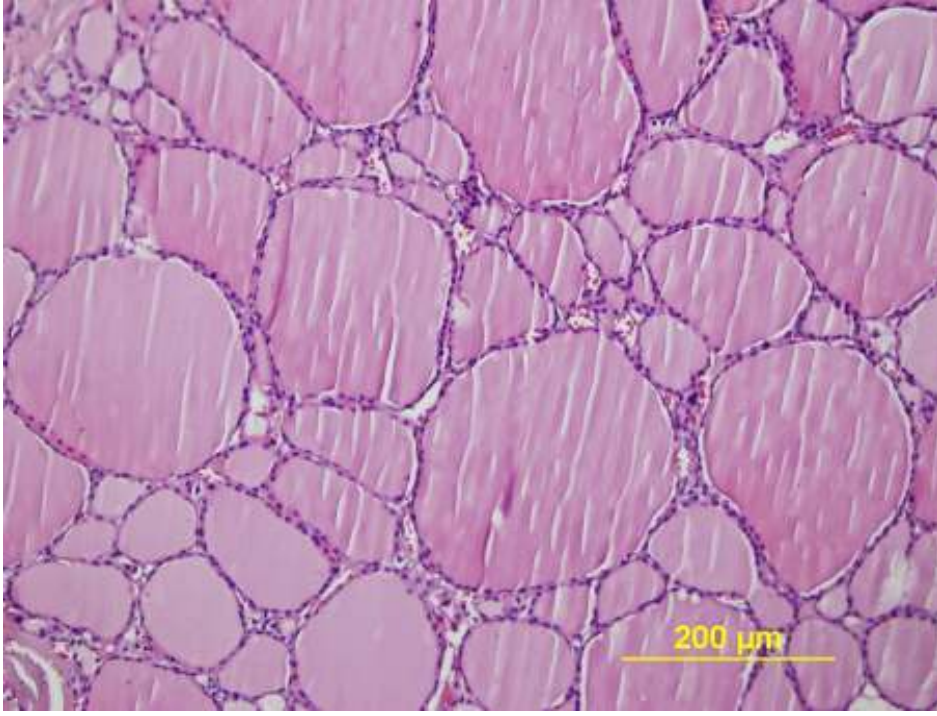
Tiroid bezi, ince bağ dokusu yapısında bir kapsülle çevrilidir. Bez dokusuna sıkıca yapışık olan bu kapsül, doku içerisine septalar göndererek parankimi düzensiz şekil ve büyüklükte, 20 ila 40 kadar follikülden oluşan lobüllere ayırır (3, 20). Bu septumlar giderek incelik, folliküllerin tümüne ulaşır ve her bir follikülü ayrı ayrı kuşatır. Esas olarak retiküler liflerden oluşan bu ince ve düzensiz bağ dokusu, follikül epiteliyle ilişkisi olan zengin kan ve lenf kapiller ağı ihtiva eder. Bu kapiller damarların endotel hücreleri, diğer endokrin bezlerde olduğu gibi pencerelidir. Bu yapı moleküllerin bez hücreleri ile kan damarları arasındaki aktarımını kolaylaştırmaktadır (21).

Tiroid parankimini oluşturan esas fonksiyonel birim folliküldür (Şekil 2.2). Normal folliküllerin çapları 50–500 mikrometre arasında değişir (3). Bazal membran ile çevrili olan follikül, tek katlı epitelyal hücreler ile döşeli, lümeninde kolloid bulunan, hafif oval yuvarlak yapıdır (12). Tiroid folliküllerinin morfolojik görünümü, glandın bölgesine, işlevsel aktivitesine ve bireyin yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Aynı bez içerisinde kolumnar epitelle döşeli folliküllerin

yanında, yassı epitelle döşeli, kolloidle dolu büyük folliküller de bulunur (21). Follikülleri döşeyen epitelyal glandüler hücreler, folliküler hücreler veya tirositler olarak isimlendirilir. Tirositlerin şekil ve boyutu, bezin fonksiyonel durumuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Birbirinin devamı olan üç major hücre tipi tanımlanmıştır. Bunlar yassılaştırmış (endotelioid), küboidal ve kolumnar şekilli hücrelerdir. Yassılaştırmış hücreler, inaktif olan hücrelerdir. Küboidal hücreler çok sayıdadır ve ana fonksiyonu kolloid sekresyonudur. Arada seyrek olan kolumnar hücreler, kolloidi ve serbest aktif hormonları rezorbe eder ve kan damarına sekrete eder. Aktif olmayan tirositlerde nükleus oval yuvarlak şekillidir ve hücrenin ortasında yerleşir. Nükleolus granüler veya kümelenmiş görünümde olup, nükleus membranına yakın yerleşimlidir. Aktif sekresyon yapan hücrelerde ise nükleus büyüktür ve hücre tabanına yerleşir. Sitoplazmanın apikal kısmı genişlemiştir ve eozinofilik görünümlüdür (12). Aynı bez içerisinde farklı morfolojideki tirositler bir arada bulunabilir. Tiroidde bulunan diğerk bir hücre tipi parafolliküler veya C hücrelidir. İnterfolliküler stromada tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. C hücreleri tirositlerden biraz daha büyük olup, daha soluk renkte boyanırlar. Bu hücrelerin en çarpıcı özellikleri, sitoplazmalarında çok sayıda küçük hormon içeren granüller bulundurmalarıdır. Kalsitonin sentez ve sekresyonundan sorumludurlar (20, 21).

Ultrastrüktürel olarak, hücre yüzeyinde mikrovilliler vardır. Aktif hücrelerde mikrovilli sayısı, hücre boyu ile birlikte artar. Sitoplazma çeşitli miktarda endoplazmik retikulum, mitokondri ve lizozom içerir. Mitokondri sayısının artması ile sitoplazma eozinofilik granüler görünüm kazanır. Bu hücelere oksifilik hücre adı verilir. Tirositlerin çevresinde ise bazal membran yer alır (12).

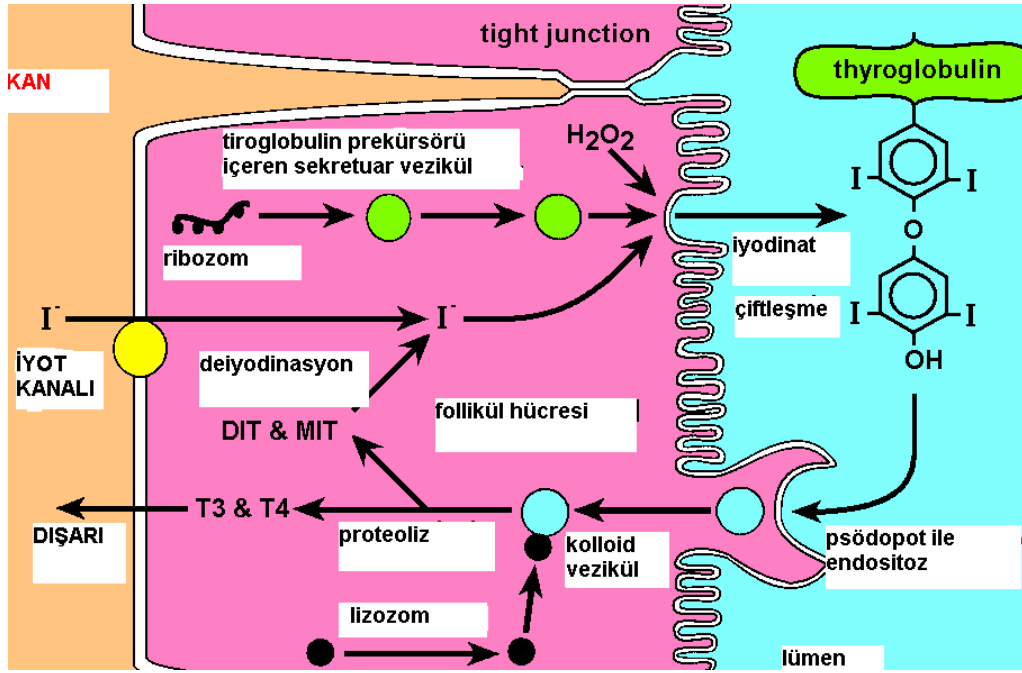
Folliküllerin merkezinde depolanan kolloid visköz yapıdadır ve çevresindeki epitel hücrelerinde sentez edilir. Tiroglobulin içeren proteinlerden oluşur. Tirosit kolloidi sentezledikten sonra salgı vezikülleri ile lümene verir. İhtiyaç halinde tirositler lümeden pinositoz yoluyla kolloidi hücre içerisine alarak bazal yüzden kan damarlarına aktarır. Tiroidden kana verilen aktif hormonun % 90'ı tiroksindir (12, 20).



Şekil 2.2. Tiroid bezinde değişik büyüklükte içleri eozinofilik boyanan kolloidle dolu follikül yapıları (H&Ex200)

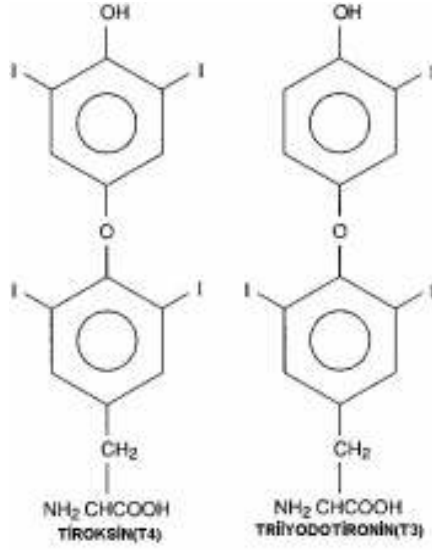
2.4. Tiroid Bezi Metabolizması

Tiroid, salgı ürününü büyük miktarlarda uzun süre depolayan tek endokrin organdır. Tiroid bezi tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarını üretir. Bu hormonların sentez ve salgılanması hipofizden salgılanan tiroidi uyarıcı hormon (TSH) ve sekonder olarak da hipotalamus kaynaklı hipofizi uyaran tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir (22). Tiroid hormonlarının sentezi çok basamaklı karmaşık bir fizyolojiye sahiptir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının sentezi(18)

Folikül epiteli endoplazmik retikulum ve golgi apereyi ile 660.000 mol ağırlığındaki glikoprotein molekülü olan tiroglobulini sentezleyerek follikül içine salgılar. Oluşan her tiroglobulin molekülü 140 tirozin aminoasidi içerir. Bu aminoasitler tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen başlıca substratlardır (22). Tiroid hormonlarının sentezinde gerekli olan iyodürler ekstraselüler sıvıdan tiroid bezi hücrelerine taşınır. Taşınma işlemi, follikül hücrelerinde bulunan sodyum iyodür taşıyıcı proteini tarafından gerçekleştirilir (21). Tiroid peroksidaz enzimi iyodür iyonlarını organik formlara okside eder. Okside edilen iyot, bir anyon taşıyıcısı tarafından follikül boşluğuna taşınır. Daha sonra tiroglobulin molekülündeki tirozin kalıntıları birleşerek mono ve diiyodotirozinler meydana gelir. Mono ve diiyodotirozinlerin birbirleriyle bağlanması sonucu T3 ve T4 oluşur (21, 22) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. T3 ve T4'ün yapısı (18)

Her tiroglobulin molekülünde 5–6 tiroksin molekülü ve her on tiroksin molekülüne karşı da ortalama bir triiyodotironin molekülü bulunur. Tiroid hormonları bu şekilde follikül içinde aylarca depolanabilirler. Kan dolaşımına sekrete edilmek üzere kolloid pinositoz yoluyla follikül hücrelerine alınır. Pinositik veziküller lizozomlar ile birleşir. Kolloidin hidrolize olması ile T3 ve T4 açığa çıkar (22). T3 ve T4, çevre dokulara taşınmak için tiroksin bağlayan globulin (TGB) ve transtiretin gibi plazma proteinlerine geri dönüşlü şekilde bağlanarak sistemik kan dolaşımına sekrete edilir. Bağlayıcı proteinler, serumdaki bağlı olmayan T3 ve T4 konsantrasyonlarını dokulara verilmeye hazır olacak şekilde belirli sınırlar içerisinde tutar (3). T4, dolaşımdaki tiroid hormonunun % 90'ını oluşturur. T3 daha güçlü etkiye sahip olup, daha hızlı işlev gösterir. T3 ve T4 bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Protein sentezini, karbonhidrat emilimini ve lipid metabolizmasını düzenlerler (21).

2.5. İmmünohistokimya

Tiroid bezinde kolloid ve follikül hücre sitoplazmaları immünohistokimyasal olarak tiroglobulin, tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3)

antikorları ile pozitif boyanır. Bu antikorlar arasında en değerli olanı tiroglobülin antikoruudur. “Thyroid transcription factor 1” (TTF-1) folliküler hücrelerde ve bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde pozitif reaksiyon veren değerli bir belirleyicidir. Follikül hücreleri, düşük moleküler ağırlıklı keratin (LMWK), epitelyal membran antijen (EMA) ve vimentin ile de pozitif boyanırlar. Ayrıca follikül epitel hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörü bulunduğu belirtilmektedir. Folliküllerin oturduğu bazal membran, laminin ve tip IV kollajen ile boyanma gösterir. C hücreleri (parafolliküler hücreler) ise kalsitonin, katacalcin, nöron-spesifik enolaz (NSE), kromogranin A ve B, sekretogranin II ve sinaptofizin ile pozitif reaksiyon gösterirler (14).

2.6. Tiroid Tümörleri

2.6.1. Tiroid Tümörlerinde Histolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2004 yılında yayınlanan tiroid neoplazilerinin son sınıflaması aşağıdaki gibidir (2):

Tiroid Tümörlerinde DSÖ sınıflaması

Tiroid Karsinomları

Papiller karsinom

Folliküler karsinom

Az diferansiye (insüler) karsinom

Andiferansiye (anaplastik) karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Eozinofiller içeren sklerozing mukoepidermoid karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller karsinom

Medüller-foliküler mikst tümör

Spindle hücreli tümör (timüs tipi diferansiye)

Karsinom (timüs tipi diferansiye)

Tiroid Adenomu ve Benzeri Tümörler

Foliküler adenom

Hyalinize trabeküler tümör

Diğer Tiroid Tümörleri

Teratom

Primer lenfoma ve plazmasitom

Ektopik timoma

Anjiosarkom

Düz kas tümörleri

Periferik sinir kılıfı tümörleri

Paraganglioma

Soliter fibröz tümör

Foliküler dendritik hücreli tümör

Langerhans hücreli histiyositozis

Sekonder Tümörler

2.6.2. Epidemiyoloji

Tiroidde görülen tüm malign neoplazilerin yaklaşık % 98'i tiroid karsinomlarıdır. Tiroid kanserleri tüm organlardan kaynaklanan malignensilerin yaklaşık % 1'ini oluşturur (9). Dünyada her yıl yaklaşık olarak 122000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Epitelyal tümörlerin büyük çoğunluğu folliküler hücrelerden, az bir kısmı da C hücrelerinden köken alır. Folliküler hücre orjinli kanserlerin büyük çoğunluğu yavaş seyirli malignensilerdir. On yıllık survey oranı % 90'ın

üzerindedir. Tiroid bezinde primer lenfomalar seyrek görülmektedir. Epitelyal olmayan diğer tümörler ise oldukça nadirdir (2).

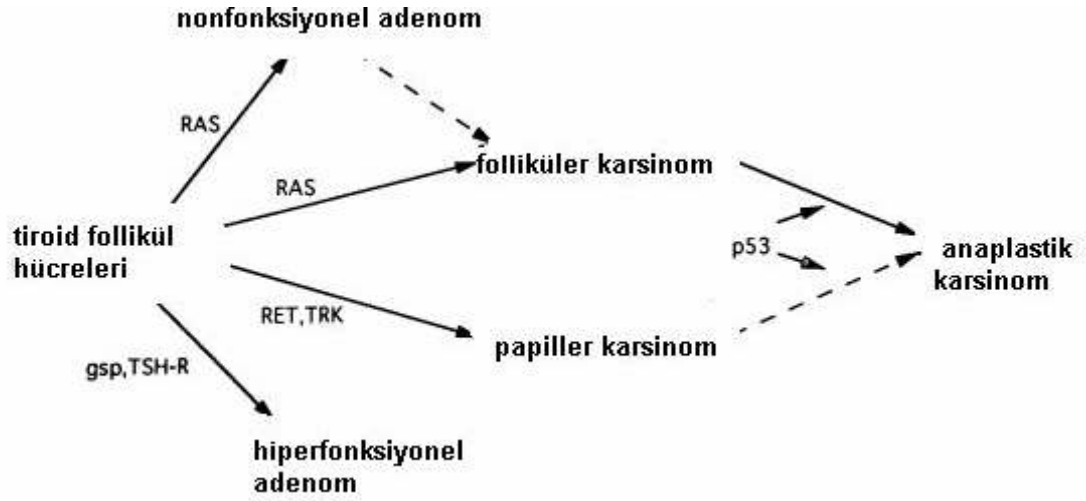
Tiroid kanseri en sık genç ve orta yaş yetişkinlerde görülür. Çocuklarda nadirdir. Ortalama yaş PK'larda 40–50, FK'larda ve medüller karsinomlarda (MK) 50, az diferansiye karsinom ve anaplastik karsinomlarda 60'tır. Tiroid kanserleri çocuklarda ve yaşlılarda bariz bir cinsiyet farklılığı göstermemekle birlikte, diğer yaş gruplarında kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat daha sık rastlanır (1, 2).

2.6.3. Onkogenezi ve Tiroid Kanseri

Tiroid bezi, uyarıcı faktörlere çok çabuk yanıt veren organlardan biridir. En fazla miktarda hormon stoğuna sahip olan endokrin organdır. Puberte ve gebelik gibi fizyolojik stres durumunda hiperplaziye uğrar ve aktif hale gelir. Stres faktörü ortadan kalkınca involüsyon meydana gelir. Hiperplazi ve involüsyon arasındaki denge bozulunca normal histolojik yapı değişir (3). Tiroid epitelinin yaşam döngüsü; hücre bölünmesi, hücrelerin farklılaşması ve ölümü şeklindedir. Hücre ölümü apoptozis ile gerçekleşir. Bu döngü vücutta çeşitli proteinler tarafından kontrol edilir. Bu proteinleri protoonkogenler, tümör süpressör genler ve mutator genler kodlar. Proto-onkogenler, biyolojik olayların önemli düzenleyicisidirler. Proto-onkogenlerin hasara uğraması ile onkogenler oluşur. Onkogenler anormal kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açarlar (18).

PK oluşumuna yol açan mekanizma belli değildir. Folliküler hücrelerden köken alan tiroid tümörlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir. Tiroid karsinomlarının oluşumunda TRK, RET, RAS gibi çeşitli onkogenler ile p53 tümör supresör geninin rol oynadığı gösterilmiştir (2, 23). PK'un RET/PTC olarak adlandırılan ret proto-onkogen aktivasyonu, BRAF, RAS, PAX 8 ve PAX 8 gamma mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (24, 25). BRAF gen mutasyonu PK için spesifiktir ve PK'larda oldukça sık görülür (26). PK'ların % 40–50'sinde, özellikle yaşlı hastalarda tek BRAF gen mutasyonu gösterilmiştir. RET/PTC aktivasyonu ise PK'ların % 20–30'unda sorumlu tutulmuştur. Ayrıca sporadik MK'ların % 50'sinde

RET gen mutasyonu tanımlanmıştır. FK'larda ise RAS gen mutasyonu gösterilmiştir (23, 27, 28). P53 gen mutasyonlarının anaplastik karsinomaya özgü olduğu ortaya konmuştur (25). Çeşitli onkogenlerin follikül hücrelerine etkisi ve yol açtığı tümörler şekil 2.5'de gösterilmiştir (18).



Şekil 2.5. Tiroid follikül hücrelerini etkileyen onkogenlerin şematik görünümü (18)

2.7. Papiller Tiroid Karsinomu

Tiroid malign neoplazmlarının yaklaşık % 80'i PK'dur. Tiroidin folliküler hücre diferansiasyonu gösteren malign epitelyal tümördür. PK, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır. Kanser ölümlerinin % 0,2'sinin nedeni PK'lardır (1, 2).

PK, tiroid bezinde gelişmekle birlikte, tiroglossal duktus kisti veya struma overi gibi ektopik tiroid dokusunda da gelişebilir. Literatürde PK'ların % 1–2'sinin tiroglossal duktus kistinde geliştiği bildirilmektedir (29, 30). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup, kadın/erkek oranı 2:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. En sık 20–50 yaşlar arasında görülür (2). On beş yaş altında nadir görüldüğü halde, çocukluk çağı tiroid malignitelerinin % 90'ından fazlasını

oluştururlar. Vakaların % 5–10’unda, çeşitli nedenlerle baş boyun bölgesine radyasyon uygulanma öyküsü vardır (14). Prognozu çok iyidir. Yirmi yıllık sağ kalım oranı % 90’ın üzerindedir. Tümör yayılımı lenfatik yolla olur. Venöz invazyon seyrek (%5–7) olup, boyun dışı metastaz oldukça nadirdir. Akciğer ve kemiğe uzak metastaz yapar (1).

2.7.1. Etiyolojik Faktörler

PK’un etyolojik faktörleri tam olarak aydınlatılamamış olup, çeşitli çevresel, hormonal ve genetik faktörler suçlanmaktadır (1, 2).

İyot: Tiroid karsinomları, iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülmektedir. Diyetteki iyot miktarı düşük olan endemik guatr bölgelerinde PK’a kıyasla FK insidansı daha yüksektir. Endemik bölgelerde FK, tiroid kanserlerinin % 25–40’ını oluşturur (24, 31). Ayrıca Avrupa’da diyetle iyot eklemekle, FK insidansının azaldığı, ancak PK insidansının arttığı görülmüştür (1, 2, 32).

Eksternal radyasyon: PK etyopatogenezinde sorumlu tutulan en önemli faktör baş boyun bölgesi veya toraksa uygulanan eksternal radyasyondur. Geçmişte infantlarda ve çocuklarda, reaktif tonsil büyümesi, akne, tinea kapitis gibi birçok baş boyun bölgesi lezyonlarında tedavi için radyasyon uygulanırdı. Bu kişilerin yaklaşık % 9 kadarında radyasyon tedavisinden birkaç dekat sonra PK geliştiği görülmüştür (3). Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir. Ancak bu süre değişkendir. Çernobil nükleer felaketinden beri Rusya ve Ukrayna’da PK insidansında büyük bir artış olmuştur. Artış özellikle bu bölgedeki radyasyona maruz kalan küçük çocuklarda görülmüştür (2, 32).

Otoimmün Hastalıklar: Graves’li hastalarda PK insidansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Çok sayıda araştırma, PK’ların üçte birinin kronik tiroidit zemininden geliştiğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda önceden var olan tiroiditi kanıtlayacak serolojik bir gösterge genellikle yoktur. PK ile tiroiditlerin her ikisi de toplumda sık görülür. Etiyolojik bağlantıdan çok, bir arada eşzamanlı

bulunuyor olmaları, daha olası bir durumdur. Ayrıca tiroiditli hastalarda ileri dönemlerde PK'un aksine daha sıklıkla malign lenfoma geliştiği saptanmıştır (1). Bununla birlikte hem lenfositik tiroidit, hem de PK gelişiminde iyot profilaksisinin rolü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve ikisinin birlikteliği iyota bağlanmıştır (33).

Hormonal ve Reprodüktif Faktörler: PK, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bu durumun, neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3, 34). Bazı çalışmalar artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilité sorunları, oral kontraseptifler gibi çeşitli hormonal faktörlerin PK gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (1, 34).

Genetik Sendromlar: Tiroid kanserlerinde, RAS, RET, NTRK 1, BRAF ve P53 gibi çeşitli onkojen ailelerinde mutasyonlar gösterilerek genetik faktörlerin önemi vurgulanmıştır (3). Familial adenomatöz polipozis koli (FAP), Cowden sendromu, nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz – Jeghers sendromu ve ataksia telenjiektazili hastalarda PK tanımlanmıştır. FAP'lı hastaların % 1-2'sinde tiroid karsinomu, özellikle PK (% 95'ten fazla) görülmektedir (1).

Tiroid ve Paratiroid Adenomu: PK'lar bazen benign nodüller ve adenomlar içinde gelişir. Bunun tamamen raslantısal bir durum olduğu, nedensel ilişkinin bulunmadığı düşünülmektedir. Bazı otörler, PK ve paratiroid adenomu/ hiperplazisi birlikteliğini tanımlamışlardır. Her iki lezyonun da boyun bölgesine uygulanan eksternal radyasyon hikayesiyle ilişkisi mevcuttur (1).

2.7.2. Klinik Özellikler

PK'lar, klinik olarak semptom vermeyen tiroid nodülleri şeklinde ortaya çıkarlar. Genellikle tek bir nodüldür ve benign nodüllerden ayırt edilemez. Ses kısıklığı, disfaji, öksürük ve solunum sıkıntısı, hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Tiroid nodüllerinin benign malign ayırımında radyonüklid tarama ve ince iğne aspirasyonu gibi çeşitli testler uygulanır. Papiller lezyonların çoğu radyonüklid

taramada tipik olarak soğuk nodül şeklinde görülür. PK, tiroidin fonksiyonel kapasitesini etkilemediği için fonksiyon testleri normal değerlerdedir (3).

2.7.3. Makroskopik Özellikler

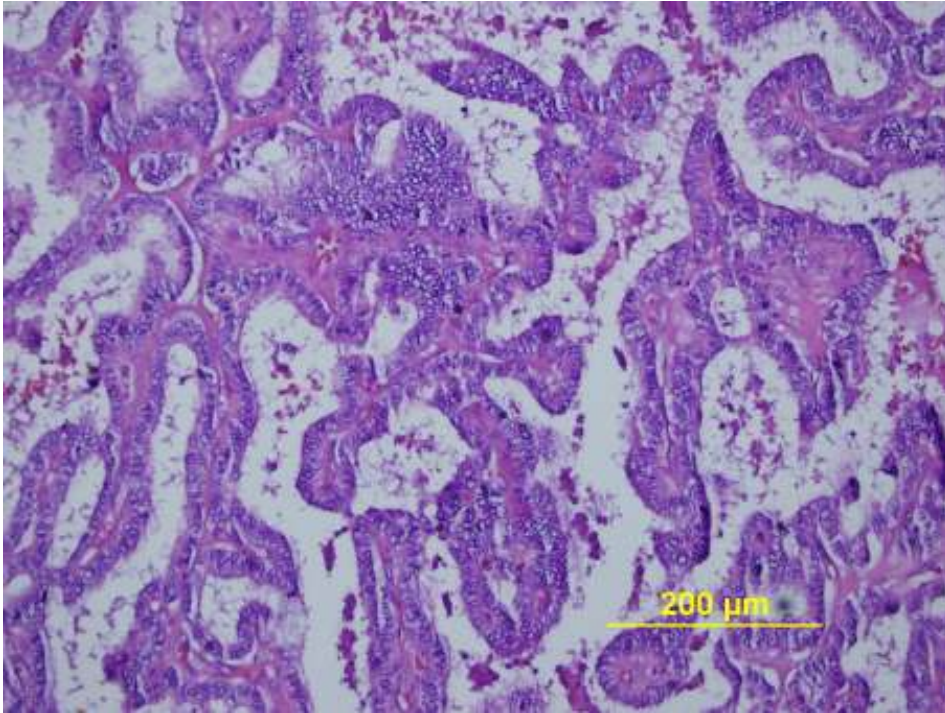
PK'un makroskopik görünümü çok değişkendir. Tiroid bezinin herhangi bir yerinde gelişebilir. Tümör boyutu mikroskopik boyuttan birkaç cm'ye kadar değişiklik gösterir (14). Tipik PK'un boyutu genellikle 1–3 cm arasında olup, bazen oldukça büyük çapa da ulaşabilir. Çoğu lezyon, gri-beyaz renkli, düzensiz sınırlı bir kitle şeklindedir. Yaygın sklerozdan dolayı skarı anımsatır (1). Genellikle kapsülsüzdür. Ancak, % 10'dan az vakada lezyon kapsüllü (PK folliküler varyant) olabilir ve adenoma çok benzeyebilir; renk beyaz olmayıp sarımsı-pembe veya açık kahverengidir. Bu özellik makroskopik inceleme sırasında “benign lezyon” şeklinde düşünmemize neden olur (35). Vakaların % 10'unda belirgin kistik değişiklikler gözlenir. Nadiren bazı lezyonlar tamamen kistik hal alır ve tanı güçleşir. Multisentrik olabilir. Kalsifikasyon sık rastlanan özelliğdir. PK'da genellikle nekroz görülmez. Varlığı yüksek grade lezyonu destekler (1, 14).

2.7.4. Mikroskopik Özellikler

PK tanısı, karakteristik nükleer değişikliklerin değerlendirilmesi ile konur. En önemli tanı kriteri tümör hücrelerinin nükleus özellikleridir. Tümöral hücrelerin nükleusu genellikle normal follikül hücre nükleusundan büyük ve daha ovaldir. Çekirdekler bazı yerlerde birbirlerinin üzerinde yığılma (overlapping) oluşturur (1, 2). Nükleolus genellikle belirsizdir ve nükleer membrana doğru itilmiştir. Bu yüzden nükleus membranı biraz düzensiz ve kalın görünür. Bu özel nükleer görüntü “şeffaf nükleus”, “buzlu cam manzarası gösteren nükleus”, “boş nükleus”, “Orphan Annie nükleus” gibi çeşitli isimlerle tanımlanır (1, 3, 14). Bu özellik parafine gömülü materyallerde dikkati çeker. Frozen kesitlerde ve sitolojik materyallerde daha az belirgindir ya da hiç izlenmez (36). Bu görünüm PK'un karakteristiği

olmakla birlikte Hashimoto tiroiditi gibi bazı benign tiroid lezyonlarında da izlenebilmektedir (1).

PK'da dikkati çeken en önemli yapısal özellik neoplastik papillaların varlığıdır (Şekil 2.6). Bu papiller yapılar fibrovasküler stromadan oluşmuş kor etrafına dizilen tek ya da birkaç sıralı epitel hücrelerinden meydana gelirler. Papillalar genellikle karmaşık yapıdadırlar ve dallanırlar. Stroma ödematöz veya hiyalinize olabilir. Lenfosit, köpüklü makrofaj, hemosiderin ve nadiren adipoz doku içerebilir (14). Folliküler adenom (FA) ve nodüler guatrda (NG), neoplastik papillaya benzeyen psödöpapiller yapılar görülür. Bu yapılar gerçek papilla değildir ve fibrovasküler kor bulunmaz. Ayrıca PK'da görülen tipik nükleer değişiklikler mevcut değildir ve papiller yapıyı oluşturan hücreler tek sıralı olup, nükleuslar bazalde yerleşim gösterirler (1). Papiller yapılar bu karsinomun karakteristiği olsa da değişik oranlarda folliküler, solid veya trabeküler alanlara da rastlanır. Tümör kistik olabilir ve kisti döşeyen epitel skuamöz metaplazi gösterebilir (2).



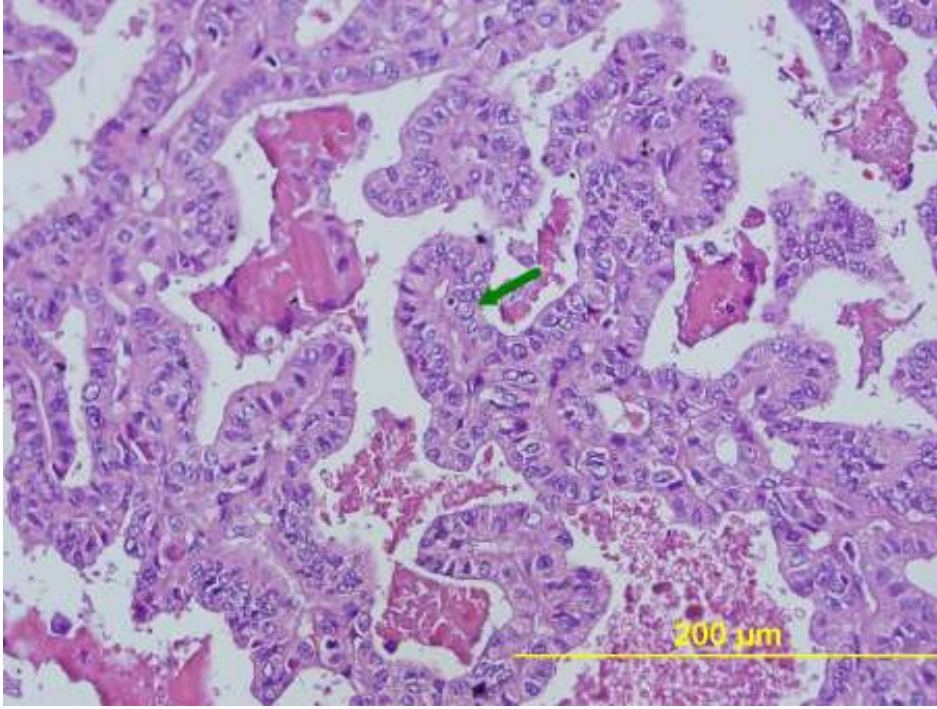
Şekil 2.6. Klasik papiller karsinom olgusunda neoplastik hücrelerin fibrovasküler kor etrafında dizilerek oluşturdukları papiller yapılar (H&Ex200)

PK'da dikkati çeken diğeri bir özellik nükleer psödöinklüzionlardır (Şekil 2.7). Sitoplazmik invajinasyonları temsil eder ve nükleus içinde sitoplazma ile aynı renkte keskin sınırlı yapılar olarak izlenir. Diğeri bir özellik nükleer çentik (groove) olarak tanımlanan, nükleusun uzun eksenini boyunca uzanım gösteren nükleer membranının katlantısıdır (14) (Şekil 2.8). Hashimoto tiroiditi, adenomatöz hiperplazi ve FA gibi benign tiroid lezyonlarında da görülebilir. PK'un karakteristiği değildir. Şeffaf nükleus tüm PK'ların % 80'inde, intranükleer psödöinklüzionlar % 80–85'inde, nükleer çentik ise vakaların tümünde izlenmektedir (1).

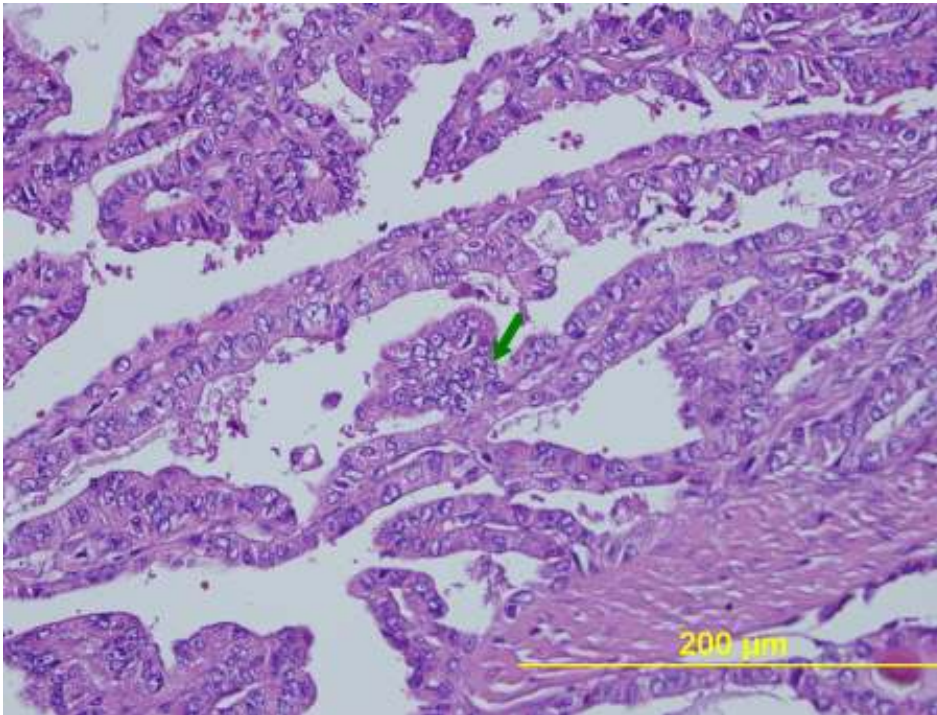
PK'larda görülen diğeri bir özellik psammom cisimciğidir. Genellikle papillaların korunda, tümör stromasında ya da solid odaklarda tümör hücreleri arasında yer alır (14). Papilla uçlarında ölen hücreler üzerine kalsiyum çökmesi ile oluşan distrofik kalsifikasyonun lamellasyonu sonucu meydana geldiği düşünülür. Follikül lümenlerinde görülmez. Psammom cisimciği PK'ların % 40–50'sinde görülmektedir. Psammom cisimciği varlığı kuvvetle PK tanısını desteklemekle birlikte, çok nadiren benign durumlarda da görülebilir. Tiroidin tümöral ve non-tümöral lezyonlarında görülen distrofik kalsifikasyondan ayrılmalıdır (1).

PK'lu olgularda aynı lobda ya da karşı lobda multiple tümör odakları bulunabilir. Bu odaklar küçük ve kapsülsüz olup, skleroze alanlar içermez (35). Multiple mikroskopik odaklara randomize kesitlerde % 20 oranında rastlanır. Tüm gland örneklendiğinde bu oran % 75'in üzerindedir (14).

PK'larda % 15–45 oranında skuamöz diferansiyasyon odakları bulunur. PK'ların hepsinde tümör odağının santralinde veya periferinde desmoplazi alanları görülür. İnfiltratif sınırlarda lenfosit varlığı sıktır. Mitoz nadirdir. PK'lar tiroid maligniteleri içinde en düşük mitotik indekse sahip tümörlerdir (1).



Şekil 2.7. Klasik papiller karsinom olgusunda nükleer psödoinklüzyon (Ok)
(H&Ex400)



Şekil 2.8. Klasik papiller karsinom olgusunda nükleer groove (Ok)
(H&Ex400)

Servikal lenf nodu tutulumu oranı % 50'den fazladır ve bazen tümör metastatik lenf bezi saptandıktan sonra tesbit edilir. PK'lar genellikle lenfatik yolla metastaz yaparlar. Venöz invazyona % 7 oranında rastlanır. Ekstratiroideal boyun yumuşak dokularına yayılım oranı % 25'dir. En sık akciğere metastaz yapar. Kemik, santral sinir sistemi ve diğer organlara da metastaz yapabilir (1, 14).

2.7.5. İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal incelemede PK'lar, pankeratin ile pozitif reaksiyon verir. Genel profili sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftir. CK 19 ve yüksek moleküler ağırlıklı keratin (HMWK) ile pozitif boyanma, PK tanısında büyük tanısal öneme sahiptir. Tiroglobülin ve TTF-1 reaktivitesi kuraldır (14). PK tanısını doğrulamak için önerilen immünohistokimyasal belirleyiciler S-100, HLA-DR, HMWK, CK-19, RET, GAL-3 ve HBME-1'dir ve PK'larda hepsi pozitifdir. GAL-3 ve HBME-1 PK'ların büyük bir kısmında eksprese olmasına rağmen bu tümör için spesifik olmadığı belirtilmektedir. Sinaptofizin ve kromogranin ile reaksiyon izlenmez. Ayrıca metastaz yapmış tiroid PK'ları tipik olarak p27 kaybı veya cyclin D1 artışı gösterirken, metastaz yapmamış olgularda ise p27 pozitif, cyclin D1 negatif reaksiyon verir (2).

2.7.6. Histopatolojik Varyantlar

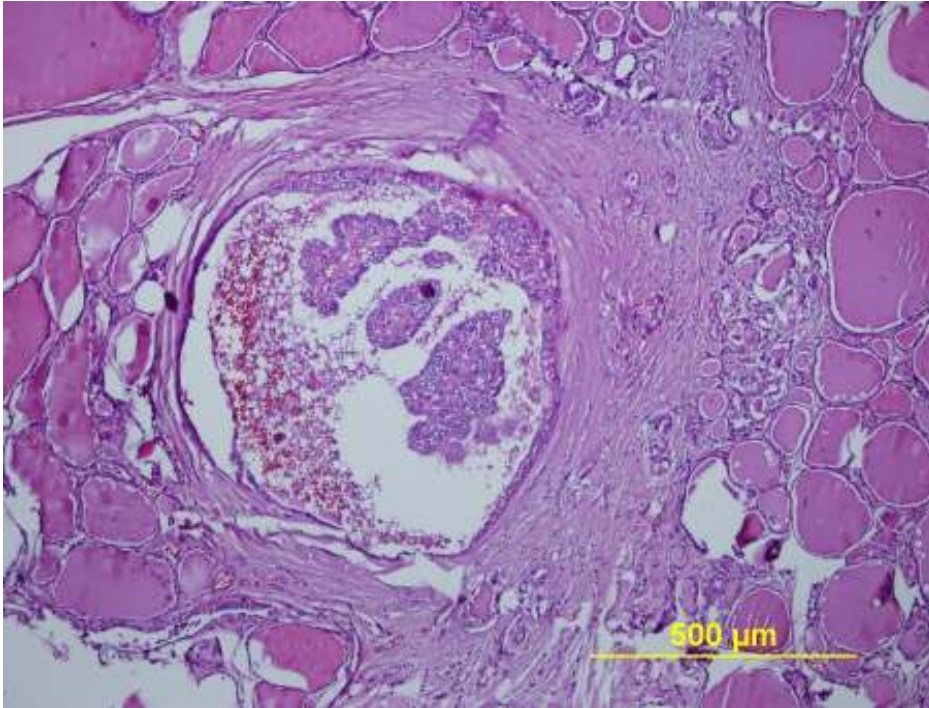
PK'lar, büyüme paternlerine, hücre tiplerine ve stromal özelliklerine göre çeşitli varyantlara ayrılır (Tablo 2.1). Tüm varyantlarda nükleer özellikler aynıdır (2, 31, 35). Histolojik alt gruplar belirlenirken baskın olan morfoloji göz önünde bulundurulur. Histolojik alt tiplerin prognozları birbirinden farklıdır (37).

Tablo 2.1. PK varyantları (DSÖ 2004)

Papiller Mikrokarsinom
Foliküler Varyant
Makrofoliküler Varyant
Onkositik (Oksifilik) Varyant
Berrak Hücreli (Clear Cell) Varyant
Diffüz Sklerotik Varyant
Uzun Hücreli (Tall Cell) Varyant
Silindirik Hücreli (Columnar cell) Varyant
Solid Varyant
Kribriform Varyant
Nodüler Fasiitis Tipinde Stromalı PK
Fokal İnsüler Komponent İçeren PK
PK ile Birlikte Skuamöz Hücreli veya Mukoepidermoid Karsinom
PK ile Birlikte Spindle ve Dev Hücreli Karsinom
Kombine Papiller ve Medüller Karsinom

Papiller Mikrokarsinom: İnsidental olarak saptanan, 10 mm ve altındaki tümörler için kullanılan terimdir. Okült PK, okült sklerozan karsinom, küçük PK ve kapsülsüz sklerozan karsinom terimleri de kullanılmaktadır. PK'un en sık görülen varyantıdır. Tüm PK'ların % 30'unu oluşturur (1, 39, 40). Benign hastalık tanısıyla çıkarılmış tiroidektomi materyallerinde insidental olarak % 21–36 oranında papiller mikrokarsinom tesbit edilir (40). Papiller mikrokarsinomların büyük çoğunluğu benign hastalıklar için çıkarılmış tiroidlerin histopatolojik incelenmesi sırasında veya büyümüş metastatik servikal lenf nodunun varlığıyla saptanır (41). Genellikle kapsül içermez, sklerotiktir, beyaz-sarı renklidir ve genellikle subkapsüler yerleşimlidir. Histolojik olarak tamamen folliküler paternli olabilir ya da saf papiller yapılar içerebilir (Şekil 2.9). PK'un tipik nükleer özelliklerini taşımaktadır. Çapı 1 mm'den küçük tümörler sıklıkla folliküler paternde olup, stromada skleroz görülmez. Tümör çapı büyüdükçe papiller arşitektür belirir (1, 2). Papiller

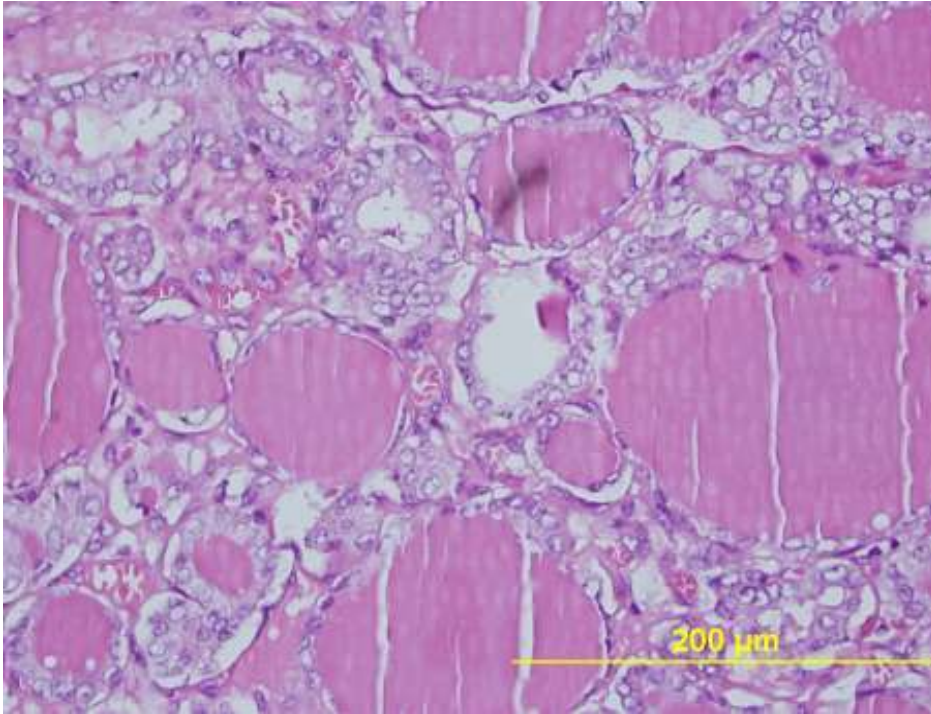
mikrokarsinomların % 65–99'unun papiller arşitektürde olduğu rapor edilmiştir (40). Papiller mikrokarsinomda prognoz çok iyidir. Ancak multifokalite, lenf nodu metastazı, bilateralite ve tiroid dışı yayılım gösteren papiller mikrokarsinomlar kötü prognozludur. Seyrek olarak lenf nodu metastazı yapabilir. Papiller mikrokarsinomlu hastalarda servikal lenf nodu metastaz oranının % 12–64 olduğu rapor edilmiştir (41). Sampson ve arkadaşları çapı 1 mm'den küçük olan papiller mikrokarsinomların % 2,8 oranında lenf nodu metastazı yaptığını belirtmişlerdir (42). Lokal rekürrens %20'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir (38). Çeşitli çalışmalarda papiller mikrokarsinomların % 15–44 oranında multisentrik oldukları bulunmuştur (42). Çocuklarda, adulatlara göre daha agresif seyreder. Papiller mikrokarsinomun familyal formu da tanımlanmış olup, bu tümörler multifokaldir ve vasküler, lenfatik invazyon ve uzak metastaz yapma eğilimleri yüksektir (1, 2). Tedavisinde uygulanacak olan cerrahinin boyutu prognostik parametrelere göre belirlenmelidir (41).



Şekil 2.9. Papiller mikrokarsinom olgusu (H&E x100) (1 mm çapında)

Foliküler Varyant: PK'un tipik nükleer değişikliklerine, infiltratif büyüme paternine sahip olan ve tamamen folliküler patern gösteren histolojik varyantıdır

(14, 43). Papiller yapılar bulunmaz. Düzensiz dağılmış küçük ve orta boyutlu folliküllerden oluşur. Değişen miktarda koyu eosinofilik kolloid görülür (2) (Şekil 2.10). PK'un folliküler varyantı diffüz folliküler varyant ve enkapsüle folliküler varyant olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Enkapsüle folliküler varyantta tümör tamamen kapsülle çevrilidir (1). Prognozu klasik PK ile aynıdır (44). Bu olgularda lenf nodu metastazı seyrekdir. Hematojen metastaz nadiren görülebilir (2). Diffüz folliküler varyantta ise tiroid glandının tek lobu ya da her iki lobu diffüz olarak tümör hücreleri ile infiltratedir. Kadınlarda daha sık görülür. Lenf nodu metastazı ve uzak metastaz daha yaygındır ve prognoz kötüdür (1, 31).



Şekil 2.10. Değişik çaplarda, bir kısmında kolloid izlenen follikül yapılarından oluşan folliküler varyant papiller karsinom olgusu (H&Ex400)

Makrofolliküler Varyant: PK'ların en nadir görülen formudur. Tümörün % 50'sinden fazlasını, çapı 200 mikrondan büyük olan makrofolliküller oluşturur (37). Çoğunluğu kapsüllüdür. Bu yüzden kolloidal nodül, hiperplastik nodül ya da makrofolliküler adenom ile karışabilir. Ancak bazı makrofollikülleri hiperkromatik nükleuslu epitel hücreleri döşer. Follikül lümenlerindeki kolloidde periferik vakuolizasyon görülür. Bununla birlikte bazı follikülleri döşeyen epitel hücreleri

PK'un klasik nükleer özelliklerini taşır. Lenf bezi metastazı nadir görülmekle birlikte, metastazları yine makrofolliküler tiptedir (2).

Onkositik (Oksifilik) Varyant: Papiller ya da folliküler paterne sahip olabilir. Onkositik hücreler PK'un klasik nükleer özelliklerini taşır. Sitoplazma ise geniş granüler oksifilik görünümündedir. Genellikle poligonaldır, ama kolumnar da olabilir. Stromada lenfositik infiltrasyon eşlik ettiğinde, tükrük bezinin Warthin tümörüne benzer. Folliküler arşitektürlü tümörler mikro veya makrofolliküler olabilir (2). Otoimmün tiroiditlerle, özellikle Hashimoto tiroiditi ile birlikte. Tiroidin benign ve malign hurthle hücreli tümörlerinden ve diğer onkositik neoplazmlardan ayırdedilmelidir. Çünkü farklı biyolojik davranışlara sahiptirler (45). Kapsüllü ya da invaziv karakterde olabilir. Genellikle konvansiyonel PK'dan daha iyi prognoza sahiptir (14, 42).

Berrak Hücreli (Clear Cell) Varyant: Papiller ya da folliküler yapılar oluşturan berrak hücrelerin baskın olduğu varyanttır. Genellikle papiller patern hakimdir. Nükleer özellikleri klasik olarak PK görünümünde olup, sitoplazmaları berrak ya da onkositik görünümde olabilir. Bazen hücre içi veya hücre dışı alcian-blue ile pozitif reaksiyon veren materyal içerebilir. Metastaz alanlarında tanı zorluğuna neden olabilir (2).

Diffüz Sklerotik Varyant: PK'un diffüz sklerozan varyantı nadirdir. Tüm PK'ların yaklaşık % 3'ünü teşkil eder (1). Genellikle genç hastalarda görülür. Belirgin bir kitle oluşturmaz. Tiroidin bir veya her iki lobunda diffüz yayılım gösterir. Yoğun desmoplazi, yaygın solid alanlar ve skuamöz metaplazi odakları içerir. Bol miktarda psammom cisimciği bulunur. Yoğun lenfositik infiltrasyon ve yaygın lenfatik tutulum ile karakterize bir tümördür. Konvansiyonel tipe göre daha kötü prognozludur. Multipl beyin metastazları ve akciğer metastazı sıktır (2, 14). Lenf bezi metastazı ise hemen her olguda mevcuttur (42).

Uzun Hücreli (Tall Cell) Varyant: İlk kez 1976 yılında Hawk ve Hazard tarafından tanımlanmıştır. PK'ların % 10'unu oluşturur. Seyrek görülen bir varyant olup, genellikle ileri yaşlardaki bireyleri etkiler. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır. Tümör çapı çoğu olguda 6 cm'den daha büyüktür (1). Histolojik incelemede geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip olan tek katlı uzun hücrelerle döşeli papillalar gözlenir (4, 14, 46). Olguların çoğunda bu papiller yapılar trabeküler ve kord

benzeri alanlarla kombine edilir. Tümöral hücrelerin boyu, eninin 3 katıdır ve nükleuslar PK'un özelliklerini taşır. Tanı için "Tall cell" morfolojisindeki hücrelerin % 50'den fazla olması gerekmektedir (14). Klasik varyantın aksine nekroz, mitoz ve tiroid dışı yayılım sıktır. Konvansiyonel tipe göre daha agresif seyreder (2).

Silindirik Hücreli (Columnar Cell) Varyant: PK'ların %0,4'ünü oluşturan nadir bir formudur (42). Papiller büyüme paterni ile karakterize tümördür (1). Değişen oranlarda folliküler, trabeküler ve solid paternler görülebilir. Erken sekresyon fazındaki endometriumu andıran, subnükleer ve supranükleer sitoplazmik vakuolizasyon gösteren psödostratifie kolumnar hücreler izlenir (2). Tümöral hücrelerde sitoplazma azdır ve berrak görünümündedir. Nükleer stratifikasyon belirgin özelliğidir (1, 14). Bu tümörlerde hiperkromatik nükleus baskındır. PK'un karakteristik nükleer özellikleri sadece fokal alanlarda izlenir. Folliküller elonge ve içi boştur. Tübüler glandlara benzer (2). Mitoz ve tiroid dışı yayılım sıktır. Psammom cisimciği nadirdir. Klasik PK'a göre agresif seyreder. Kapsülle çevrili olanlarda ise prognoz daha iyidir (1).

Solid Varyant: Tüm PK'ların yaklaşık % 3'ünü oluşturur (47). PK'un karakteristik nükleer özelliklerini gösteren tümöral hücrelerin solid tabakalarından oluşur (26). Solid varyant tanısı koyabilmek için tümörün % 50'sinden fazlasının solid büyüme paterni göstermesi gerekir (1). Bu tümörler radyasyona maruz kalmış çocuklarda sıktır. Çernobil nükleer felaketine maruz kalan çocuklarda gelişen tüm PK'ların % 34'ü solid büyüme paterni göstermiştir. Multifokal tutulum ve bölgesel lenf nodu metastazına eğilim vardır (2, 32, 47). İnsüler karsinom gibi daha agresif olan karsinomlardan ayırt edilmelidir (1). Olguların üçte birinde vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım vardır. Eğer solid patern, belirgin nükleer pleomorfizm ve nekroz ile birlikte olursa az diferansiye karsinom göz önünde tutulmalıdır (2). Uzak metastaz sık olduğu için prognoz konvansiyonel tipe göre daha kötü prognozludur (14).

Kribriiform Varyant: PK'un nadir bir histolojik varyantıdır. Tüm PK'ların % 0,1–0,2'sini oluşturur (23). Kribriiform büyüme paternine sahip olup, papiller, solid, spindle ve morular alanları da içerir. Bu varyant FAP'lı hastalarda rapor edilmiş olmasına rağmen polipozisi olmayanlarda da gelişebilir (48, 49). Sıklıkla

multifokaldır. Sporadik ve soliter tümörler nadirdir. Fokal papiller yapılar içeren kribriiform arşitektür izlenir (2). Tümör hücreleri kolumnar veya küboidaldir. Nükleus kromatinden zengindir. Şeffaf nükleus, nükleer çentiklenme ve intranükleer psödoinklüzyonlar fokal olarak izlenir (50). PK'lu hastada bu histolojinin varlığı FAP'ı akla getirmelidir. Bu bulgu kolon kanserinin erken tanınmasını sağlayabilir (23, 48, 49).

Nodüler Fasiitis Tipinde Stromalı PK: Fibromatozis/nodüler fasiitis benzeri stromalı varyant ise son derece nadir görülen özel bir tiptir (51). Bu tipte tümörün yoğun stromal reaksiyonundan dolayı neoplastik epitelyal komponent arada gizlenmekte ve fark edilememektedir (14). Stromal hücreler uniform, hafif veya orta derecede atipi gösteren, nadir mitoz izlenen, çaprazlaşan demetler yapan iğsi hücrelerdir (51).

Fokal İnsüler Komponent İçeren PK: PK'ların küçük bir bölümünde fokal insüler komponent ve solid trabeküler büyüme paterni görülebilir. Fokal insüler paternin klinik önemi bilinmemektedir (2).

PK ile Birlikte Skuamöz Hücreli veya Mukoepidermoid Karsinom: Bu kombine tip skuamöz metaplazi alanları içeren PK ile karıştırılmamalıdır. Çünkü bu varyant oldukça agresif seyrederek (2).

PK ile Birlikte Spindle ve Dev Hücreli Karsinom: PK'lar nadiren fokal az miktarda andiferansiye komponente sahip olabilir (2).

Kombine Papiller ve Medüller Karsinom: Kombine tiroid karsinomunun bu formunda PK genellikle minör komponenti oluşturur. Tümördeki PK komponenti % 25'den azdır. Her bir komponent kendine özel olan karakteristik nükleer özellikleri ile ayırt edilir (2).

2.7.7. Papiller Karsinomların Tedavisi

Tiroid tümörlerinin çoğunun tedavisi cerrahidir. PK'lar için subtotal tiroidektomi genellikle yeterlidir. Ancak yüksek riskli hasta gruplarında bu tedavinin yetersiz olduğu, total tiroidektomi ve bunu takiben radyoaktif iyot tedavisi uygulanması gerektiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, çoğu vakada risk

faktörleri tam olarak belirlenememektedir. Çeşitli çalışmalarda PK'ların yüksek oranda multisentrik olduğu ve karşı loba invazyon yaptığı bildirilmektedir. Bu yüzden tedavide genellikle total tiroidektomi önerilmektedir (14, 25, 35).

2.7.8. Papiller Karsinomlarda Prognozu Etkileyen Faktörler

Yaş: En önemli prognostik faktörlerdendir. Gençlerde prognoz mükemmeldir. Genelde 40 yaşın üzerindeki hastalarda prognoz kötüdür. PK'a bağlı ölümlerin hemen hemen tamamı 40 yaşından sonra görülmektedir (3, 14, 52).

Cinsiyet: Kadınlarda prognozun erkeklere göre daha iyi olduğu söylenmekle birlikte, bazı serilerde belirgin fark görülmemiştir (14).

Tiroid Dışı Yayılım: Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerin başında gelmektedir (53). Makroskopik olarak tiroid dışı yayılım tespit edilen olgularda, prognoz daha kötü seyretmektedir (14, 54, 55).

Mikroskopik Alt Tipler: Uzun hücreli (Tall Cell) varyant, silindirik hücreli (Columnar Cell) varyant ile solid varyant gibi mikroskopik alt tiplerde prognozun daha kötü olduğu belirtilmiştir (1, 2, 14, 42).

Radyasyon: Daha önce radyasyon hikayesi olanlar ile radyasyon hikayesi olmayan vakalar arasında prognoz açısından fark görülmemiştir (14).

Tümör Çapı: Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir. Tümör boyutu uzak metastaz ile koreledir (14, 55, 52).

Kapsül ve Sınırlar: Kapsüllü ve / veya ekspansif büyüme paterni gösteren tümörler, infiltratif büyüme paterni gösteren tümörlere oranla daha iyi prognoz sergilemektedir (14).

Multisentrisite: Birden fazla tümör odağı içeren vakalarda, metastaz insidansının yüksek, yaşam süresinin ise daha kısa olduğu belirtilmektedir (14).

Servikal Lenf Nodu Metastazı: Metastatik servikal lenf nodu varlığı, 45 yaşın altındaki hastaların prognozunu etkilemezken, 45 yaş üzerindeki hastalarda prognoz kötü yönde etkilemektedir (55).

Uzak Metastaz: Uzak metastazı bulunan olgular daha kötü prognoza sahiptir (14).

Az Diferansiye, Skuamöz veya Anaplastik Alanlar: Histolojik olarak değerlendirilen prognostik faktörlerin en önemlisidir (42). Vakaların % 5'inden daha azında görülmektedir. Az diferansiye, skuamöz veya anaplastik alanların olması prognozu kötü yönde etkilemektedir (14).

DNA ploidi: PK'un agresif davranışı ile anöploidi arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (14).

EMA ve Leu-M1 Pozitifliği: EMA ve Leu-M1 pozitifliği gösteren tümörler daha kötü prognoza sahiptir (14).

Rb Protein: Tümördeki ekspresyonunun güvenilir bir rekürrens göstergesi olduğu söylenmektedir (14).

Dolaşımdaki Tümör Hücreleri: Dolaşımda tümör hücrelerinin varlığı, metastatik hastalık olasılığı ile birlikte (14).

2.7.9. Evreleme

PK'ların evrelemede günümüzde en sık Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yayınlanan TNM sınıflaması kullanılmaktadır.

TNM Sınıflaması (DSÖ 2004)

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilememiş.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

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

T2 Tümörün en büyük boyutu 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük ve tiroide sınırlı.

T3 Tümörün en büyük boyutu 4 cm'den büyük ve tiroide sınırlı veya, tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroid dışı yayılım var (örneğin sternohyoid kas veya tiroid çevresi yumuşak doku).

T4a Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özefagus ya da rekurren laringeal siniri invaze etmiş.

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

Tüm anaplastik (andiferansiye) tümörler T4 olarak kabul edilir.

T4a Anaplastik karsinom tiroide sınırlı ve cerrahi olarak çıkarılabilir.

T4b Anaplastik karsinom tiroid dışına yayılmış ve cerrahi olarak çıkarılamaz

Bölgesel Lenf Nodu (N)

NX Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilememiş.

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var.

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

N1b Unilateral, bilateral veya karşı servikal ya da süperior mediastinal lenf nodu metastazı var

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz değerlendirilememiş.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

Evre Grupları

45 yaş altındakiler için;

Evre I Herhangi T, Herhangi N, M0

Evre II Herhangi T, Herhangi N, M1

45 yaş ve üzeri için;

Evre I T1, N0, M0

Evre II T2, N0, M0

Evre III T3, N0, M0

T1, N1a, M0

T2, N1a, M0

T3, N1a, M0

Evre IVA T4a, N0, M0

T4a, N1a, M0

T1, N1b, M0

T2, N1b, M0

T3, N1b, M0

T4a, N1b, M0

Evre IVB T4b, Herhangi N, M0

Evre IVC Herhangi T, Herhangi N, M1

2.8. Folliküler Karsinom

FK tiroidin folliküler hücre diferansiasyonu gösteren, PK'un tipik nükleer özelliklerini taşımayan malign epitelyal tümördür (2). Tiroid kanserleri arasında ikinci sıklıkta görülür (3). Tüm tiroid karsinomlarının % 10-15'ini oluşturur (2). FK insidansı, diyetteki iyot miktarı düşük olan endemik guatr bölgelerinde daha yüksektir. Bu bölgelerde tiroid kanserlerinin % 25-40'ını oluşturur (24, 31). Kadınlarda daha siktir. PK'lara göre daha ileri yaşlarda görülür ve en sık 5. dekatta ortaya çıkar. Nadir de olsa çocuklarda görülebilir. Normal tiroid dokusundan gelişebileceği gibi, ektopik tiroid dokusundan da gelişebilir (2).

2.8.1. Makroskopik Özellikler:

Genellikle kapsüllü, oval-yuvarlak şekilli, solid tümörlerdir. Gri-beyazdan kahverengiye kadar değişen renklerde olup, çapları genellikle 1 cm'den büyüktür. Minimal invazyon gösteren FK'lar genellikle kapsüllüdür. Bu neoplaziler makroskopik olarak FA'dan ayıramamakla beraber, FK'un kapsülü daha kalın ve irregülerdir. Belirgin invazyon gösteren FK'lar genellikle kapsülsüz olup, kapsül bulunanlarda makroskopik olarak yaygın kapsül tutulumu izlenmektedir (2).

2.8.2. Mikroskopik Özellikler

FK'lar invaziv neoplazmlardır. Morfolojileri çok değişkendir. Kolloid içeren iyi diferansiye follikül yapılarından, solid ve trabeküler yapılara kadar değişen çeşitli görünümde olabilir. Klasik olarak FK'lar invazivlik derecelerine göre minimal invaziv FK ve yaygın invaziv FK olmak üzere ikiye ayrılır. FK'larda fokal bir alanda kapsül ve/veya vasküler invazyon gösterenler için "minimal invaziv FK", geniş alanlarda vasküler ve/veya tiroid parankimine invazyon gösterenler için ise "yaygın invaziv FK" terimi kullanılır. Folliküler tümörlerin histopatolojik değerlendirmesindeki en büyük güçlük, FA ile minimal invazyonlu FK'ların ayırıcı tanısında yaşanmaktadır. Minimal invazyonlu FK'lar, makroskopik olarak adenomdan farksız olup, malignite tanısı ancak mikroskopik incelemede kapsül ya da vasküler invazyonun görülmesi ile konur. Kapsül invazyonu, ince iğne aspirasyonunun yapıldığı yerin dışında bir yerde olmalıdır. Tümörün kapsülü tümüyle geçip, komşu tiroid dokusu içine infiltrasyonunun görülmesi ile tanınır (2, 31). Damar invazyonu ise tümör kapsülü içinde veya tümör kitlesi dışındaki damar lümenlerinde üzeri endotelle döşeli ya da trombüs ile karışık tümör hücrelerinin görülmesi ile tanınır (2).

2.9. Medüller Karsinom

Tiroidin C hücrelerinden (parafoliküler hücreleri) kaynaklanan malign tümördür. Hiyalin karsinom, tiroidin nöroendokrin karsinomu, C hücreli karsinom, solid karsinom olarak da bilinir (14) . Tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur (2). MK'ların yaklaşık % 80'i sporadiktir. Sporadik olgular ortalama 45 yaşında görülür ve genellikle soliter nodül olarak izlenir. Olguların % 20'si ise ailesel multipl endokrin neoplazi (MEN) IIA veya IIB'nin komponentidir. Ailesel olgular sporadik olgulardan biraz daha genç yaşta (35 yaş civarında) görülür. Sıklıkla bilateral ve multifokaldir. Çevre tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi ile birlikte (14, 28). C hücre hiperplazisinin ailesel MK gelişiminde öncü lezyon olduğu bildirilmektedir. Sporadik olgularda rolü bilinmemektedir (23). MK'lar tipik olarak tiroid lobunun orta 1/3'lük kısmında lokalizedir. Tiroidde ağrısız, solid kitle oluşturur. Sintigrafik taramada soğuk nodül şeklindedir. Tanı sırasında % 50 olguda lenf nodu, % 15 olguda uzak metastaz saptanır. Tanı sonrası 5 yıllık yaşam şansı % 70-80'dir. Genç yaş, kadın cinsiyet, tiroide sınırlı olması ve ailesel olması iyi prognostik faktörlerdir (14). Tiroid karsinomlarına bağlı ölümlerin % 15'inden MK sorumludur (23).

2.9.1. Makroskopik Özellikler

Kapsülsüz, ancak iyi sınırlı kitle oluştururlar. Tümör gri-beyaz renklidir. Boyutları 1 cm'den birkaç cm'e kadar değişkenlik gösterir. Kitle sert kıvamlıdır. Sporadik tümörler genellikle tek, solid ve tek lobda lokalize iken, ailesel olgular tipik olarak multipldir (2).

2.9.2. Mikroskopik Özellikler

Histopatolojik olarak, yuvarlak, poligonal veya spindle şekilli hücrelerin solid proliferasyonu izlenir. Hücreler oval-yuvarlak, kaba kromatinli nükleusa sahiptir. Nükleol belirgin değildir. Sitoplazma, granüler, eosinofilik ya da amfofilik olabilir. Tümör hücreleri fibrovasküler stroma ile birbirinden ayrılmış adalar, tabakalar veya trabeküller oluşturur (2). Hücre şekillerine ve oluşturdukları arşitektüre göre paraganglioma benzeri, karsinoid benzeri, trabeküler, glandüler (tübüler ya da folliküler), dev hücreli, küçük hücreli ya da nöroblastoma benzeri, papiller ya da psödopapiller, melanin salgılayan pigmente tip ve amfikrin tip gibi birçok varyantı tanımlanmıştır (14). Stroma değişkendir. Genellikle vasküler yapılardan zengindir. Hiyalinize kollajen ve amiloid içerir. Kalsifikasyon sıktır. Yaklaşık % 80 olguda amiloid birikimi saptanır. Nekroz ve hemoraji sık olmamakla birlikte, büyük tümörlerde görülebilir. Olguların çoğunda müsin üretimi vardır (2).

2.10. Az Diferansiye Karsinom

Tiroidin folliküler hücrelerinden köken alan, sınırlı alanlarda folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren malign tümördür. Solid tip FK, kötü diferansiye PK, trabeküler karsinom, insüler karsinom diğer isimleridir. Tüm tiroid karsinomlarının % 4-7'sini oluşturur (2). Genellikle 50 yaşından büyük hastalarda ve kadınlarda daha sıktır. Coğrafi bölgelere göre görülme sıklığı değişir. De novo olarak ya da iyi differansiye tiroid karsinomlarından (özellikle PK) gelişebilir (56). Tiroidde büyük, soliter kitle oluşturur. Sintigrafide soğuk nodül olarak izlenir. Tanı sırasında sıklıkla lenf nodu, akciğer ve kemik metastazı saptanır. Birçok seride tanı sonrası 5 yıllık yaşam şansı ortalama % 50 olarak saptanmıştır (2).

2.10.1. Makroskopik Özellikler

Tümörlerin çoğu ortalama 3 cm ve üzeri çaptadır. Fokal nekroz odakları içeren, gri-beyaz renkli, solid kitle oluşturur. Nadiren kalın bir kapsül içerir. Parankim içinde satellit nodüller izlenebilir (2, 56).

2.10.2. Mikroskopik Özellikler:

Histopatolojik görünüş oldukça değişkendir. İnsüler, trabeküler ve solid olmak üzere üç farklı histolojik patern tanımlanmıştır. Tanı bu paternlerin ayırt edilmesine dayanır. Tüm bu paternlere, infiltratif büyüme, nekroz ve vasküler invazyon eşlik eder. İnsüler büyüme paterni, en sık rastlanan histolojik özelliktir ve ince fibrovasküler septalar ile çevrili tümör hücre yuvalanmaları ile karakterizedir. Tümör hücreleri genellikle küçük ve uniform karakterdedir (2, 56). MK ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır: Tiroglobülin pozitifliği, kalsitonin negatifliği az differansiye karsinom lehinedir (14). Trabeküler patern kordonlardan, solid patern ise geniş tabakalardan oluşur. Aynı tümör içinde tüm paternler bir arada bulunabilir. Küçük odaklarda papiller ya da FK görülebilir (2).

2.11. Anaplastik (Andiferansiye) Karsinom

Epitelyal diferansiyasyonu ancak immünohistokimyasal ya da ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilebilen, oldukça malign tümörlerdir. İğsi ve dev hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom, pleomorfik karsinom, dediferansiye

karsinom, metaplastik karsinom ve karsinosarkom olarak da isimlendirilmektedir. Tüm tiroid karsinomlarının % 5'inden azını oluşturur. Genellikle yaşlı hastalarda

saptanır. Kadınlarda daha sık görülür. Endemik guatr bölgelerinde daha sıktır. Tümörlerin çoğu daha önceden varolan diferansiye veya az diferansiye tiroid karsinomlarından gelişir. Hastalarda hızlı büyüyen, fikse sert, genellikle tek bir kitle şeklinde izlenir. Tümör çevre dokulara invazyon oluşturur. Lenf nodu, akciğer, kemik ve beyin metastazı izlenebilir. Tanı anında hastaların % 40'ında uzak metastaz vardır. Ortalama yaşam süresi, tanı aldıktan sonra 6 aydır (1, 2).

2.11.1. Makroskopik Özellikler

Tiroid parankimine ve çevre dokulara invazyon gösteren, nekroz ve hemoraji alanları içeren, açık renkli, büyük bir kitle şeklindedir (1, 2).

2.11.2. Mikroskopik Özellikler

Değişen oranlarda dev hücreler, epitelioid hücreler ve iğsi hücre komponentleri bulunan, yaygın invazyon gösteren tümör izlenir. Mitotik aktivite artmıştır. Koagülatif nekroz odakları görülür. Tümörde iğsi hücreler hâkimse sarkomu andırır. Olguların % 20–30'unda belirgin epitelioid alanlar bulunabilir. Bazı tümörlerde ise yaygın damar ağı ve tümör hücrelerinin hemanjioperisitik dizilimi ile anjiosarkom benzeri bir görünüm olabilir. Andiferansiye karsinomun osteoklastik varyant, karsinosarkom varyantı, paucicellüler varyant, lenfoepitelyoma benzeri varyant gibi çeşitli varyantları tanımlanmıştır (2).

2.12. CD117

CD117 (c-kit), 1986'da Besmer ve arkadaşları tarafından tanımlanan, 4. kromozomun uzun kolunda lokalize olan bir protoonkogendir (57). Yaklaşık 145 kilodalton ağırlığında olan CD117, transmembran tirozin kinaz reseptörüdür. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve stem cell faktör (SCF1) ile ilişkilidir (58, 59).

Bazı hücrelerde intrasitoplazmik sinyal iletiminin düzenlenmesinde rol alır. CD117 için esas ligand SCF'dir (60). Bu liganda bağlanması ile CD117 fosforillenir ve aktive olur. Reseptörün aktivasyonu fosforilasyon zincirini harekete geçirir. Farklı hücre tiplerinde değişik transkripsiyon faktörleri devreye girer. Bu aktivasyon ile apoptozis, hücre diferansiasyonu, proliferasyon, kemotaksis ve hücre adezyonu düzenlenir (61, 62). CD117 hematopoetik kök hücreler, mast hücreleri, derinin bazal hücreleri, memenin epitelyal hücreleri, melanositler, germ hücreleri ve intestinal trakttaki Kajal hücrelerinde eksprese edilir (58, 63, 64).

KİT eksikliği; eritropoez, cilt pigmentasyonu, fertilitate ve gastrointestinal motilite gibi CD117 bağımlı fonksiyonların bozulmasına yol açar. Mutasyonuna bağlı patolojik aktivasyonu ise CD117 pozitif hücrelerin neoplazilerine yol açar (57). CD117 ekspresyonu, normalde bulunduğu hücrelerden gelişen tümörlerde artmış olarak izlenmesine rağmen, bazı organ sistemlerinden gelişen tümörlerde azalmış olarak izlenebilir. Memenin duktal epitelinden köken alan tümörler buna örnektir (57, 61). Mast hücrelerinden gelişen mastositoz, miyeloid seri hücrelerinden gelişen akut miyeloid lösemi, gastrointestinal traktın Kajal hücrelerinden gelişen gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) ve germ hücrelerinden gelişen seminomda CD117 mutasyonu ve buna bağlı olarak CD117 ekspresyonu görülmektedir. Anjiosarkom, Ewing sarkomu, sinovyal sarkom, leiomyosarkom, malign fibröz histiositom gibi sarkomlarda da değişen oranlarda CD117 pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca akciğer ve diğer organlarda gelişen küçük hücreli karsinomda, tükrük bezinin adenoid kistik karsinomunda, böbreğin kromofob karsinomunda, çok seyrek olarak over ve meme karsinomlarında CD117 ekspresyonu artar (57, 65, 66).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 2002–2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümlerinde papiller tiroid karsinomu tanısı almış 57 vaka incelenmiştir. Olguların 10'u erkek, 47'si kadındır. Olgularda en düşük yaş 21, en yüksek yaş 75'dir.

3.1. Materyallerin Elde Edilmesi ve Uygun Parafin Blok Seçimi

Bölümümüzdeki kayıt defterleri ve bilgisayar arşivi taranarak tüm papiller tiroid karsinomu olguları belirlendi. Bu olgulara ait patoloji raporları ve H&E boyalı preparatlar arşivlerden çıkarıldı. Tüm lamalar tekrar incelenerek immünohistokimyasal boyamada kullanılmak amacı ile tümörün morfolojisini en iyi yansıtan, çevre normal tiroid dokusunu da içeren uygun preparatlar seçildi. Bu preparatlara ait bloklar blok arşivinden çıkarıldı. Patoloji raporlarından ise hasta yaşı ve cinsiyeti yanında tümörde kapsül varlığı, kistik değişikliklerin bulunup bulunmadığı, tutulumun multifokal veya bilateral olup olmadığı hakkında bilgi elde edildi.

3.2. Boyasız Kesitler ve Deparafinizasyon

Uygun blokların seçiminden sonra, her bloktan kesitler hazırlandı. Kesit aşamasında "Leica RM 2145" model mikrotom kullanıldı ve 4 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Boyama sırasında kesilen dokuların dökülmemesi için kesitler Poly-L-lysine kaplı lamlara alındı. Kesit alma işlemi tamamlandıktan sonra, lamalar

80 santigrat derecedeki etüvde 30 dakika bekletilerek, parafinin erimesi sağlandı. Etüvden çıkarılan lamlar, üç seri ksilolde 10'ar dakika bekletildi ve ksilolden çıkartılan lamlar sırasıyla % 90-80-70' lik alkollerde 5'er dakika bekletildi. Alkolden çıkan lamlar distile suda yıkanarak deparafinizasyon işlemi tamamlandı.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Patolojide materyallerin histopatolojik tanısı, esas olarak ışık mikroskopunda, H&E boyalı preparatlara bakılarak konulmaktadır. Fakat bazı lezyonlarda tanı güçleşmekte, tanıya yardımcı olabilecek bazı özel tekniklere başvurulmaktadır. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi bu tekniklerden biridir. Düşünülen tanının desteklenmesi, ayırıcı tanıya gidilmesi ve tümör alt tiplerinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

İmmünohistokimyasal boyama tekniği, temelde antijen-antikor etkileşmesine dayanmaktadır. Antikor, enzim ve kromojen gibi çeşitli maddeler kullanılmaktadır. Bu maddeler günümüzde farklı firmalar tarafından, konsantre ya da kullanıma hazır olmak üzere iki formda piyasaya sürülmektedir. Çalışmamızda kullandığımız CD117 antikorunu, kullanıma hazır formda, Dako Cytomation marka ve poliklonal olup, ve katalog numarası A4502'dir.

İmmünohistokimyasal boyamada sırasıyla şu işlemler takip edilmiştir:

1-