

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**FOLİKÜLER PATERNLİ TİROİD LEZYONLARINDA SİTOHİSTOMORFOLOJİK
KORELASYON ve CK-19,HBME-1, GALEKTİN-3 ile İMMUNHİSTOKİMYASAL
BOYANMA ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nilhan ERYEĞEN UZLU

UZMANLIK TEZİ

KARS-2014

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**FOLİKÜLER PATERNLİ TİROİD LEZYONLARINDA SİTOHİSTOMORFOLOJİK
KORELASYON ve CK-19, HBME-1, GALEKTİN-3 ile İMMUNHİSTOKİMYASAL
BOYANMA ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilhan ERYEĞEN UZLU

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hüseyin ÜSTÜN

KARS-2014

İÇİNDEKİLER

- TABLO LİSTESİ.....	ii
- ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
- KISALTMALAR	iv
- TEŞEKKÜR.....	v
- ÖZET.....	vi
- ABSTRACT.....	viii
- GİRİŞ.....	1
-Embriyoloji.....	3
-Anatomi.....	4
-Histoloji.....	6
-Fizyoloji.....	9
-Troid Hastalıkları.....	12
-Foliküler Paternli Troid Lezyonları.....	16
-Foliküler Adenom.....	16
-Foliküler Karsinom.....	21
-Papiller Karsinomun Foliküler Varyantı.....	24
-Adenomatöz Nodül.....	25
Troid Lezyonlarında Sık Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirteçler.....	27
- MATERYAL ve METOD.....	35
- BULGULAR.....	38
-Papiller Karsinomun Foliküler Varyantı.....	38
-Foliküler Adenom.....	41
-Adenomatoid Nodül.....	44
-Nodüler Hiperplazi.....	47
- TARTIŞMA	55
- SONUÇ	66
- KAYNAKLAR.....	67

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK-19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluk skorları...38
- Tablo 2. PTKFV Olgularının Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....39
- Tablo 3. PTKFV Olgularının HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....39
- Tablo 4. PTKFV Olgularının CK-19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....40
- Tablo 5. PTKFV grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK-19'un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).....40
- Tablo 6. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK-19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu.....41
- Tablo 7. Foliküler adenom olgularının Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....41
- Tablo 8. Foliküler adenom olgularının HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....42
- Tablo 9. Foliküler adenom olgularının CK-19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....42
- Tablo 10. FA grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK-19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).....43
- Tablo 11. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK-19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu.....44
- Tablo 12. Olguların Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....45
- Tablo 13. Olguların HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....45
- Tablo 14. Olguların CK-19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....46
- Tablo 15. AN grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK-19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).....46
- Tablo 16. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK-19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu.....47
- Tablo 17. Olguların Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....48
- Tablo 18. Olguların HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....49
- Tablo 19. Olguların CK-19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı.....49
- Tablo 20. NH grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK-19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).....50
- Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ($n=123$) boyanma yaygınlığı açısından bir arada değerlendirilmesi ($x\pm SE$).....50
- Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların boyanma yoğunluğu açısından bir arada değerlendirilmesi ($x\pm SE$).....51

ŞEKİL LİSTESİ

- **Şekil 1.** Tiroid anatomisi.....**5**
- **Şekil 2.** Tiroid anatomisi..... **6**
- **Şekil 3.** Tiroid histolojisi..... **7**
- Şekil 4.** A.PTKFV görüntüsü (H&E, x400), B.PTFVK'da 3+ yoğunlukta Gal-3 boyanması (x400), C. PTFVK'da 3+ yoğunlukta HBME-1 boyanması (x400), D. PTFVK'da 3+ yoğunlukta Gal-3 boyanması (x200)..... **53**
- **Şekil 5.** A. FA görüntüsü (H&E, x200), B.FA'da 3+ yoğunlukta Gal-3 boyanması (x400), C. PTFVK'da 3+ yoğunlukta HBME-1 boyanması (x400), D. PTFVK'da 3+ yoğunlukta Gal-3 boyanması (x400).....**53**
- **Şekil 6.** A.HP'de 1+ yoğunlukta Gal-3 boyanması (x400), B.HP'de 2+ yaygınlıkta Gal-3 boyanması (x200) C. HP'de 2+ yaygınlıkta HBME-1 boyanması (x200), D. HP'de 3+ yoğunlukta CK19 boyanması (x400).....**54**
- Şekil 7.** A. NH'de 2+ yaygınlıkta Gal-3 boyanması (x100), B.NH'de 1+ yaygınlıkta HBME-1 boyanması (x200), C. NH'de 2+ yaygınlıkta CK19 boyanması (x200), D.NH'de 3+ yaygınlıkta CK19 boyanması (x400).....**54**

KISALTMALAR

- **Gal-3**; Galektin 3
- **CK-19**; sitokeratin 19
- **HBME-1**; Hector Battifora Mesothelial-1, Anti-Mezotelyoma Antikoru
- **CEA**; karsinoembriyonik antijen
- **HE**; hematoksilen eozin
- **T₃**; triiyodotirozin
- **T₄**; tetraiyodotirozin
- **fT₃**; serbest triiyodotirozin
- **fT₄**; serbest tetraiyodotirozin
- TRH**; tirotropin relasing hormon
- TSH**; tiroid stimulan hormon
- FA**; Folliküler Adenom
- FK**; Folliküler Karsinom
- PTKfV**; Papiller Tiroid Karsinomunun Folliküler Varyantı
- AN**; Adenomatoid Nodül
- NH**; Nodüler Hiperplazi
- WHO**; Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Emeği geçen herkese teŐekkürler...

Nilhan ERYEĞEN UZLU

Kars, 2014



ÖZET

Nilhan Eryeğen Uzlu, Dr.

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bölümü/Kars

eryegen@hotmail.com

Tiroidin nodüler lezyonları günümüzde halen en sık karşılaşılan tiroid patolojileridir ve tiroid papiller karsinomun foliküler türü gibi tiroid papiller karsinomun tipik özelliklerini yansıtmayan olgular, hiperplastik nodüller ve foliküler adenom gibi bir çok foliküler lezyonun ayırıcı tanısında güçlük çekilmektedir. Son yıllarda bu zorlukları aşmak amacı ile kimi antikörler tek başlarına ya da kombine paneller halinde kullanılarak, özellikle foliküler paterndeki lezyonlarda immunohistokimyasal incelemeler yapılmakta ve bu belirteçlerin tanıya olan katkıları değerlendirilmektedir. Hücrenin membran, sitoplazma ya da nükleus gibi farklı bölgelerinde yerleşim gösterebilen belirteçler arasında bulunan Gal-3, HBME-1 ve CK19 özellikle tiroit olgularında çoğu kez benign ve malign ayırımında kullanılmakla birlikte bu belirteçlerin sadece foliküler lezyonların ayırıcı tanısına olan katkılarını araştıran yeterli sayıda çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçleri ile malign özellikli PTKFV vakalarında diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak da anlamlı olan ($p=0.000$) ve daha yaygın ve yoğun nitelikli boyanma skorları elde edildi. Çalışmada kullanılan bu belirteçlerle FA grubundaki olgularda da AN ve NH gruplarındaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ve nispi olarak yüksek boyanma skorları olduğu görüldü. FA grubu içerisinde CK19'un istatistiksel fark oluşturmamakla birlikte diğer belirteçlere göre yüksek skorlar oluşturduğu belirlendi. AN ve NH grupları arasında boyanma yaygınlığı açısından her üç belirteçle elde edilen skorlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, yoğunluk açısından ise sadece CK19'un NH olgularını AN olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) derece yoğun boyama skoru ile etkilediği tespit edildi. AN grubu kendi içerisinde incelendiğinde Gal-3 ve CK19'un HBME-1'e göre yaygınlık ve yoğunluk açısından istatistiksel olarak yüksek değerler verdiği belirlendi. NH grubunda

boyanma yaygınlığı açısından benzer bir durumun söz konusu olduğu ancak boyanma yoğunluğu değerlendirildiğinde NH gurubunda CK19'un Gal-3 ve HBME-1'e göre ayrı ayrı istatistiksel anlam ifade eden yüksek skorlar ortaya koyduğu ve bu durumun önemli olabileceği tespit edildi.

Çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında; Gal-3, HBME-1 ve CK19'un, özellikle malign nitelikli PTKFV olgularının oluşturduğu foliküler paternli troid lezyonlarında her  belirtecin birden verdiği yüksek boyanma yaygınlık ve yoğunluğu skorları nedeni ile güvenle kullanılacak bir l panel olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Tiroid, folliküler paternli lezyonlar, immunohistokimya

ABSTRACT

Nilhan Eryeğen Uzlu, MD

Kafkas University School of Medicine Department of Pathology/Kars

eryegen@hotmail.com

Thyroid nodules are today still the most common thyroid disorder and there are difficulties in the differential diagnosis of many follicular lesions like hyperplastic nodules, follicular adenoma and cases do not reflect the typical features of thyroid papillary carcinoma such as follicular variant papillary thyroid carcinoma, In recent years, with the aim to overcome some of these challenges immunohistochemical investigations are being conducted with alone or combined panel of antibodies used in particularly follicular patterned lesions, and the diagnostic contribution of these markers are evaluated. Gal-3, HBME-1 and CK19 which are the markers located in different regions of the cell like; cell membrane, cytoplasm or nucleus are often used for differentiating benign and malignant in particularly thyroid cases but sufficient number of studies do not exist investigating their contribution to differential diagnosis of follicular lesions.

In this study, according to the results Gal-3, HBME-1 and CK19 markers showed more widespread and intense qualified staining scores which are statistically significant ($p = 0.000$) in PTKFV cases than the other groups. Cases in FA group obtained statistically significant and relatively high staining scores compared with the patients in AN and NH groups using these markers in the study. CK19 created higher scores compared to other markers among the FA group although there is not statistically significant difference. No statistically significant difference found between the staining prevalence scores obtained in all three markers in AN and NH groups and only CK19 showed statistically significant intensity of staining in NH group comparing to AN group ($p=0.000$). When AN group analyzed within the group itself, Gal-3 and CK19 revealed statistically significant higher values of prevalence and intensity of staining. In NH group similar situation has been found in prevalence

of positive staining but when staining intensity analyzed among NH group CK19 showed statistically significant higher scores to Gal-3 and HBME-1 respectively and this situation was determined to be important.

In light of the results obtained in the study; it is concluded that Gal-3, HBME-1 and CK19 is triple panel can be used safely in follicular patterned thyroid lesions which is composed of particularly PTCFV cases because of all three markers demonstrated high staining extent and intensity scores.

Key words: Thyroid, follicular patterned lesions, immunohistochemistry



GİRİŞ

Tiroidin nodüler lezyonları en sık karşılaşılan tiroid patolojileridir. Günümüzde tiroid cerrahi rezeksiyon spesmenlerinde değerlendirme yöntemi genellikle rutin H&E kesitlerdir. Papiller tiroid karsinomu gibi papiller yapılanmanın belirgin olduğu, nükleer psödoinklüzyonlar, nükleer yarıklanma gibi karakteristik nükleer özellikler gösteren lezyonlarda tanısal açıdan zorluk genellikle görülmemektedir (1). Ancak tiroid papiller karsinomun folliküler türü gibi tiroid papiller karsinomun tipik özelliklerini yansıtmayan olgularda, hiperplastik nodüller ve folliküler adenom gibi folliküler lezyonlarda zaman zaman ayırıcı tanı güçlüğü çekilmektedir (2-4). Bu zorlukları aşmak için çeşitli immunohistokimyasal incelemeler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bazı antikörlerin tek başlarına ya da kombine paneller halinde kullanımı ile folliküler paterndeki lezyonlarda tanıya katkıları değerlendirilmektedir. Bu antikörler Galektin-3 (Gal-3), E-cadherin, fibronektin gibi hücre adhezyon molekülleri, tiroid transkripsiyon faktörü-1, kalsitonin, karsinoembriyonik antigen gibi reseptör sinyalizasyonu, p27 ve siklin-D1 gibi hücre siklus düzenleyicileri ve sitokeratin 19 (CK19) ve HBME-1 gibi sellüler yapı kategorilerinde değerlendirilebilir. Bu belirteçler hücrenin membran ve/veya sitoplazma ya da nükleus gibi farklı bölgelerinde yerleşim gösterebilirler (5).

Tiroid nodüllerinde ayırıcı tanı için kullanılan belirteçlerden biri olan Gal-3, 31 kd ağırlığında non-integrin galaktoz bağlayıcı lektinler ailesinin bir üyesidir ve CEA, IgE, laminin ve diğer müsinlere karşı affinitesi vardır (5). Nötrofiller, mast hücreleri ve langerhans hücreleri tarafından eksprese edilir ve hücre siklusu, apoptoz, adhezyon ve migrasyon gibi çok sayıda biyolojik ve patolojik süreçlerde yer alır. Gal-3 ekspresyonu onkojenik uyarılarla modüle edilebildiği için büyük hücreli lenfoma, kolorektal karsinom, meme karsinomu, hepatosellüler karsinom, beyin tümörleri, melanom ve tiroid karsinomu gibi çeşitli tümörlerde upregüle olduğu gösterilmiştir (6,7).

Diğer bir belirteç olan CK19 ise düşük molekül ağırlıklı bir keratin filamanına karşı olan antikördür. Normal tiroid follikül epitelinin genellikle CK19 ile negatif boyanma gösterdiği ancak sıkışmış parankim ve lenfositik tiroiditte fokal boyanmalar izlenebileceği bildirilmektedir (2).

HBME-1 mezotelioma hücrelerinin mikrovillilerindeki, normal trakea epitelini, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomlarında bulunan bilinmeyen bir antijeni tanıyan antikordur (8). HBME-1 ayrıca birçok araştırmacı tarafından tiroid nodüllerindeki malignenside yararlı bir belirteç olarak bildirilmiştir (9-17).

Literatürde tiroid lezyonları üzerine yapılan çalışmalar daha çok malign ve benign ayırımına katkı sağlamak amacı ile planlanmıştır. Yalnızca folliküler lezyonların ayırıcı tanısına yönelik literatürde çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda Gal-3, CK19 ve HBME-1 antikorlarını kullanarak bu belirteçlerin folliküler lezyonların ayırıcı tanısındaki rollerini değerlendirmeyi amaçladık.



EMBRYOLOJİ

İnsanlarda embriyolojik olarak ilk gelişen glanduler yapı tiroid bezidir. Tiroidin embriyolojik gelişimi fertilizasyondan yaklaşık 17-24. gün sonra başlar (18,19). Bu dönemde dil kökündeki endodermden bir divertikül halinde gelişmeye başlayan tiroid bezi, tüp halinde gelişim gösterip aşağı ve öne doğru inerken alt kısım kalınlaşır. Dil kökü ile bu kalınlaşan tiroid arasındaki bölüm körelir ve kaybolur. Bazen bu aradaki kısım duktus halinde (tiroglossal duktus) veya düzensiz bir tiroid dokusu şeklinde (piramidal lob) kalır (20-22). Divertikülün dil köküne açılan ağzına foramen çekum denir (19). Tüm bu oluşum esnasında ektopik tiroid dokusu (dil ve boyunda), tiroglossal kanal kisti veya servikal fistüller oluşabilir. Tiroglossal kanalın involusyonundan sonra lateral tiroid taslakları büyümeye devam ederek tiroid loblarını meydana getirir. Yedinci hafta sonunda ise tiroid bezi son şeklini alır (19,23).

Mikroskopik olarak incelendiğinde; primitif farens tabanında endodermal hücre proliferasyonu ile tiroid öncül hücreleri oluşur. Başlangıçta solid olan tiroid dokusunda follikül hücreleri 9. haftadan sonra kordlar ve plaklar oluşturmaya baslar. Onuncu haftada folliküler içerisinde küçük lümenler görülür. Folliküler hücrelerle döşeli iyi gelişmiş follikül yapılar ve lümende tiroglobülin pozitif koloidal materyal 14.haftadan itibaren ortaya çıkar (24,25).

Kolloid aktif foliküller ve bazofilik inaktif foliküller zayıf olmak kaydıyla bazofilik veya asidofilik olarak boyanırlar. Tiroglobulin glikoprotein yapısında olup, iyoda bağlı birçok aminoasit ve % 2-4 oranında karbonhidrat içerir. Bu sebeple tiroglobulin PAS ile koyu kırmızı boyanmaktadır (21,22,26).

Tirodin diğer hücreleri noral krest kökenli oldukları bilinen C hücreleridir. Dördüncü faringeal poşun ventral parçacıkları noral krestten gelen parçalarla ultimobrankial cismi oluşturur ve yukarıdan inen medial tiroidin lateral lobları ile birleşir. Bu yapı kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücrelerine farklılaşır.

Ultimobrankial cismin medial tiroid ile birleşmemesi nadir rastlanılan bir anomalidir. Sonuç olarak normalden fazla parafoliküler hücrelerden oluşan doku kalınlaşması oluşur ve oluşan bu yapı ileride neoplastik değişime uğrayabildiği de bazı araştırmacılar tarafından tespit edilmiştir (19,25).

ANATOMİ

Tiroid servikal 5 ile torakal 1 vertebra düzeyinde, boyun alt ön kısımda, krikoid kıkırdağın altında, larinks ve trakea önünde yerleşmiş bir bezdir. Normal bir tiroid bezi, arada bir isthmus ile birleşen iki yan lobdan oluşmuştur (*Şekil 1*) (27). İnsanların % 40'ında tiroglossal duktus epitelinin anormal çoğalması ve lümeni kapatması veya bir kalıntı olarak kalması ile hyoide doğru uzanan bir ara lob bulunabilir ki bu loba *lobus pyramidalis* adı verilmektedir (19,23).

Lobların arka iç yüzleri krikoid kıkırdağa birer ligament aracılığı ile tutunmuştur. Bu yüzler ayrıca larinks ve trakeanın yan kenarlarına gevşek bağ dokusu ile de tutunurlar. Lobların ön yüzleri m.sternohyoideus ve m.sternothyroideus'lar ile komşudur (27). Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir bir konumdadır (19).

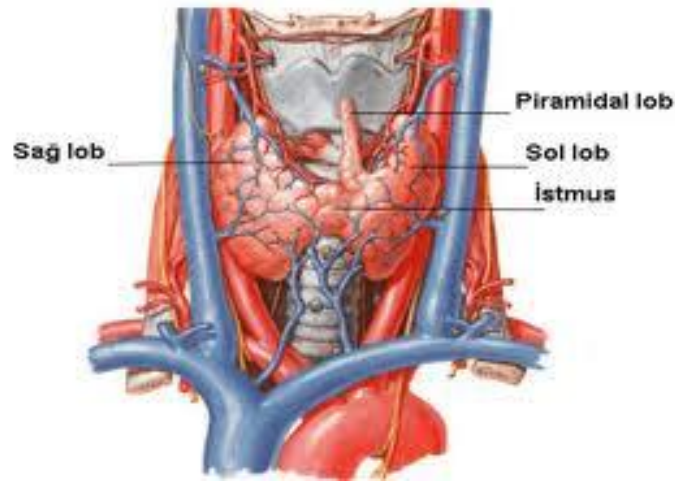
İnsanlarda 16 yaşına kadar yavaş büyüyerek ortalama 17-20 gr ağırlığına ulaşan tiroid dokusu yeni doğanlarda yaklaşık 1,5 gr ağırlığındadır. Vücudun kitlesi arttıkça tiroid bezinin büyüklüğü de artmaktadır. Boyutlar her bir lob için 4 x 1,5-2 x 2-4 cm, isthmus için ise 2 x 2x 0,2-0,6 cm arasında değişmektedir. Ancak bu ölçüler fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyodin alımına bağlı olarak değişiklik gösterir (19,25).

Tiroid, kapsüla fibroza denilen ince fibröz bir kapsülle çevrilidir. Bu kapsülden ayrılan septalar sayesinde tiroid parankimi düzensiz lobüllere bölünür. Gerçek bağ dokusundan oluşan bu kapsül, tiroidi örten boyun fasiası ile karıştırılmamalıdır (19).

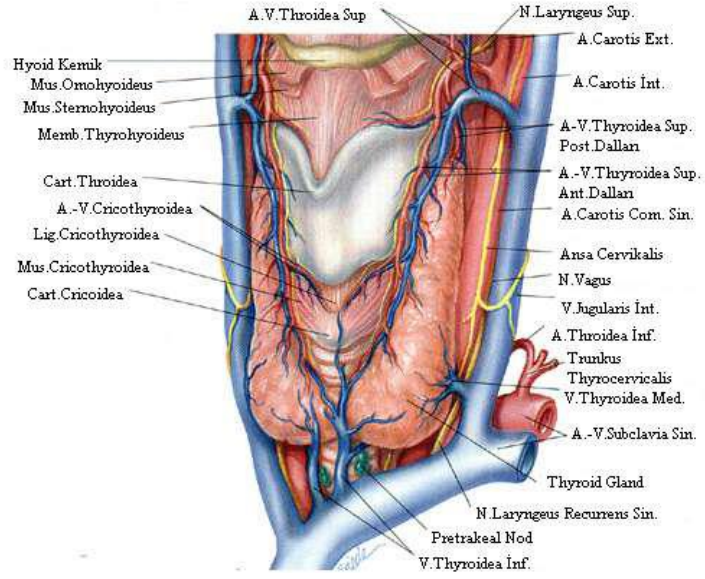
Tiroidin kan beslenmesi sağ ve sol superior tiroidal ile sağ ve sol inferior tiroidal arterlerden sağlanır. Tiroid zengin bir kapiller ağa sahiptir. Dakikada 5 ml/gr. kan alır. Arterlerin hepsi birbiri ile anostomoz yaparlar. Kapiller ağ gland içinden geçip kapsülde toplanır (25,27,28). Tiroidin venöz drenajı ise v.thyroidea superior, v.thyroidea medius ile v.jugularis internaya, v.thyroidea inferior ile v.brachiosephalikusa olur (23,25,27).

Lenfatik drenaj şu nodlardır:

- 1- perikapsuler,
- 2- internal juguler zincir,
- 3- pretrakeal, prelarengial lenf nodları (pretrakeal lenf bezi isthmusun yanında olup delphian nodu da denir),
- 4- rekurren larengial sinir zinciri,
- 5- retrofarengial ve retroozafagial nodlar (25,28).



Şekil1. Tiroid'in anatomisi



Şekil2. Tiroid'in anatomisi

HİSTOLOJİ

Tiroid histolojik olarak 3 bölümden oluşur;

1-Folikül hücreleri veya tirositler

2-C-hücreleri/Parafoliküler hücreler

3-Stroma

Folikül tiroidin en küçük temel birimidir. Folliküller, tek sıralı kuboid, kolumnar veya yassı epitelle döşeli ve ortalama boyutu 200 nm. çapa sahip olan birimler olup gevşek bir fibrokonnektif doku ile birbirinden ayrılmışlardır. Yetişkin bir erkekte ortalama 3 milyon follikül bulunur. Aktiviteye ve yaşa bağlı olarak follikül boyutu değişiklik gösterebilir. Normalde folliküllerin şekli yuvarlak/ovaldir. Hiperplastik ve neoplastik olgularda elonge, tubuler ve dallanan tarzda folliküller görülebilir. Follikül büyüklüğü bezin fonksiyonel durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte 50-500 mikron

arasında değişebilir. Hücrelerin biçimi genel olarak kübiktir ancak hiperaktif olduklarında silindirik, ilerlemiş aktivasyonda foldlar ve/veya mikropapiller yapılar şeklinde, inaktif olduklarında ise yassı hal alabilmektedirler. Epitel hücreleri çoğu zaman ışık mikroskobu ile görülemeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Nükleus sentrik ya da bazal membrana yakın yerleşimli büyük ve vezikülerdir. Bir ya da daha fazla nükleolus taşıyabilir. Sitoplazma ise soluk bazofilik ince granüler yapıdadır (23,25).

Folikül, lümenlerini dolduran kolloid hormon salgısını depolar (21,22). Morfolojik olarak epitelinin yapısı ve kolloidin boyanma özellikleri dokunun fonksiyonu hakkında bir fikir verir. Hücrelerin apikal kısımlarında kolloid kullanımına bağlı vakuolizasyon vardır ve bu durum *tarak dişi görünümü* olarak tanımlanır. Kolloid, inaktif bezde homojen dens eozinofilik, aktivasyonda tiroglobulinin kullanımına bağlı az (soluk eozinofilik) veya yoktur. Stres geçince involusyon olur, epitelin yüksekliği azalır, kolloid birikir ve follikül epitel hücreleri normal hacim ve yapıya dönerler ancak oluşmuş olan foldlar ve mikropapiller yapılar kalıcıdır ki bu da aktivasyonun tanımını kolaylaştırır (29).

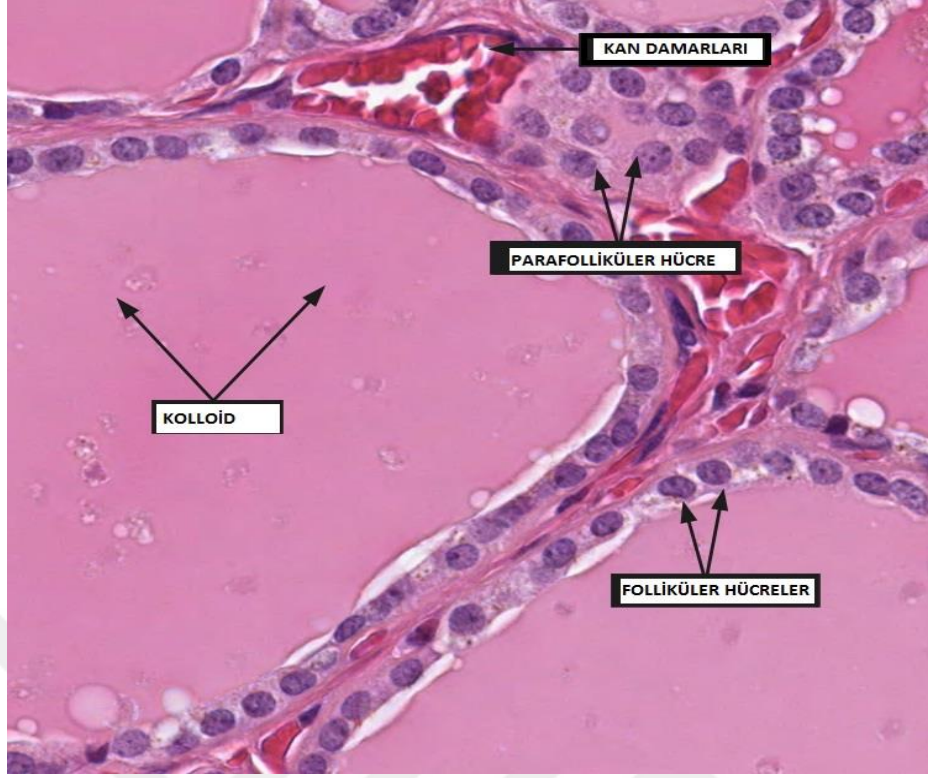
Aktif olarak sekresyon yapan bezlerde geniş bir follikül lümenine protrude olmuş küçük follikül grupları da görülebilir ki bunlara "Sanderson's polister" adı verilir (28,30). Bir çok patolojik durumda bir takım follikül hücreleri büyür, lümenle ilişkili, eozinofilik granüler sitoplazmalı, mitokondri ve oksidatif enzimlerden zengin hücreler oluşur. Bunlara Hurthle hücreleri (oksifilik hücreler, Askanazy's hücreleri) denir. Bunların işlevi tam olarak bilinmemektedir (28).

Folikül hücreleri düşük molekül ağırlıklı sitokeratin, EMA, vimentin ve hatta östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri ile pozitif boyanabilirler. Tiroglobülin, T₃ ve T₄, hem kolloid içinde hem de follikül hücre sitoplazmalarında tespit edilebilir (23,28,31).

Tirositler arasında C hücreleri/parafoliküler hücreler olarak da bilinen ve nöral krestten köken alan, hematoksilen eozin (HE) ile zor ayırt edilebilen ikinci bir hücresel komponent vardır. Bu hücreler follikül hücrelerinden soluk ve daha büyük sitoplazma ile, santralde yerleşmiş yuvarlak veya oval nükleolus içeren bir nüveye sahiptirler (Şekil 3). Bunları çoğu follikül lümeni ile ilişkisiz fakat bazal membran ile birlikte follikül duvarının periferinde, tek veya gruplar halinde bulunurlar. Hatta ilerleyen yaşlarda solid hücre grupları oluşturabilirler. Normalde her follikül çevresinde ortalama 4-5 parafoliküler hücre bulunur. Ultrastrüktürel olarak nörosekretuar granül içerirler ve kalsitonin salgırlar. Bu hücreler temel olarak lateral lobun santral bölgelerinde ve üst orta 1/3 posterolateral bölgesinde baskındırlar. Folliküler hücrelerin arasında yer alabileceği gibi interfolliküler stromaya da yerleşebilirler.

Nonmeduller tümörlerde, lenfositik tiroditlerde ve sekonder hiperplazilerde, C hücre hiperplazisi görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak kalsitonin, kromogranin, sinaptofizin, CEA ve düşük molekül ağırlıklı keratin ile immunreaktifdir (19,23,25,32).

Tiroid stromasında seyrek sayıda plazma hücresi ve az sayıda lenfosit bir arada bulunabilir. Tiroid lobları fibroz septalarla ayrılır ve mikroskopik varyasyonlar gözlenebilir. Folliküller arasında matur adiposit adaları olabilir (23,33). Tiroid epitel hücreleri bazen metaplazi gösterebilir. Kemik kıkırdak ve yağ dokusu bulunabilir. Bazen sitoplazmada tetrasiklin grubu ilaçlarla oluşan, melanine benzer bir pigment birikebilir. Nadir olmakla birlikte tirod bezi içerisinde paratiroid dokusu da bulunabilir (29).



Şekil3. Tiroidin histolojisi

FİZYOLOJİ

Tiroid bezi tiroksin ve triiodotironin gibi vücut metabolizma hızı üzerinde büyük etkisi olan iki önemli hormonu salgılar. Bunun haricinde kalsiyum metabolizması için gerekli kalsitonin hormonu da burada üretilir. Tiroid sekresyonunun tam olarak ortadan kalkması bazal metabolizma hızını normalin yüzde 40 kadar düşürür. Aşırı tiroid salgılanması ise bazal metabolizma hızını normalin yüzde 60-100'ü kadar artırabilir (32).

Tiroid bezinde folliküler hücreler tiroksin, parafolliküler hücreler ise kalsitonin hormonunu üretir ve salgırlar. Kan serumundaki tiroid hormon seviyesi organizmanın normal büyüme ve fonksiyonunda önemli role sahiptir ve bu hormonlar etkisini nükleustaki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler (25,34).

Tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olan tiroglobülin, tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgi aparatında devam eder, burada karbonhidratlanır. Apikal mikroveziküllerde paketlenir. Veziküler membran ile plazma membranı birleşip folliküler lümenine salınır. Lizozomal enzimle tiroglobülin sindirimi gerçekleşir (25).

Tiroglobülindeki tirozinler iyodize edilir. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin ortaya çıkar. İki diiyodotirozin birleşerek tetraiyodotirozin (T_4), monoiyodotirozin ile diiyodotirozin birleşerek triiyodotirozin (T_3) meydana gelir. İyodinizasyondan sonra tiroglobülin epitelden follikül lümenindeki kolloide boşalır. Kolloid damlacıkları epitelyum hücreindeki primer lizozomla birleşir, lizozomun proteolitik enzimi tiroglobülini sindirir. Serbest kalan T_3 , T_4 hücreden perifolliküler kapillerler ve lenfatiklere geçer. Esas aktif hormonlar serbest T_3 (fT_3) ve serbest T_4 (fT_4) dür (19,25,34).

Tiroidden salgılanan T_3 ve T_4 seviyeleri kanda azalınca hipotalamusun medial bazal kısmında üretilen TRH'ı (tirotropin relasing hormon), bu hormonda hipofizin anterior kısmından salgılanan TSH'ı (tiroid stimulan hormon) uyarır ve T_3 ve T_4 seviyesi yükselir. Yüksek T_3 ve T_4 seviyesi TRH ve TSH salınımını baskılar ki bu duruma da *negatif feedback* denir.

TSH tiroid follikül epitelinde bir reseptöre bağlanır. Reseptördeki değişikliklerle beraber G-protein stimüle olur. Aktive olmuş G-proteini ile beraber hücre içi cAMP seviyesi artar. cAMP, bağımlı proteinkinazların serbestleşmesini ve bu da tiroid hormonunun salınımını sağlar. Kandaki T_3 ve T_4 hormonları perifer organların hücrelerinin nükleusundaki spesifik reseptörlere bağlanır. Hormon reseptör kompleksi nükleusta tiroid bağımlı elementlerin sentezi ile ilgili genlerin transkripsiyonunu meydana getirir (35).

Tiroiden salgılanan hormonların %90 kadarı tiroksin, %10'u ise triiyodotironin'dir. Bununla beraber tiroksinin önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T₃'e çevrilir. Bu çevrilme işlemi fonksiyonel açıdan çok önemlidir. Her iki hormonun fonksiyonu kantitatif olarak aynı olmakla birlikte, etki hızları ve şiddetleri bakımından farklıdır. T₃, T₄ den yaklaşık dört kat daha güçlü etkiye sahiptir (23). Serbest T₃ ve T₄ yağda çözünür, hücre membranını difüzyonla geçerek hücre içine girerek spesifik reseptörüne bağlanır. Tiroid hormonları protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe yol açar. Özellikle sinir ve iskelet sisteminin gelişmesinde önemli etkileri vardır (33).

Tiroid hormon yapımı için ince bağırsaktan günlük 100-150 mikrogram iyotun absorbe edilmesi gerekir. Gıdalarla alınan bu iyot kan dolaşımına geçer ve 1/3 ü tiroidin follikül epiteli tarafından alınarak tiroglobulin ile birleştirilir. TSH'un sitümlasyonuna bağlı olarak absorbe edilen iyodun bir kısmı tiroid epiteli tarafından kan akımından alınır, geri kalanı böbreklerden atılır. Diyetle iyot bulunmazsa ancak 3 ay boyunca yeterli hormon rezervi mevcuttur. İyot enerji bağımlı yol ile tiroid içine alınır. Follikül epiteli içinde iyot peroksidaz ile okside edilir (19,25).

Tiroiden salgılanan diğer bir hormon kalsitonindir. Plazma kalsiyum seviyesi düştüğünde salgılanır. Kromozom 11'in kısa kolunda kodlu, 32 aminoasitli bir peptittir. Esas etkisi iskelet sistemi üzerinedir. C hücre hiperplazisi ve medüller tiroid karsinomlu hastalarda kan serum düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (25,32,36).

TİROİD HASTALIKLARI

A- NONNEOPLASTİK TİROİD LEZYONLARI (25,28,30,37)

I- Anomaliler

a- Agenezi

b-Heterotropi veya ektopi

*Lingual, sublingual tiroid

*Mediastinal ve diğer yerleşimli tiroid dokusu (larenks, trakea, over, vajina, sella tursika, aortik ark, kalp, perikard, özefagus, diyafragma, safra kesesi, retroperiton ve inguinal bölge)

*Boyun ve ya kas dokusu içinde tiroid dokusu

*Tiroglossal dukt kisti

c-Isthmus anomalileri (yokluk, ince/ kalın)

d-Piramidal lob anomalileri

e-Solid C hücre ve brankial ile faringeal kese artıkları

f-Lateral aberan tiroid

g-Damar, lenf, kas, sinir anomalileri

h-Tiroid inklüzyonları

*İntratiroidal paratiroid, timus veya tükrük bezi dokusu

*İntratiroidal epitelyal kistler

*Ultimobrankiyal kalıntılar

*İntratiroidal yağ, kas ve kıkırdak dokusu

*Tiroide pigment ve kristaller;demir, lipofuksin vs.

i-Metaplaziler

*Foliküler epitel metaplazisi

*Skvamöz metaplazi

*Oksifilik metaplazi

II-Tiroiditler

a-Nonotoimmun tiroiditler

- *Akut tirodit
- *Granülomatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi)
- *Multifokal granülomatöz tiroidit (Palpasyon tiroiditi)
- *invaziv fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)
- *Radyasyon ve ilaç uygulama tiroiditi
- *infeksiyöz granülomatöz tiroidit

b-Otoimmun Tiroiditler

- *Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
- *Otoimmün hipertiroidizm

III-Hiperplaziler

- a-Nodüler hiperplazi (Nodüler guatr)
- b-Diffüz hiperplazi (Graves hastalığı)
- c-Dishormonogenetik guatr
- d-Amiloid guatr

IV-Diğerleri

- a-Black tiroid
- b-Malakoplaki
- c-Histiositosiz X, vs.

B- NEOPLASTİK TİROİD LEZYONLARI

Günümüzde halen en çok Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması kullanılmakla birlikte bu başlıkta ülkemizde de yapılan çalışmalar sonucunda bir çok farklı ve güncel sınıflama mevcuttur.

WHO'nun 2004 yılında endokrin organlardaki tümörleri sınıflandırdığı araştırmaya göre Troidin neoplastik lezyonları başlıca *epitelyal* ve *nonepitelyal* olmak üzere iki gruba ayrılırlar ancak nonepitelyal tümörlere nadiren rastlanılır (38).

I- Epitelyal Tümörler (19,28,38)

a- Primer epitelyal tümörler

1-Benign epitelyal tümörler

- Folliküler adenom

2-Malign epitelyal tümörler

- Papiller karsinom
- Folliküler karsinom
- Hürthle hücreli karsinom
- Medüller karsinom
- Anaplastik karsinom
 - dev hücreli
 - iğsi hücreli (*spindle cell*)
 - epiteloid (*skuamöz*)
- Kötü diferansiye karsinomlar
 - insüler karsinom
 - kolumnar hücreli karsinom
 - mukoepidermoid karsinom
 - müsinöz karsinom

b- Sekonder (Metastazik) epitelyal tümörler

- 1-Malign melanom,
- 2-Meme karsinomu,
- 3-Renal hücreli karsinom,
- 4-Akciğer karsinomu

II- Nonepitelyal Tümörler

a- Primer nonepitelyal tümörler

1- Benign nonepitelyal tümörler

- Teratom
- Paraganglioma

2- Malign nonepitelyal tümörler

- Sarkomlar
- Lenfomalar
- Plasmositom
- Malign teratomlar

b- Sekonder (Metastazik) nonepitelyal tümörler

- 1-Sarkomlar,
- 2-Sistemik lenfomaya bağlı tiroidin tutulumu,
- 3-Multiple myelom

FOLLİKÜLER PATERNLİ TİROİD LEZYONLARI

Foliküler paternli tiroid lezyonları; folliküler adenomlar (FA), folliküler karsinomlar (FK), papillar karsinomların folliküler varyantları (PKFV) ve non-neplastik bile sayılmayan, adenomatöz nodül (AN), adenomatöz guatr olarak adlandırılan guatr nodüllerinin içerisinde yer aldığı toplam dört başlıklı bir grup lezyonu ifade eder (25).

1- FOLLİKÜLER ADENOM

Foliküler adenom genellikle ötiroid kişilerde sık rastlanan ve çoğunlukla soğuk, soliter nodül şeklinde görülen bir tiroid neoplazmadır. Orta yaş grubundaki kadınlarda erkeklerden 7 kat fazla tespit edilebilir (25,28). Folliküler adenom, adenomatoid nodül veya soliter adenomatöz olarak bilinen enkapsüle, benign bir kitleyi ifade eder ve uniform folliküler patern gösterir. Lezyon multiple nodül şeklinde olursa adenomatöz farklılık gösteren “multinodüler guatr/adenomatoid hiperplazi” tanısını koyulur. Adenom ve adenomatoid nodül ayrımı noktasında çalışan bazı araştırmacılar, enkapsülasyon, adenomdaki uniform patern ve adenomun veya adenom kapsülünün lezyon çevresindeki dokuya bası yapıp yapmadığını değerlendirerek ayırma gitmişlerdir (30).

Foliküler adenomun klinik özellikleri

Lezyonun yerleştiği tiroid lobunda ağrı ve nadiren basıya bağlı olarak şekillenebilen belirtiler mevcuttur. Oluşabilen büyük lezyonlarda trakeal kompresyon, hızlı büyüme gösteren lezyonlarda ise sıklıkla intralüminal hemorajiye bağlı ağrı belirlenebilir (25).

Büyük oranda (%27) anaploid hücre popülasyonu tespit edilen bazı lezyonların folliküler karsinom için bilinmeyen bir potansiyel taşıdıkları düşünülür. Elde edilen bu bulgu *karsinoma in situ*yu düşündürdüğü için önemlidir ancak bu lezyonlar genellikle agresif bir prognoz göstermezler (30).

Foliküler Adenomun Makroskopisi

Adenom lezyonları çoğu kez 1-3 cm çaplı, yuvarlak/oval şekilli, lastik kıvamında ve ince fibröz kapsüllü bir yapı olarak belirlenmekle birlikte Foliküler karsinomlarda belirlenen bu kapsülün daha kalın olması sebebi ile bu lezyonlardan ayrılabilir. Çoğu zaman beyaz, kirli beyaz renkte olan lezyon kesit yüzü homojen olmakla birlikte belirlenebilen renk, kolloid içeriğinin durumu ve hücre kompozisyonuna bağlı olarak değişebilir (39).

Foliküler Adenomun Mikroskopisi

Lezyonun orta çaplı damarlar ve düz kas demetlerinden oluşan ince bir fibröz kapsülü mevcut olmakla birlikte, belirlenen bu kapsül bazen kalın ve düzensiz olabilir ki kapsüldeki bu kalınlaşma çoğu zaman karsinom için ipucu olarak değerlendirilir. Belirgin sınırlı, ince fibröz bağ doku kapsülünün çevre parankime baskı yapması sonucu çevre dokularda atrofi meydana gelir (37).

Sellülarite ve sitolojik görünüm foliküler adenomlarda değişkenlik gösterebilir. Uniform, poligonal şekilli, normokromatik nükleuslu ve belli belirsiz nükleole sahip olarak belirlenen hücrelerin sınırları da oldukça belirgindir. Mitozun varlığı malignite yönlü şüpheyi artırmakla birlikte mitoz ya çok azdır veya çoğu zaman yoktur (37).

Skuamöz metaplazi ise nadir olarak görülebilmekle birlikte stromada ödem, hemoraji, trombozis, hyalinizasyon, kistik formasyon, miksoid değişiklikler, fibrozis, kalsifikasyon ve metaplastik ossifikasyon şeklinde bazı dejenerasyonlar tespit edilebilir (25,28,39).

Foliküler adenom mikroskopik açıdan 4 alt tipe ayrılabilmeyle birlikte tespit edilebilen bu alt tiplerin klinik açıdan önemi yoktur. Bu alt tipler;

- Normofolliküler (basit) tip,
- Mikrofolliküler (fetal) tip,
- Makrofolliküler (koloidal) tip,
- Trabeküler/solid (embriyonel) tip'dir (25).

Folliküler Adenom Varyantları

a- Bizar nükleuslu adenom

Nükleuslar düzensiz şekilli, çok büyük, hiperkromatik ve kümeler oluşturabilirler. Bu nükleuslar paraganglioma ve paratiroid adenomu gibi endokrin tümörlerin analogu gibidirler (25).

b- Hyalinize trabeküler tümör (adenom)

Trabeküler ve organoid gelişim paterni gösteren hücreler tarafından oluşturulan ve fibrovasküler stromada kapsüllü bir lezyondur. Oldukça belirgin hücre içi ve hücre dışı bir hyalinizasyon mevcut olup folliküler yapı ile kolloid azdır. Nadiren nükleer yarıklanma, psödoinklüzyon, perinükleer vakuol içeren nükleuslar yuvarlak- oval, elonge şekillidirler. Asidofilik, amfofilik veya berrak şekilli olan sitoplazma oldukça belirgindir. Çoğu zaman mitoz olmamakla birlikte elde edilen bu morfolojik bulguların papiller karsinomaya benzeyebildiği düşünülmektedir (28,31,38).

c- Atipik adenom

Folliküller düzensiz şekilli, lümenleri olmayan, paket yapmış solid topluluklar, diffüz veya tabakaya benzer hücresel kitleler şeklinde tespit edilir. Tiroisitler, polaritesi oldukça düzensiz çok iri çekirdekli olmaları ve belirgin nükleollü de olabilen nükleer atipi sebebi ile karsinomu andırırlar. Kapsüllü olan lezyonlarda kapsül invazyonunun

olmadığı mutlaka belirlenmelidir. Bazı lezyonlarda nekroz, yüksek mitotik aktivite ve artmış sellülarite de tespit edilebilir (25,30,40).

d- Papiller hiperplazili adenom

Kalın kapsüllü olan lezyon, çoğunlukla kistik yapıda ve lümene uzanan papiller yapılara sahip olup santral fibrovasküler stroması genellikle mevcut değildir. Yuvarlak, normo veya hiperkromatik nükleuslar, kolumnar veya küboidal bazale lokalizedir (25,40).

e- Adenolipoma ve Adenokondroma

Neoplastik follikül yapılar arasında olgun adiposit adalarının izlendiği, oldukça seyrek tespit edilen lezyonlardır. Mezenşimal ve epitelyal komponentler içeren miks tümörlerdir.

Adenolipomanın analogu olan adenokondromalar miks bir tümör olup stromal yapılarını matür kıkırdak doku oluşturur (25).

f- Toksik adenom

Orta büyüklükte, kapsüllü folliküller belirlenir. Epitel tek katlı ve alçak silindiriktir. Sıcak adenom şeklinde olan bu lezyonlara *hiperfonksiyone adenom* veya *Plummer adenom* adı da verilmektedir. Klinik olarak tiroid hiperfonksiyon bulguları gösterir (25,40).

g- Hurthle hücreli (onkositik) adenom

Kolloidden fakir, mat görünümlü ve sütlü kahve renkli karakteristik bir makroskopi gösteren lezyonlardır. Kapsülü incedir. Lezyonun sitoplazması ya tamamen ya da geniş bir ölçüde asidofilik yapıdadır. Bazıları belirgin nükleollü, çok iri ve pleomorfik nükleusludur (37,40).

h- Berrak hücreli folliküler adenom

Folliküller hemen hemen eşit boyutlarda olup, epiteli geniş sitoplazmalı ve berraktır. Bu lezyonlarda da kapsül görülmektedir. Lezyonun medüller karsinom, metastatik renal hücreli karsinomdan ve paratiroid neoplazmlarından mutlak ayrımı yapılmalıdır (37,40).

İmmunohistokimya

Tanı için nadiren immunohistokimyasal incelemeler gerekebilir. Tanı konamayan vakalarda tiroglobülin, TTF-1 ve bazı farklı sitokeratinler kullanılabilir (37).

Ayırıcı tanı

Tespit edilen lezyonların folliküler adenom, trabeküler neoplazm, nodüler hiperplazi, minimal invaziv folliküler karsinom, papiller karsinomun folliküler varyantı ve metastatik karsinomlardan ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekmektedir (37).

Sitolojik bulgular

Çoğu kez trabeküler veya mikrofolliküler paternli olup nükleol belirgin değildir. Nükleuslar yuvarlak, oval, granüler kromatinli ve uniform, sitoplazma ise genellikle dar ve soluktur. Foliküler adenomun sitolojik materyali sellüler, kolloidden fakirdir ve sitolojik olarak foliküler adenomu iyi diferansiye foliküler karsinomdan ayırmak mümkün olamamaktadır (41,42).

2- FOLİKÜLER KARSİNOM

Foliküler karsinom, invaziv özellikte, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen, folikül hücresi tipinde diferansiye olan tiroid lezyonlarıdır. Kapsül ve vasküler invazyonları ile karakterizedir ve tirosit tipindeki hücrelerin yaptığı folikül formasyonlarından oluşur (37,38).

Onkositik varyantına ileri yaşlarda rastlanmakla birlikte klasik tip olarak 5. dekatta daha sık belirlenmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla sıkça rastlanır. Foliküler karsinomlar toplam tiroid karsinomlarının %10-15'ini oluşturur ve papiller tiroid karsinomlarından sonra ikinci sırada görülür. Prognozu ise papiller karsinomdan oldukça kötüdür (19,30,38,43).

Genel risk faktörleri arasında iyodin defekti, kadın cinsiyeti, ileri yaşta ortaya çıkışı ve radyasyon maruziyeti gibi faktörler bulunmaktadır. Genellikle asemptomatik intratiroidal bir kitle şeklinde karşılaşılar. Nadiren disfaji ve dispneye, sıkça ipsilateral lenfadenopatiye neden olur. Çoğunlukla okült olarak nitelendirilebilecek bir neoplazidir ve lezyonun boyutları 1 cm'i geçmez. Kapsül invazyonunu ortaya çıkartmak için çok sayıda kesit almak gerekir ve belirlenen kapsül invazyonu, ince iğne aspirasyon biyopsisinin yol açtığı kapsül rüptüründen mutlaka ayrılmalıdır. Ayrıca kapsülü, foliküler adenoma kapsülüne göre daha kalın ve düzensiz olma eğilimindedir (28).

Foliküler karsinom USG de solid veya kistik kitle şeklindedir. Sintigrafi kitle ve lenf bezi tutulumunun tanımlanmasında oldukça faydalıdır. Vakaların önemli bir kısmında (%20) uzak metastaz rapor edilmiştir. Hematojen yayılım ile yaygın kemik, akciğer, beyin ve karaciğer metastazları yapabilir (37,38).

WHO klasifikasyonuna göre 2 sub tipi vardır (14,38).

I-) Minimal invaziv (kapsüle) tip

Kapsüllü foliküler karsinom tanısı alan vakalar;

-sadece minimal kapsül invazyonu olanlar,

Sadece minimal kapsül invazyonu olanların, nüks riski de minimaldir.

-minimal kapsül+vasküler invazyonlu olanlar,

Sadece minimal vasküler invazyonu olan tümörlerde de nüks ve metastaz riski düşük orandadır.

-yaygın vasküler invazyonlu olanlar,

Vasküler invazyon yaygın olup damar boyutları değişken ise bu tip makroskopik kapsüllü, angioinvaziv folliküler karsinom olarak adlandırılırlar ve metastaz riskleri yüksektir

Vasküler invazyon kuşkusu varsa CD31, CD34 gibi immünohistokimyasal belirteçler kullanılır. Lezyonlar makroskopik olarak ise; genellikle 1-2 cm boyutunda, iyi sınırlı, kapsüllü, kesit yüzü soluk kahve-pembe renkli ve kesitte dışarı taşan bir nodül şeklinde belirlenir.

Mikroskopik olarak mikrofoliküler ve trabeküler patern hakimdir ve foliküler adenoma benzer ancak normal foliküllere göre kolloid miktarı azdır. Kapsülü kalın ve düzensizdir. Oldukça belirgin pleomorfizm, nekroz, mitoz bulunabilir (19,38).

II-) Geniş invaziv tip

Bunlar invaziv özellikte ve bilateralite gösteren tümörlerdir. İnvazyon mikroskopik ve makroskopik olarak görülebilir. Mikroskopik olarak minimal invaziv foliküler karsinoma benzer ve ayırıcı tanıda az diferansiye tip mutlaka dikkate alınmalıdır (25,38).

Foliküler karsinomların yarısından fazlası CK19 ile diffüz ve güçlü boyandığından CK19 immünreaktivitesi lezyonun papiller karsinomdan ayrımında faydalı değildir. Ayrıca bu tümörler tiroglobülin, TTF-1 ve CK7 ile de immünreaktiftir (44). Foliküler karsinomlarda bazen noduler guatrılar gibi fokal immünreaktivite de görülmektedir (45). Bazı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda Gal-3'ün foliküler karsinom vakalarında diffüz, foliküler adenomlarda ise daha az boyandığı belirlenmiştir (41). Bu belirteçlerin haricinde HBME-1, CD15 ve CD44v6 da tanıda kullanılmaktadır (37).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerini cerrahi müdahale öncesi incelenmede kolay ve etkili bir yöntem olmakla birlikte, minimal invaziv foliküler karsinomda tüm tümör kapsülünün, kapsül invazyonun ve vasküler invazyonun görülmesi gerektiğinden bu yöntem folliküler adenom ile folliküler karsinom arasındaki ayırıcı tanıda kullanılamaz (14). Fakat ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu yapılan incelemede alınan materyalin hipersellüler olması, mikrofoliküler ve trabeküler yapının belirlenmesi, uniform, iri, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu tiroisitlerin tespit ve genellikle kolloidin az ya da hiç olmaması nedeni ile foliküler karsinomdan şüphelenilmesi gerekmektedir (37). Ayrıca foliküler karsinomun en önemli moleküler özellikleri arasında, anöploidi, yüksek oranda RAS nokta mutasyonları ve translokasyonlar sonucu oluşan PAX8-PPAR gamma gen rearranjmanları gibi noktalar da bulunmaktadır (38).

Foliküler karsinomun varyantları;

a- Onkositik varyant

En az %75'i onkositik hücrelerden oluşması gereken, bu varyant, *Hurtle/oksifil hücreli varyant* olarak da isimlendirilir (37,38).

b- Berrak hücreli varyant

Hücrelerin sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondri bulunması sebebi ile bu hücreler berraklaşır. Metastatik böbrek hücreli karsinomları, paratiroid adenomu ve karsinom metastazlarının ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekmektedir (38). Ayrıca foliküler adenom ve sellüler adenomatoid nodül, minimal invaziv veya düşük seviyeli foliküler karsinom, papiller karsinomun foliküler varyantı ve medüller ve foliküler karsinomun onkositik varyantı ile ayırıcı tanısının yapılması da gerekebilir (37).

Prognozu kötü kılan faktörler arasında fazla metastaz riski, büyük tümör boyutu, 50 yaş üstünde daha sık görülmesi, yaygın vasküler invazyon, kapsül dışı yayılım ve diferansiye tümör alanları gibi faktörler sayılabilir (30). Minimal invaziv foliküler karsinomda yaşam süresi %95 gibi bir oranda 20 yıl civarında iken yaygın invaziv foliküler karsinomda 10 yıllık yaşam süresi %30 civarındadır. Vakaların tedavisinde lobektomi, tirodektomi ve radyoaktif iyot tedavisi kullanılmaktadır (37).

3-PAPİLLER TİROİD KARSİNOMLARININ FOLİKÜLER VARYANTLARI (PTKFV)

Foliküler varyant, papiller karsinomun en yaygın subtipi olarak değerlendirilir. Tam veya kısmen kapsüllü ya da multinodüler yapıda olabilir. Foliküler yapılar papiller karsinomun nükleer özelliklerini gösterirler. Geniş folikül yapıları mevcut olan, mikroskopik olarak “nodüler hiperplaziye” çok büyük oranda benzerlik gösterdiği bazı araştırmacılar tarafından belirtilen ve *makrofoliküler varyant* adı verilen ayrı bir varyantın varlığından da bahsedilmektedir (28). Bunun yanısıra özellikle çocuklarda fibrohyalen bandlarla ayrılmış solid yuvalanmalar mevcut ise lezyon *solid varyant* olarak isimlendirilir. Ayrıca multinodüler (diffüz), enkapsüle varyantlar da vardır. Foliküllerin lümenlerindeki kolloid, homojen eozinofilik özelliktedir (25,28,46).

Klasik papiller karsinom ile foliküler varyant alanlarının bir arada tespit edildiği lezyonlara mikst papiller ve foliküler hücreli karsinom denilmektedir. Bu lezyonlar papiller karsinomlardan daha agresif seyirlidirler ve bazı araştırmacılar tarafından akciğer metastazının bu tür lezyonlara bağlı olarak daha sık meydana geldiği bildirilmektedir (47). Papiller karsinomun foliküler varyantından foliküler adenomun ayırımında en etkili kombinasyon HBME-1, Gal-3, CK19'un pozitifliği olduğu da bildirilmiştir (48).

4- ADENOMATÖZ NODÜL (ADENOMATÖZ GUATR, NODÜLER HİPERPLAZİ, NODÜLER GUATR)

İyot eksikliğine bağlı olarak tekrarlayan veya devamlılık gösteren bir hiperplazidir. Hastalıkta kadın/erkek oranı 8/1 olarak bildirilmektedir (28). Genel olarak toplumun %2-4'ünde nodüler guatr klinik olarak vardır. Ancak vakaların %40-50'sinde mikroskopik nodüller mevcuttur. Multinodüler olarak gelişen vakalarda hiperfonksiyon bulguları olabilir ancak hastaların çoğu klinik olarak ötiroiddir (30). Dominant bir nodül tespit edilmeyen, nodülleri yumuşak olan, aile bireylerinde benzer öyküsü olmayan ve radyasyon öyküsü bulunmayan hastalarda kanser riski %1 civarındadır (19).

Klinik özellikleri

Nodül içine kanama olduğunda ağrı meydana gelebilir ve bazen multinodüler gland varlığı trakeal obstrüksiyona sebep olabilir. Klinik olarak tek dominant nodül neoplazi ve substernal lokalizasyonda olduklarında superior mediastinal tümör tanısı ile karışıklığa neden olabilir. Tiroid nodülü olan hastaların düşük veya yüksek riskli kanser gruplarına girip girmediği bazı faktörler tarafından belirlenebilir (*Tablo 1*) (19,25).

Makroskopi

Tiroid genel olarak büyümüştür ve bir lobu diğerinden iridir. Kapsülü intaktır. Kesit yüzünde komplet veya inkomplet olarak kapsülle çevrili, hemoraji, santral skar, fibröz psödokapsülasyon, kalsifikasyon, kistik değişiklikler, metaplastik kemik formasyonu gösterebilen nodüller görülür (25).

Mikroskopi

İleri aşamalarda foliküllerin içi kolloidle dolarak genişler. Nodüllerin bazıları yassılaştırmış epitelle döşeli iken bazıları sellüler ve hiperplastik yapıdadır. Bununla birlikte hurthle hücreleri içeren nodül yapıları da görülebilir. Bazen papiller yapılanmalar görülebildiğinden papiller karsinom ile ayırıcı tanısının ortaya konması gerekir. Tipik çekirdek özellikleri papiller karsinomdaki ayırıcı tanıya yardımcı olur. Foliküllerin rüptüre olması sonucu kolloidde histiosit ve yabancı cisim tipi dev hücrelerin görüldüğü granülomatöz reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgularda osseöz metaplazi de görülebilir (25,28).

WHO 2004 Tiroid Tümör Sınıflamasındaki Bazı Yeni Tanımlamalar

I- Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör

Yapılan yeterli örneklemeleme rağmen vasküler invazyonu olmayan, gerçek kapsül invazyonu kuşkulu olan ve malignite potansiyeli düşük foliküler tümörler.

II- Malignite potansiyeli belirsiz, iyi diferansiye tümör

Nükleer ve strüktürel özellikler açısından Foliküler-papiller karsinom tipini ortak içeren, noninvaziv mikst özellikteki tümörler.

III- İyİ diferansiye tiroid karsinom

Nükleer ve strüktürel özellikler açısından foliküler-papiller karsinom tipini ortak içeren, kesin ayrımı yapılamayan, invaziv karsinom (38,49).

TİROİD LEZYONLARINDA SIK KULLANILAN İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Canlılardaki gelişme ve büyüme ile birlikte hücrelerin bölünmesi, çoğalması ve diferansiyasyon fonksiyonlarına bağlı olarak yaşamı sonlanan hücrelerin yerine yeni hücrelerin oluşumu ve hasar gören dokuların onarımı gerçekleşir. Normal şartlarda yaşamı sonlanan hücrelerin yerine yeni hücrelerin oluşması ve değişik hastalıklar sonucu ölen hücrelerin yerinin doldurması rejenerasyon başlığı altında ele alınır. Bu noktada temel rol hücre bölünmesi tarafından üstlenilir (50).

Hücre proliferasyonun temel göstergeleri şunlardır

- Mitoz
- Flow sitometrik S faz tespiti
- Timidin labeling indeks ölçümü
- Bromodeoksiüridin
- Nükleer morfometri
- AgNOR sayımı ve
- ki67 ve PCNA gibi DNA replikasyonu ile ilgili nükleer belirteçlerin tespiti (51,52).

Diğer birçok tümöral yapının değerlendirilmesinde olduğu gibi tiroid tümörlerinin değerlendirilmesinde de çok çeşitli immünohistokimyasal belirteçler

kullanılmaktadır. İlk olarak tiroglobulinin bu amaçla sıkça kullanımının ardından günümüzde birçok farklı belirteç kullanılmakta ve yeni belirteçlerin araştırılması yapılmaktadır.

Tiroid lezyonları çoğu zaman epitel hücrelerinden köken aldığından keratin grubu primer antikorları arasında yer alan CK7, CK20, CK19, HMWK (yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin), tiroid epitelini belirleyen tiroglobülin, tiroid epiteli ile alveol epitelini belirleyen TTF-1 belirteçleri bu amaçla en sık kullanılan belirleyicilerdir. Bunların yanı sıra S100 protein, EMA (epitelyal membran antijen), CEA (karsinoembriyonik antijen), CA-125, HER2/neu, HBME-1, Gal-3, CD15 (Leu-M1), Leu-7 (CD57), alfa-1 antikomotripsin, ICAM-1, insülin-like growth faktör-1, midkine, promyelositik lösemi proteini, seruloplazmin, östrojen reseptörleri, proliferasyon belirteçlerinden ki-67, p53, e-kaderin, onkojen ürünlerinden p21, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27, bcl-2, kalsitonin ve kromogranin belirteçleri da tiroid lezyonları için kullanılmış ve günümüzde hala çalışmalara konu olmaktadır (40).

Günümüzde tiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan ve foliküler hücre belirteçleri ile C hücre belirteçleri diye ikiye ayrılan immünohistokimyasal belirteçler *Tablo 2'de* kısaca özetlenmiştir (53).

1-) Foliküler hücre belirteçleri

- Tiroglobülin, T3, T4, TTF-1
- Intermediate filamentler (CK8, CK18, CK7, CK19, CK1/5/11/14, CK5/6, CK17, CK13, CK20, CK14, CK4)
- HBME-1 ve Gal-3
- CD15, CD57, CA15-3, CA19-9, CA125, MUC1
- Onkogen ve tümör supressör genler (p53, ret, PPAR* gamma)
- Diğer belirteçler (östrojen ve progesteron reseptör, S100, p63)

2-) C hücre belirteçleri

- Kalsitonin
- CEA
- Nöroendokrin belirteçler (NSE, kromogranin A ve B, sinaptofizin, sekretogranin II)
- bcl-2
- peroxisome proliferasyon aktivatör reseptör

Tablo 2: Tiroid lezyonlarında kullanılan immünohistokimyasal belirteçler

Tiroglobulin

Büyük bir glikoprotein olan tiroglobulinin İki ayrı subüniti vardır ve bu subünitler iyodinizasyon ve hormonogenesizde önemli rol alırlar. Tiroglobulin normal tiroid dokusundaki folikül hücrelerinin sitoplazmalarında ve folikül lümenindeki kolloidde bulunur (54). Bunun yanısıra atrofik veya hiperplastik hücreler, foliküler adenom, hyalinize trabeküler tümörlerde boyanma özelliği gösterirler. Tiroid karsinomlarında diferansiyasyonun derecesine bağlı olarak farklı boyanma mevcuttur. Az diferansiye karsinomlar iyi diferansiye olanlardan çoğu zaman daha az boyanırlar. Tiroglobulin foliküler ve papiller karsinomlarda %95 oranında immünreaktiftir (53). Özellikle tiroid epitelini belirleyen bu antikor, tiroid karsinomunun metastazı ile az diferansiye tiroid karsinomunun tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır (40,55).

TTF-1

Bu belirteç homeodomain bağlayan bir transkripsiyon proteindir. Tiroid dokusu, diensephalon ve akciğer epitelinde bulunur. Bu belirteç tıpkı tiroglobülin gibi tiroid tümörlerinin oldukça önemli bir göstergesidir (53,55). Foliküler ve medüller tiroid karsinomunu, folikül epitelini, akciğer adenokarsinomu ve küçük hücreli akciğer karsinomunu belirlemek üzere sıklıkla kullanılmaktadır. Tiroidin normal veya hiperplastik folikül hücrelerinde çok güçlü nükleer boyanma oluşturur. Bahsi geçen bu hiperplastik dokuların ayırımında tiroglobülin ve tiroperoksidazdan daha güvenilir olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (40,56). Yapılan bir çalışmada foliküler karsinom ve insuler karsinomda %100, papiller karsinomda %96, medüller karsinomda %90 ve Hurthle hücreli karsinomda %20 immünreaktif olduğu, anaplastik karsinomda ise negatif sonuçlar verdiği tespit edilmiştir. Anaplastik karsinomlarda tiroglobülin ve TTF-1 belirteçlerinin her ikisi birden negatif, medüller karsinomlarda ise TTF-1 pozitif, tiroglobülin negatif özellikler göstermektedir (53,57).

CK19

Tiroid tümörlerindeki tümör tanısını ve hücre tipini belirlemede hücre iskeleti proteinleri önemli belirleyicilerdir. Epitel hücrelerini tanımlamada ise intermediate filament grubunda yer alan sitokeratinler oldukça önemlidir. Intermediate filament proteinleri neoplastik epitelde ekspresyon edilirler. Bu gruptaki CK19 düşük molekül ağırlıklı sitokeratindir ve hem normal epitel hem de tümörlerde bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda benign foliküler lezyonlar ve dejenerasyon alanlarında CK19 ile fokal reaktivite bildirilmiştir (41,44,58,59). CK19 tümöral olmayan tiroid folikül epitelini boyarken foliküler ve papiller tiroid karsinomlarını da doğal olarak boyar. Papiller karsinomun epitelial hücrelerinin sitoplazma ve zarı çok daha kuvvetli boyanır (40). Bu nedenlerle CK19 ekspresyonu papiller karsinomun foliküler varyantı ile foliküler adenom ve nodüler hiperplazileri ayırt etmede kullanılmaktadır (45).

Tiroid karsinomlarında CK1, CK4, CK6 ve CK20 (yüksek molekül ağırlıklı olan bu CK'ler, skuamöz epitel belirleyiciler) ile boyanma izlenmezken, CK7, CK8, CK18, CK19 (düşük molekül ağırlıklı olan bu CK'ler basit veya glandüler epitelde bulunurlar) ile bütün papiller ve foliküler karsinomlarda diffüz ve güçlü boyanma meydana gelir. Az diferansiye karsinom ile anaplastik karsinom arasındaki ekspresyon seviyeleri de farklılık gösterir. Ayrıca CK 10/13 anaplastik karsinomlarda ve CK7 de medüller karsinomlarda (%100) pozitif olarak bildirilmiştir (45,53). Tiroid tümörlerinde CK7 (+)/CK20 (-) dir. Tiroglobülin, TTF-1, CK7 ve CK20'den oluşan panelin, metastatik tümörlerin tiroid orijinli olduğunu saptamada oldukça faydalı olabileceği de araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (55).

HBME-1

Folikül epitelinden kaynaklanan malign tiroid tümörler için en spesifik (% 96) belirteç olarak kabul edilen HBME-1 (HBME-1: MesotheliomaAb) mezotelyal bir belirleyicidir. HBME-1/CK 19'un koekspresyonu %100 oranında bir spesiflik göstermektedir (60,61). Ancak HBME-1 sadece papiller karsinomlarda değil foliküler karsinomlar ve onkositik tümörlerde de immünreaktivite göstermektedir (15,62). Papiller karsinomlarda sitoplazma zarında yaygın bir şekilde çizgisel ve saçaklı boyanma

(belirgin membranöz ya da lüminal boyanma) görülmekte ve bu olgularda her zaman güvenilir sonuç vermektedir (15). Foliküler karsinomlarda da (minimal invazyonlu) benzer şekilde ancak yer yer boyanma özelliği gösterir (40). HBME-1 ile noduler guatr, hiperplastik lezyonlar ve foliküler adenom gibi benign lezyonlarda da fokal immünreaktivite tespit edilmektedir. Bu belirteç tanısı zor papiller karsinomların papiller hiperplazilerden ayırımında oldukça faydalıdır. Medüller ve indiferansiye karsinomlarda ise çoğu zaman negatif özellik gösterir (53,63).

HBME-1/Gal-3/CK19 veya HBME-1/CITED-1/Gal-3 kombinasyonları foliküler adenomun, papiller karsinomun foliküler varyantından ayırımında kullanılan en etkili kombinasyonlar olarak bildirilmektedir (48).

Gal-3

Aminoasitlerden oluşmuştur ve lektin bağlayıcı beta galaktozidaz grubuna dahildir. Sitoplazmada baskın şekilde olmakla birlikte, nükleusda, epitel hücreleri ile immun hücrelerin yüzeylerinde de bulunur (13,54).

Tiroid stroması, fibroblastlar, düz kas ile endotel hücreleri, makrofajlar, histiositler ile polimorf nükleer lökositlerde de Gal-3 ekspresyonu görülmektedir. Bazen folikül hücrelerinde nonspesifik kronik inflamasyonlarda, lenfositik ve Hashimoto tiroiditi ile onkositik değişikliklerde boyanma izlenebilmektedir (64).

Gal-3, hücre büyümesi ve tamiri, inflamasyon, apoptozis, neoplastik transformasyon ve metastazın da dahil olduğu biyolojik ve patolojik durumlarla önemli ölçüde ilişkilidir (62). Yapılan bazı araştırmalarda tiroid dokusundaki Gal-3 ekspresyonu bir malignite özelliği olarak tespit edilmiştir ve papiller karsinomlarda Gal-3'ün dikkat çekici şekilde ekspresyonu tespit edilmiştir (41,54).

Gal-3, embriyogenezin bazı aşamaları ile tümör progresyonunda, özellikle de kolorektal karsinomlarda bir adezyon molekülü olarak davranmaktadır. daha önce foliküler adenom tanısı alan ve daha sonra minimal invaziv foliküler karsinom ve foliküler adenomun histopatolojik değerlendirmesinde tabi tutulan bir vakada güçlü Gal-3 reaktivitesi belirlenmiş, bunun üzerine yapılan yeni kesitlerde ise vasküler invazyon görülmüştür. Bu nedenle Gal-3'ün sitoplazmik boyanması her zaman önemli bir uyarıcı olmalı ve malignite açısından çok sayıda örnekleme yapılmalıdır (14,41,54). Bununla birlikte normal tiroid dokusu, hiperplastik guatr ve foliküler adenomlarda Gal-3 boyanması izlenmemektedir (28).

Meme, gastrointestinal sistem, akciğer, over, kolon, tükrük bezi, melanom, nonhodgkin lenfomalarda dolaşımdaki Gal-3 seviyesinde artışlar tespit edilmiş olup bu seviye metastatik tümörlerde daha da yüksektir olduğu belirlenmiştir. Gal-3 ve HBME-1 kombinasyonu ile yapılan incelemelerde sensitivitenin %99'a yükseldiği de farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (41,53,62,65).

P53

Bir fosfoprotein olup 17. kromozomun kısa koluna lokalizedir. DNA sentezi ve tamiri ile programlanmış hücre ölümünde düzenleyici bir role üstlenir (66). Birçok farklı insan tümöründe p53 alel kaybı vardır. Kolon, akciğer, meme, karaciğer, prostat, safra kesesi, endometrium, özefagus, lösemi, ve diğer bazı kanserler ile ilişkisi ortaya konmuştur (67). Özellikle özefagus karsinomları, gastrik lenfomalar, over karsinomları ve meme kanserlerinde prognozun kötülüğüne işaret eder. Tiroid karsinomlarındaki yeri ise tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı araştırmacılar etkisini indifferansiye karsinomlar ile sınırlı tutmakta ve bunun tümör progresyonu ile de ilgili olduğu öne sürmektedirler (66,67). Benzer şekilde bazı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada p53 mutasyonları anaplastik karsinomlarda %42'ye varan oranlarda tespit edilmiş ancak differansiye karsinomlarda ender olarak görüldüğü bildirilmiştir (19).

Ki67

Yalnızca nükleer antijenle reaksiyona giren monoklonal bir antikordur. Tümör dokusundaki varlığının immünohistokimyasal olarak ortaya konması ve miktarının çok fazla olduğunun tespiti tümörün proliferasyon aktivitesinin ölçümü hakkında önemli fikirler verir (68). Başlıca lenfoma ve meme karsinomlarında değerlendirilen önemli bir belirteçtir. Tiroid tümörlerinde ise pozitif bir davranış göstermektedir (69).

CEA (karsinoembriyjenik antijen)

Kalsitonin, mRNA'daki insitu hibridizasyonu göstermektedir. Medüller karsinomlarda sıkça pozitif olup nonmedüller tiroid karsinomlarında genellikle etkili değildir (53,54). Medüller karsinomlarda vakaların %95'inden fazlasında pozitif boyanmaktadır ve bu vakalarda serotoninin %70 immünreaktif olduğu, nöroendokrin belirteçlerin %95 ve bcl-2'nin %79 pozitif olabildiği bildirilmiştir (53).

RET / PTC

10 q kromozomunun ret geninde bulunur ve bütün intrasellüler tiroid kinaz domainde mevcuttur. Bu gen mutasyonunun papiller tiroid karsinomlarının patogeneğinde oldukça büyük önemi vardır (15,54,70).

PPAR gama (peroksidaz proliferatif aktivatör reseptör)

Sarkom, lösemi, tiroid tümör onkojenlerinde rol oynamaktadır. Tümör genезisi ve metastazlarını belirlemede kullanılır (62).

CITED-1

Glutamik asit ve aspartik asit ailesinin nükleer bir proteindir. Bu proteinin nükleer transkripsiyonunda koregülatör olduğu düşünülmektedir. Hem nükleer hem de sitoplazmik olarak eksprese edilir ve meme epitelyal hücreleri, melanositler ile

testiküler germ hücrelerinde bulunur. Gal-3, CK19, CITED-1 panelinin karsinomlarda diffüz ekprese edildiği araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (13,61).

Fibronektin-1

Fibroblastlar tarafından üretilen ekstrasellüler bir matriks proteindir ve transformasyona uğramış tiroid follikül hücreleri tarafından da üretilir. Gal-3, FN-1, HBME-1 paneli ile folikül hücrelerinden gelişen tiroid tümörlerinin tanısında oldukça faydalıdır (13).

Pankeratin

Lenfositik tiroiditler ile ilgili olan bir çok önemli çalışmada kullanılmıştır. Rejenere olan tiroid folikül epiteli ve lümene dökülmüş olan tiroisitlerin lümendeki histiositik hücrelerden ayırıp rejenerasyonu kanıtlamada bu antikordan etkili şekilde faydalanılabılır (40).

Laminin

Genellikle lenfositik tiroiditlerde bazal membranı tespit etmek üzere kullanılır (40).

P27

G1 den S fazına geçmede düzenleyici rolü olan siklin bağlı kinaz inhibitör proteindir. Malign tiroid tümörlerinin tespiti amacı ile son yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (54).

CD15, CD57

Bu glikoproteinler papiller karsinomda yaygın, foliküler adenomda ise fokal boyanma özellikleri gösterir (71).

MATERYAL ve METOD

Olguların Seçimi

Bu çalışmada, Kafkas Üniversitesi Sağlık, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesinde 2011-2013 yılları arasında 23 adet PTKFV, 16 adet foliküler adenom, 40 adet adenomatoid nodül ve 44 adet nodüler hiperplazi tanısı almış olan toplam 123 olgu yer almaktadır.

PTKFV olgularının tayini için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) ön gördüğü tanı kriterleri kullanılmış ve her olgu için tümörü en iyi temsil eden ve normal tiroid dokusu da içeren parafin bloklar seçilmiştir.

İmmünohistokimyasal Çalışma

Olguları en iyi örnekleyen parafin bloklar seçilmiş ve bu bloklardan 5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitlere, Leica Bond-Max otomatik boyama sistemi ile sitokeratin-19 (Klon b170, Neomarkers), galektin-3 (Klon 9c4, Neomarkers) ve mesothelioma (Klon HBME-1, Neomarkers) uygulanmıştır. Gal-3 için makrofajlar ve damar endotelileri internal pozitif kontrol, HBME-1 için Mezotelyoma ve CK19 için deri pozitif kontrol olarak kabul edilmiştir.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Foliküler hücrelerde Gal-3 ve CK19 için sitoplazmik, HBME-1 için ise sitoplazmik ve membranöz boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı değerlendirilmiştir.

Boyanma yoğunluğu;

Boyanma yoksa : 0

Boyanma zayıf ise :+1

Boyanma orta şiddette ise :+2

Boyanma kuvvetli ise :+3

olarak değerlendirilmiştir.

Boyanma yaygınlığı;

Boyanma yoksa : 0

Boyanma hücrelerin %25' inden az ise :+1

Boyanma hücrelerin %25 ile %75 arasında ise :+2

Boyanma hücrelerin %75' inden fazla ise :+3

olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 20 (Statistical Package for Social Science) Paket programında yapılmıştır. İstatistiksel sonuçlar sıralanabilir değişkenler için "ortalama ± standart hata" biçiminde değerlendirilmiştir.

Gruplar arasında Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçlerine göre boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu yönünden farkın önemliliği belirlemek ve istatistiksel olarak sonucun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla elde edilen sonuçlar Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Gruplar içerisinde belirteçler arasında boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu yönünden farkın önemliliği ise Friedman testi ile araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ve sonuçlar $\bar{x} \pm SE$ (standart hata) olarak gösterilmiştir.



BULGULAR

PTKFV

OLGU NO	Gal-3		HBME - 1		CK19	
	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk
1-	1	3	2	3	3	3
2-	0	3	0	3	0	3
3-	3	2	1	2	2	3
4-	1	2	1	3	1	3
5-	2	3	2	2	2	3
6-	2	2	2	3	2	3
7-	2	1	2	3	2	2
8-	2	3	2	3	2	3
9-	2	3	2	3	2	3
10-	2	3	2	3	2	3
11-	2	2	2	3	2	3
12-	2	3	2	3	2	3
13-	2	3	2	3	2	3
14-	3	2	3	3	3	3
15-	3	3	3	3	3	3
16-	3	3	3	2	3	3
17-	3	3	2	3	3	3
18-	3	3	3	3	3	3
19-	3	3	3	3	2	3
20-	3	3	2	3	3	2
21-	2	2	2	3	3	3
22-	0	3	0	3	1	3
23-	1	0	2	0	2	3

*Enkapsüle olgular

Tablo 1. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluk skorları

Gal-3 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	-	-	-	2	2
+1	1	-	1	1	3
+2	-	1	3	6	10
+3	-	-	2	6	8
TOPLAM	1	1	6	15	23

Tablo 2. PTKFV Olgularının Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

PTKFV olgularının 22'sinde Gal-3 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 15'i kuvvetli, 6'sı orta şiddette sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

HBME-1 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	-	-	-	2	2
+1	-	-	1	1	2
+2	1	-	1	12	14
+3	-	-	1	4	5
TOPLAM	1	-	3	19	23

Tablo 3. PTKFV Olgularının HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

Olguların 22'sinde HBME-1 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 19'u kuvvetli, 3'ü orta şiddette sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi. Olguların hiçbirinde çevre tiroid dokusunda folikül epitellerinde boyanma izlenmedi.

CK19 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	-	-	-	1	1
+1	-	-	-	2	2
+2	-	-	1	11	12
+3	-	-	1	7	8
TOPLAM	-	-	2	21	23

Tablo 4. PTKFV Olgularının CK19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

PTKFV olgularının hepsinde CK19 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 21'i kuvvetli, 2'si orta şiddette sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

PTKFV grubu içerisinde Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçlerinin boyanma yaygınlık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.191$) ancak her üç belirtecin yoğunluk düzeyleri arasında istatistiksel olarak $p=0.037$ düzeyinde bir farklılık belirlendi.

	Gal-3	HBME-1	CK19	P
Yaygınlık	2.04±0.19	1.95±0.17	2.17±0.16	0.191
Yoğunluk	2.52±0.16	2.78±0.13	2.91±0.06	0.037

Tablo 5. PTKFV grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK19'un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($\bar{x} \pm SE$).

FOLİKÜLER ADENOM

OLGU No	Gal -3		HBME - 1		CK - 19	
	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk
1-	1	2	0	0	0	0
2-	0	2	0	0	2	1
3-	0	0	1	1	1	1
4-	1	3	2	3	1	2
5-	0	0	0	0	2	3
6-	0	0	0	0	0	0
7-	2	3	2	3	0	0
8-	1	1	2	3	2	3
9-	3	3	3	3	3	3
10-	0	0	0	0	0	0
11-	3	2	0	0	3	3
12-	1	2	3	3	3	3
13-	3	3	3	3	3	3
14-	3	3	3	3	3	3
15-	2	2	2	1	2	2
16-	0	0	0	0	0	0

Tablo 6. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu

Gal-3 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	5	-	1	-	6
+1	-	1	2	1	4
+2	-	-	1	1	2
+3	-	-	1	3	4
TOPLAM	5	1	5	5	16

Tablo 7. Foliküler adenom olgularının Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

FA olgularının 11'inde Gal-3 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 5'i kuvvetli, 5'i orta şiddette, 1'i zayıf sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

HBME-1 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	7	-	-	-	7
+1	-	1	-	-	1
+2	-	1	-	3	4
+3	-	-	-	4	4
TOPLAM	7	2	-	7	16

Tablo 8. Foliküler adenom olgularının HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

Olguların 9'unda HBME-1 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 7'si kuvvetli, 2'si zayıf sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi. Olguların hiçbirinde çevre tiroid dokusunda folikül epitellerinde sitoplazmik boyanma izlenmedi.

CK19 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	5	-	-	-	5
+1	-	1	1	-	2
+2	-	1	1	2	4
+3	-	-	-	5	5
TOPLAM	5	2	2	7	16

Tablo 9. Foliküler adenom olgularının CK19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

Olguların 11'inde CK19 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 7'si kuvvetli, 2' si orta şiddette, 1'i zayıf sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

FA grubu içerisinde Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile belirteçlerinin boyanma yaygınlık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemezken ($p=0.459$) benzer şekilde FA grubu yoğunluk açısından incelendiğinde de belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenemedi ($p=0.879$).

	Gal-3	HBME-1	CK19	P
Yaygınlık	1.25±0.30	1.31±0.32	1.56±0.31	0.459
Yoğunluk	1.62±0.31	1.43±0.36	1.62±0.35	0.879

Tablo 10. FA grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).

ADENOMATOİD NODÜL

OLGU No	Gal-3		HBME - 1		CK 19	
	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk
1-	0	1	0	0	1	1
2-	0	1	0	0	1	0
3-	0	0	0	0	0	0
4-	0	0	0	0	0	0
5-	0	0	0	0	0	0
6-	0	0	0	0	0	0
7-	0	0	0	0	0	0
8-	0	0	0	0	0	0
9-	0	0	0	0	0	0
10-	1	1	0	0	1	1
11-	0	0	0	0	0	0
12-	0	0	0	0	0	0
13-	0	0	0	0	0	0
14-	1	1	0	0	0	0
15-	0	0	0	0	0	0
16-	0	0	0	0	0	0
17-	1	1	0	0	1	2
18-	2	1	0	0	1	2
19-	1	1	0	0	0	0
20-	0	0	0	0	0	0
21-	1	2	0	0	1	1
22-	0	0	0	0	0	0
23-	1	2	0	0	1	1
24-	1	2	0	0	1	1
25-	1	1	0	0	1	1
26-	1	1	0	0	1	1
27-	0	0	0	0	0	0
28-	0	0	0	0	0	0
29-	0	0	0	0	1	3
30-	0	0	0	0	0	0
31-	0	0	0	0	0	0
32-	0	0	0	0	0	0
33-	0	0	0	0	2	3
34-	0	0	0	0	0	0
35-	2	3	2	3	3	3
36-	1	1	0	0	1	3
37-	1	2	0	0	1	3
38-	0	0	0	0	0	0
39-	2	2	1	2	0	0
40-	0	0	0	0	0	0

Tablo 11. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu

Gal-3 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	24	2	-	-	26
+1	-	7	4	-	11
+2	-	1	1	1	3
+3	-	-	-	-	-
TOPLAM	24	10	5	1	40

Tablo 12. Olguların Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

AN olguların 16'sında Gal-3 ile çeşitli seviyelerde boyanma elde edildi. Bu olguların 1'i kuvvetli, 5'i orta şiddette ve 10'u zayıf sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

HBME-1 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	38	-	-	-	38
+1	-	-	1	-	1
+2	-	-	-	1	1
+3	-	-	-	-	-
TOPLAM	38	-	1	1	40

Tablo 13. Olguların HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

Olguların 2' sinde HBME-1 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 1'i kuvvetli, 1' i orta şiddette sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi. Olguların hiçbirinde çevre tiroid dokusunda folikül epitellerinde sitoplazmik boyanma izlenmedi.

CK19 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	25	-	-	-	25
+1	1	7	2	3	13
+2	-	-	-	1	1
+3	-	-	-	1	1
TOPLAM	26	7	2	5	40

Tablo14. Olguların CK19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

AN olgularının sadece 5' inde CK19 ile kuvvetli sitoplazmik boyanma elde edilirken 26 olguda boyanma gözlenmedi. Olguların 8' inde çevre tiroid dokusunda fokal olarak folikül epitellerinde kuvvetli sitoplazmik boyanma izlendi. Bu 8 olgunun 4' ünde hiperplastik nodül CK19 ile immünoreaksiyon göstermedi.

AN grubundaki olguların Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçleri ile hem boyanma yaygınlık düzeyleri hem de yoğunluk düzeyleri arasında, istatistiksel olarak oldukça önemli bir farklılığın varlığı ($p=0.000$) yapılan değerlendirme sonucu belirlendi.

	Gal-3	HBME-1	CK19	P
Yaygınlık	0.42±0.10	0.07±0.05	0.45±0.10	0.000
Yoğunluk	0.57±0.12	0.12±0.08	0.65±0.16	0.000

Tablo 15. AN grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x\pm SE$).

NODÜLER HİPERPLAZİ

OLGU No	Gal-3		HBME - 1		CK19	
	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk	Yaygınlık	Yoğunluk
1	0	0	0	0	1	1
2	0	0	0	0	0	0
3	1	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1	1
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	1	1	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0
9	1	1	0	0	1	2
10	1	1	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	1	2	0	0	1	1
14	0	0	0	0	0	0
15	1	2	0	3	1	2
16	1	1	0	0	1	0
17	1	1	0	0	0	0
18	2	2	0	0	1	1
19	1	1	0	0	1	1
20	1	1	0	0	1	2
21	1	1	0	0	1	1
22	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	2	3
26	0	0	0	0	1	3
27	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	1	3
29	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	2	3
32	1	2	0	0	0	0
33	1	2	0	0	2	3
34	2	3	0	0	1	3
35	2	2	0	0	2	3
36	2	3	0	0	1	3
37	1	3	0	0	1	3
38	0	0	0	0	2	3
39	0	0	0	0	2	3
40	0	0	0	0	1	3
41	1	1	0	0	2	3
42	1	3	1	3	1	3
43	1	2	0	0	1	3
44	1	2	0	0	3	3

Tablo 16. Olguların Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu

Bu gruptaki tüm olgular yapılan değerlendirmeler sonucunda nodüler hiperplazi tanısı almışlardır ve değerlendirmeye dahil edilen bloklarda hiçbir lezyon içermeyen normal tiroid dokusu alanları yer almaktadır.

Gal-3 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	21	-	-	-	21
+1	-	11	6	2	19
+2	-	-	2	2	4
+3	-	-	-	-	-
TOPLAM	21	11	8	4	44

Tablo 17. Olguların Gal-3 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

NH olguların 23'ünde Gal-3 ile boyanma elde edildi. Bu olguların 4' ü kuvvetli, 8' i orta şiddette ve 11' i zayıf sitoplazmik immünoreaksiyon gösterdi.

HBME-1 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	42	-	-	1	43
+1	-	-	-	1	1
+2	-	-	-	-	-
+3	-	-	-	-	-
TOPLAM	42	-	-	2	44

Tablo 18. Olguların HBME-1 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

NH olguların 2'sinde HBME-1 ile fokal alanda kuvvetli boyanma elde edildi.

CK19 ile Boyanma Paterni

BOYANMA YAYGINLIĞI	BOYANMA YOĞUNLUĞU				TOPLAM
	0	+1	+2	+3	
0	18	-	-	-	18
+1	1	6	3	8	18
+2	-	-	-	7	7
+3	-	-	-	1	1
TOPLAM	19	6	3	16	44

Tablo19. Olguların CK19 ile boyanma yaygınlık ve yoğunluğunun dağılımı

NH olguların 16' sında CK19 fokal veya yaygın olarak kuvvetli boyanma elde edilirken 19 olguda boyanma gözlenmedi. Kırk dört adet olgunun 21'inde Gal-3 ve 42'sinde HBME-1 ile boyanma yoktu.

NH grubu içerisinde Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçlerinin boyanma yaygınlık düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.000$). CK19 ve Gal-3'ün yaygınlığı HBME-1' e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0.000$).

Bu grup, yoğunluk düzeyleri açısından incelendiğinde de üç belirteç arasında istatistiksel olarak önemli derecede anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi ($p=0.000$). Yoğunluk yönünden yapılan istatistiksel incelemede de belirteçler arasında ($p=0.000$) önemli bir istatistiksel farkın varlığı tespit edildi.

	Gal-3	HBME-1	CK19	P
Yaygınlık	0.61±0.09	0.20±0.02	0.79±0.11	0.000
Yoğunluk	0.88±0.15	0.13±0.09	1.36±0.20	0.000

Tablo 20. NH grubunda Gal-3, HBME-1 ve CK19' un boyanma yaygınlık ve yoğunluklarının karşılaştırılması ($x \pm SE$).

TÜM OLGULARIN BOYANMA YAYGINLIĞI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

n=123	Gal-3	HBME-1	CK19	P (Friedman Testi)
PTKfV	2.04±0.19 A	1.95±0.17 A	2.17±0.16 A	0.191
FA	1.25±0.30 B	1.31±0.32 B	1.56±0.31 B	0.459
AN	0.42±0.10 Ca	0.07±0.05 Cb	0.45±0.10 Ca	0.000
NH	0.61±0.09 Ca	0.20±0.02 Cb	0.79±0.11 Ca	0.000
P (Kruskal Wallis Testi)	0.000	0.000	0.000	

Tablo 21. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların (n=123) boyanma yaygınlığı açısından bir arada değerlendirilmesi ($x \pm SE$).

Not: A, B, C sütun bazında, a, b ve c ise satır bazında istatistiksel farklılığı gösterir.

İstatistiksel olarak olgular Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçleri baz alınarak boyanma yaygınlıkları düzeyleri yönünden incelendiğinde, PTKfV ve FA grubunun ikisi ile AN ve NH olgularını oluşturan ikili gruplar arasında önemli bir istatistiksel fark

belirlenirken ($p=0.000$) PTKFV ve FA grupları ile AN ve NH grupları arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilemedi.

Grupları oluşturan olgular kendi grupları içerisinde belirteçlere göre incelendiğinde ise; PTKFV ve FA gruplarında her üç belirteçle boyanma yaygınlıkları açısından istatistiksel olarak bir fark belirlenmemekle birlikte ($p=0,191$ ve $p=0,459$), bu olgu gruplarının diğer iki olgu gurubuna göre daha şiddetli boyanma yaygınlığı gösterdikleri tespit edildi. AN ve NH gruplarının her ikisinin bu üç belirteçle olan yaygınlıklar incelendiğinde ise bu gruplardaki olguların Gal-3 ve CK19 ile HBME-1'e göre istatistiksel olarak daha anlamlı seviyede boyanma yaygınlığı gösterdikleri ($p=0.000$ ve $p=0.000$) belirlendi.

TÜM OLGULARIN BOYANMA YOĞUNLUĞU AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

n=123	Gal-3	HBME-1	CK19	P (Friedman Testi)
PTKFV	2.52±0.16 A	2.78±0.13 A	2.91±0.06 A	0.037
FA	1.62±0.31 B	1.43±0.36 B	1.62±0.35 B	0.879
AN	0.57±0.12 Ca	0.12±0.08 Cb	0.65±0.16 Ca	0.000
NH	0.88±0.15 Ca	0.13±0.09 Cb	1.36±0.20 Bc	0.000
P (Kruskal Wallis Testi)	0.000	0.000	0.000	

Tablo 22. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların boyanma yoğunluğu açısından bir arada değerlendirilmesi ($x\pm SE$).

Not: A, B, C sütun bazında, a, b ve c ise satır bazında istatistiksel farklılığı gösterir.

İstatistiksel olarak olgu grupları Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile boyanma yoğunluğu düzeyleri yönünden belirteçler baz alınarak bir arada incelendiğinde, PTKFV ve FA gruplarının, Gal-3 ve HBME-1 belirteçleri ile AN ve NH olgularını oluşturan ikili gruptan daha yoğun boyanma gösterdikleri ve bu durumun istatistiksel olarak önemli olduğu ($p=0.000$) tespit edildi. CK19 belirtecine göre yapılan değerlendirmede ise PTKFV, FA ve NH grupları arasında elde edilen boyanma yoğunluğunun AN grubundan daha güçlü olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p=0.000$).

Grupları kendi içerisinde belirteçlere göre incelendiğinde ise; PTKFV ve FA gruplarında her üç belirteçle boyanma yaygınlıkları açısından istatistiksel olarak bir fark belirlenmemekle birlikte ($p=0,037$ ve $p=0,879$), bu olgu gruplarının diğer iki olgu gurubuna göre nispeten daha şiddetli boyanma yaygınlığı gösterdikleri tespit edildi.

AN grubunun bu üç belirteçle olan boyanma yoğunluğu incelendiğinde ise bu gruptaki olguların Gal-3 ve CK19 ile HBME-1'e göre daha yoğun boyandıkları ve bu farklılığın istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu ($p=0.000$) belirlendi.

NH grubunun bu üç belirteçle olan boyanma yoğunluğu değerlendirildiğinde bu gruptaki olguların her bir belirteç ile olan boyanma yoğunlukları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark olduğu ($p=0.000$) ve grup içerisinde nispi olarak boyanma yoğunluklarının yoğun dan aza CK19, Gal-3 ve HBME-1 olarak sıralandığı görüldü.

TARTIŞMA

Foliküler yapılanma gösteren lezyonlar tiroidin en sık görülen lezyonlarıdır. Bir çok olguda klinik ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde tanı açısından zorluk yaşanmaz. Örneğin hiperplastik nodüller genellikle folikül çaplarındaki değişkenlik, fibrozis, hemoraji ve kist formasyonunu da içeren dejeneratif değişiklikler sayesinde kolayca tanınan lezyonlar iken foliküler adenomlar sıklıkla normal tiroid parankiminden intakt kapsül ile ayrılan vasküler invazyon göstermeyen lezyonlardır (2,3,5,38). Ancak hiperplastik nodüller, inkomplet kapsüllü adenomlar, tümör nekrozu ya da sellüler, artmış mitotik aktivite gösteren atipik adenomlar, tiroid papiller karsinomun belirgin nükleer özelliklerini göstermeyen foliküler tür tiroid papiller karsinomlar ayrıca tanıda ciddi sıkıntılara neden olabilir (2,4,5,72,73).

Günümüzde cerrahi yaklaşımın uygulandığı tiroidin nodüler lezyonlarında patolojik değerlendirme standart H&E kesitlere dayanmakla birlikte özellikle foliküler lezyonlarda karşılaşılan tanı güçlükleri nedeni ile daha ileri yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle farklı antikolar tek başına ya da kombine paneller olarak kullanılarak foliküler paterndeki tiroid lezyonlarında tanısal doğruluğu geliştirmeye çalışılmaktadır (5,10,11,73-75). Bu belirteçler Gal-3, E-cadherin, fibronektin gibi hücre adhezyon molekülleri, tiroid transkripsiyon faktörü-1, kalsitonin, karsinoembriyonik antijen gibi reseptör sinyalizasyonu, p27 ve siklin-D1 gibi hücre siklus düzenleyicileri ve CK19 ve HBME-1 gibi sellüler yapı kategorilerinde değerlendirilebilir. Ayrıca bu belirteçler hücrenin membran ve/veya sitoplazma ya da nükleus gibi farklı bölgelerinde yerleşim gösterebilirler (5,76,77). Son yıllarda sıklıkla kullanılan Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile yapılan çalışmalarda bu üç belirtecin yaş, cinsiyet, tümör büyüklüğü, fokal lenfotik infiltrasyon veya tiroid nodüllerindeki metastazlardan etkilenmediği ortaya konmuştur (77).

Tiroid nodüllerinde ayrıca tanı için kullanılan belirteçlerden biri olan Gal-3, 31 kd ağırlığında ve non-integrin galaktoz bağlayıcı lektinler ailesinin bir üyesidir. CEA, IgE, laminin ve diğer müsinlere karşı afinitesi vardır. Nötrofiller, mast hücreleri ve langerhans hücreleri tarafından eksprese edilir ve hücre siklusu, apoptoz, adhezyon ve migrasyon gibi çok sayıda biyolojik ve patolojik süreçlerde yer alır. Ayrıca

enflamasyon ve hücre hasarı ile neoplastik transformasyon ve metastazda da rolü olduğuna dair veriler de bulunmaktadır (5,6,65,74,76-80).

Gal-3 ekspresyonu onkojenik uyarılarla modüle edilebildiği için büyük hücreli lenfoma, kolorektal karsinom, meme karsinomu, hepatosellüler karsinom, beyin tümörleri, melanom ve tiroid karsinomu gibi çeşitli tümörlerde upregüle olduğu gösterilmiştir (6,7,65,78-83). Medüller olmayan tiroid tümörlerinde Gal-3'ün ekspresyonunun malign follikül derive tümörlerde sınırlı olduğu ve normal ya da fetal tiroid dokusunun Gal-3 eksprese etmediği belirtilmektedir (84). Ayrıca Gal-3'ün klasik ve foliküler türü içeren çoğu PTK olgusunda difüz sitoplazmik boyanma gösterdiği belirtilmektedir (6,7,13,65,79,81,85).

Foliküler karsinomların minimal ya da belirgin invazyonlularında Gal-3 ekspresyonunun %45-95 seviyelerinde bulunduğu çeşitli yayınlarda yer almaktadır. Foliküler adenomlarda ise ekspresyon daha az izlenmektedir (6,13,65,79,81,82,85-87). Hiperplastik nodüllerde, nodüler guatrda ve normal follikül epitelinde ekspresyonun genellikle izlenmediği bildirilmektedir (6,65,85,87). Yapılan farklı bir çalışmada ise bu sonuçların aksine hiperplastik nodüllerde yüksek oranda Gal-3 ekspresyonu rapor edilmiştir (82). Prasad ve ark. (13) yaptıkları çalışmada non-neoplastik tiroid dokusunda fibroblastlar ve makrofajları da içeren enflamatuar hücreler, solid hücre adaları ve metaplastik skuamöz epitel hücrelerinin Gal-3 ile pozitif boyandıkları belirtilmiştir. Çalışmalarında 14 diffüz tirotoksik hiperplazi ya da diffüz papiller hiperplazi gösteren olgulardan birinde fokal %10 hücrede Gal-3 ekspresyonu dışında ekspresyon saptamamışlardır.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 105 olguya ait H&E boyalı kesitler tüm prognostik parametreleri ile birlikte retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yapılan immunohistokimyasal incelemeler sonucunda Gal-3'ün malign ve benign lezyonlarda 3+ boyanması oranları arasındaki fark ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (88). Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda araştırmacılar Gal-3'ün malign lezyonlarda %70-85 oranında ve benign lezyonlarda %27,5-34 oranında pozitiflik gösterdiğini saptamışlardır (86,89)

Bartolazzi ve ark. (85) multisentrik bir çalışmada Gal-3'ün foliküler adenomlar ve foliküler/papiller karsinomların ayırıcı tanısındaki rolünü değerlendirmiş ve bu belirteçin spesifite ve sensitivitesi %90'nın üzerinde olduğunu tespit etmişken farklı araştırmacılar da yalnızca FA olgularının değerlendirildiği çalışma gruplarında bu değeri daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde %31 olarak rapor etmişlerdir (86,90). Özellikle Gal-3'ün PTK için spesifik olduğu düşünülmele birlikte foliküler karsinom olgularının değerlendirildiği bazı çalışmalarda düşük reaktivite gösterdiğini de bildirmektedir (13,60,65,78,85,86,91,92).

Birçok çalışmacı Gal-3'ü foliküler adenom/karsinom ayırımı için İİAS perparatlarda kullanmışlardır (14,87,93,94). Ancak fibroblastlar, inflamatuvar hücreler gibi tiroid dışı hücreler de Gal-3 pozitifitesi göstermektedirler ve bu hücreler fibrozis, hemoraji kistik değişiklik gibi nodüler guatrda da sıkça karşılaşılan durumlar olduğu için ayırıcı tanıda problemler çıkmaktadır. PCR da dahil çeşitli tekniklerle araştırılan bazı serilerde %55 oranında nodüler guatrda da Gal-3 ekspresyonu saptandığı için bu veriler ışığında Gal-3'ü en az spesifik belirteç olabileceği yönünde yayınlar bulunmaktadır (36,41,78,85,95).

Saggiorato ve ark. (14) çalışmalarında, minimal invaziv foliküler karsinom ve foliküler adenom histopatolojik olarak değerlendirilmiştir ve önceden foliküler adenom tanısı alan bir olguda 3+ Gal-3 pozitifliği saptanmıştır. Bunun üzerine yapılan seri kesitler sonrasında vasküler invazyon gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Saggiorato ve ark. 3+ sitoplazmik Gal-3 pozitifliğinin her zaman malignensi açısından daha fazla örnekleme gerektirdiğini öne sürmektedirler.

Çalışmamızda Gal-3'ün PTKFV, FA ve AN-NH olgularından oluşan gruplarda boyanma yaygınlık ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak önemli derecede farklı boyama özellikleri gösterdiği ($p=0.000$), ancak AN ve NH grupları arasında yaygınlık ve yoğunluk yönünden istatistiksel bir önemin olmadığı ve Gal-3'ün sırası ile PTKFV, FA, NH-AN gruplarını nispi olarak daha iyi boyadığı tespit edildi. Liu ve ark. (96) yaptıkları bir çalışmada tiroidin malign ve benign lezyonlarını karşılaştırmışlar ve malign olgular içerisinde yer alan PTKFV gibi olguların FA ve AN gibi benign olgulara göre Gal-3 ile daha yüksek oranda boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda Gal-3 ile ilgili elde ettiğimiz sonuçların benzerleri farklı

araştırmacılar tarafından da bildirilmekle birlikte (60,87). Prasad ve ark. (13) yılında yaptıkları bir çalışmada elde ettiğimiz bulgulardan farklı olarak AN olgularında FA ve NH olgularına göre önemli seviyede yüksek boyanma oranı tespit etmiştir.

Araştırmacılar tarafından yapılan bazı çalışmalarda Gal-3'n benign tiroid lezyonlarında ve normal dokuda yüksek oranda eksprese edildiğini de rapor edilmiştir (1,13,97). Bu karşıt görüşlerin farklı antikor deteksiyon sistemleri veya boyanma değerlendirmesinin pozitif ya da negatif cut-off değerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tiroid bezinde tirositlerde, özellikle hurthle hücrelerinde olmak üzere endojen biotin eksprese edildiği bilinmektedir ve biotin bazlı antikor saptama sistemlerinin yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu nedenle tiroid malignensisi ayırımında Gal-3'n faydalı bir belirteç olması ancak biotinsiz saptama sistemleri ile mümkün olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (1,65,97,98).

Moleküler ağırlığına göre keratin filamanları farklı subtipler olarak isimlendirilmektedir. Yüksek molekül ağırlıklı keratinler (CK1, CK4, CK10, CK13) stratifiye skuamöz epitelde bulunmaktadırlar. Basit ya da glandüler epiteller ise CK7, CK8, CK18 ve CK19'u eksprese ederler. Tiroid bezinde sitokeratin antikorları ile normal parankim, benign nodüller ve malign tümörler gibi farklı ekspresyon paternlerini tanımlamak için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre özellikle tiroid papiller karsinomlar CK19 ile diffüz ve kuvvetli pozitiflik gösterirler (5,15,45,73,74). Foliküler adenom ve karsinomlarda CK19 deteksiyonu PTKya göre çok daha zayıf ve fokal olduğu için keratin daha çok PTK olgularında kullanılan belirteç olarak karşımıza çıkmakla birlikte son yıllarda foliküler lezyonlardaki önemliliğinin araştırılmasına da önem verilmektedir (2,15,86,99-101).

Normal tiroid folikül epiteli genellikle CK19 ile negatif boyanma gösterirken sıkışmış parankim ve lenfositik tiroiditte fokal boyanmalar izlenebileceği bildirilmektedir. Bu boyanma paterninin özellikle iğne biyopsisi sonucu oluşan tiroid nodüllerinin dejenerasyon alanlarının kenarındaki reaktif folikül epitel hücrelerinde de görülebildiği rapor edilmiştir (2). Prasad ve ark.'nın (13) solid hücre adaları ve metaplastik skuamöz epitelin CK19 ile boyandığını, incelenen 4 normal tiroid

dokusunda ise fokal %10-20 tirostiti geçmeyen CK19 ekspresyonu dışında CK19 ekspresyonunun olmadığını tespit etmişlerdir.

Mataracı ve ark. (88) yaptıkları bir çalışmada malign lezyonlar ile benign lezyonlar boyanma yüzdesi olarak karşılaştırılmış, CK19'un malign lezyonlarda 3+ boyanmasının %49.1 oranında, benign lezyonlarda 1+ boyanmasının ise %45.8 oranında olduğu saptanmış ve aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.001$) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada malign ve benign lezyonların 3+ boyanma yoğunlukları kıyaslandığında malign lezyonların %66.7, benign lezyonlarda %41.7 oranında boyanabildikleri belirlenmiş ve aradaki farkın ($p=0.044$) önemli olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde bu belirteçin malign lezyonları benign lezyonlara göre çok daha iyi boyadığı son yıllarda farklı araştırmacılar tarafından da bildirilmektedir (45,88).

Scognamiglio ve ark. (61) 127 foliküler adenom ve papiller karsinomu dahil ettikleri bir çalışmada CK19'un folliküler varyant papiller karsinomun foliküler adenomdan ayırımında doğrulayıcı bir rolü olduğunu rapor etmiştir. Bazı araştırmacılar çoğu foliküler karsinomda CK19 ile daha zayıf boyanmanın, papiller karsinomda ise daha kuvvetli boyanmanın olduğunu ve bu verininin ayırıcı tanı için önemli olabileceğini öne sürerken bazıları foliküler varyant dahil tüm PTK'ların kuvvetli ve diffüz CK19 pozitifliği gösterdiğini bildirmişlerdir (1,13,44,58,60,63,74,99,102).

Çalışmamızda CK19'un boyanma yaygınlığı yönünden PTKFV, FA ve AN-NH ikili gurubundan farklı skorlarda sonuçlar verdiği, istatistiksel olarak bu farkın önemli derecede ($p=0.000$) olduğu belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre PTKFV olgularını oluşturan grubu diğer belirteçlere göre yaygınlık açısından da en iyi skorla boyayan belirteç olan CK19'un bu nispi yüksekliği sırası ile FA, NH ve AN grubuna karşı da ortaya koyduğu tespit edilmiştir. CK19'un boyama yoğunluğu incelendiğinde ise PTKFV, AN ve FA-NH grupları arasında istatistiksel olarak yine önemli bir ($p=0.000$) farklılığın varlığı görülmüştür. Yaygınlık skorlarının incelenmesi ile elde edilen skorlamadan farklı olarak CK19'un boyama yoğunluğunun sırası ile PTKFV, FA, NH ve AN gruplar şeklinde sıralandığı belirlendi.

Park ve ark. (1) yaptıkları bir çalışmada tiroidin malign olgularının benign olgulara göre CK19 ile daha yaygın ve etkin boyandığını, bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlara uygun olarak CK19 un hem PTKFV olgularını da içeren karsinom vakalarını, hemde AN ve NH gurubuna göre FA gurubunu daha yoğun etkilediğini, FA gurubundaki bu durumun kendilerinden önceki çalışmalardan farklı bir sonuç olduğunu raporlamışlardır. FA olgularında CK19'un %50'ye varan seviyelerde pozitif yaygınlık gösterdiği daha sonra yapılan bazı çalışmalarda bildirilse de (89) yine son yıllardaki çalışmalarda PTKVF olgularında oldukça yüksek boyanma yaygınlık ve yoğunluk skorları elde edilmesine rağmen FA olgularında oldukça düşük seviyede skorların oluştuğu halen bildirilmektedir ve çalışmalarda elde edilen FA daki bu düşük boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı araştırmacılar tarafından teşhis kriterlerindeki farklılığa bağlanmaktadır (96,101).

HBME-1 mezotelioma hücrelerinin mikrovillilerindeki, normal trakea epitelini, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomlarında bulunan bilinmeyen bir antijeni tanıyan monoklonal bir antikordur (8,9). HBME-1 ayrıca birçok araştırmacı tarafından tiroid nodüllerindeki malignitede yararlı bir belirteç olarak bildirilmiştir (1,9-17,86,103). Papiller karsinomlarda yaygınlık ve yoğunluk açısından kuvvetli bir özellik gösteren HBME-1 (ortalama %88) PTKFV olgularında %45-66 gibi bir seviyede etkili olmaktadır. Malign olgulardan benign olgulara doğru gelindikçe boyanma yaygınlık ve yoğunluğu gittikçe düşen HBME-1'de FA vakalarında etkinliği %0-27, NH vakalarında ise %3-12 gibi düşük seviyeler bildirilmiştir (5).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada HBME-1 boyanma derecesine göre malign ve benign troid tümörleri karşılaştırılmış, malign lezyonlarda 3+ boyanma %77.2, benign lezyonlarda boyanma olmaması oranı ise %33.3 olarak bildirilmiş ve bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu ($p=0.001$) bildirilmiştir. Ayrıca malign ve benign lezyonlar karşılaştırıldığında membranöz boyanma daha çok malign lezyonlarda izlenirken benign lezyonlarda sitoplazmik boyanma daha çok gözlenmiş ancak bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (88).

40 hiperplastik nodül ve 35 foliküler adenomun dahil edildiği toplam 232 tiroid lezyonundan oluşan bir çalışmada ise bu lezyonlarda HBME-1 boyanması saptanmamıştır ancak HBME-1 reaktivitesi tüm foliküler tipteki epitelial malign

lezyonlarda izlenmiştir ve HBME-1 %96 spesifite oranı ile papiller karsinom şüpheli olgularda oldukça önemli bir belirteç olarak bildirilmiştir (15).

Prasad ve ark. (13) 85 karsinom ve 21 adenomu değerlendirdikleri bir çalışmada tüm karsinomlarda farklı yoğunluk ve yüzdede boyanma tespit ederken adenomlarda %24 oranında, nispeten zayıf bir boyanma belirlemişler ve HBME-1'in folliküler hücrelerden köken alan malignensi için oldukça faydalı bir belirteç olacağını öne sürmüşlerdir. Ayrıca çalışmalarında HBME-1'nin PTK ile foliküler ya da hurtle hücreli karsinomdan daha ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir ($p=0.01$). Benzer sonuçlar son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda da ortaya konmuştur (88).

Genel olarak tiroide HBME-1 farklı serilerde değişken sensitivite ve spesifitede iyi diferansiye ve kötü diferansiye karsinomları da içeren çoğunlukla foliküler derive malign tümörleri boyar (5). İlginç olarak membranöz ve apikal-kolloidal HBME-1 immunreaktivitesi, minimal ya da geniş RAS mutasyonlu foliküler karsinomlarda da rapor edilmiştir (1). Normal tiroid dokusu ve hiperplastik nodüllerin de dahil edildiği çalışmalarda bu dokularda HBME-1 ekspresyonu olmadığı gösterilmiştir (9,12,13,15,92). HBME-1 diferansiye tiroid karsinomu tanısında faydalı olabilse de düşük spesifitesi nedeni ile foliküler paternli lezyonların ayırıcı tanısında uygun olmadığı yine bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (1).

Çalışmamızda HBME-1'in PTKFV, FA ve AN-NH olgularından oluşan gruplarda boyanma yaygınlık ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak önemli derecede farklı boyama özellikleri gösterdiği ($p=0.000$), ancak AN ve NH grupları arasında ise boyanmanın yaygınlık ve yoğunluğu yönünden istatistiksel bir önemin olmadığı ve HBME-1'in sırası ile PTKFV, FA, NH-AN gruplarını nispi olarak daha iyi boyadığı tespit edildi. Bazı araştırmacılar çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde PTKFV olgularında FA, NH ve AN olgularına göre HBME1'in istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek boyanma skorları elde ettiğini bildirmişlerdir (9,13,15,88). Birçok araştırmacı HBME-1 in tek başına malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt etmede yeterli bir belirteç olduğunu belirtmekle birlikte FA, NH ve AN gibi olgularda bu belirteç ile yapılan boyanmalar sonucu %27, PTKFV gibi malign vakalarda ise %88,9 gibi oranlara erişildiğini ortaya koymuşlardır

(80). Aynı araştırmacı daha sonra yapmış olduğu çalışmalarda ise HBME-1'in AN olgularında %17.3 boyanma skoru vermesine karşın FA olgularında bu skorun %56,5'e ulaştığını raporlarında bildirmişlerdir (104). Park ve ark.(1) yaptıkları bir araştırmada FA olgularında %48.6, NH olgularında ise %20,4 gibi HBME-1 yaygınlık skorlarına erişirken malign vakalar olan PTKFV olgularında farklı araştırmacıların yüksek boyanma ve sensitivite skorlarına (%81.1,%89,%94) son yıllarda sıklıkla rastlanılmaktadır (1,75,96)

Gal-3, HBME-1 ve CK19' un belirteçlerinin tümünün overespresyonu diferansiye tiroid karsinomlarında görülmekte olduğu ve bu belirteçlerin ekspresyonunun yüksek oranda sensitif olduğu bildirilmektedir. Gal-3'ün benign nodüldeki pozitifitesi sadece %4,5 olduğu için Gal-3 diferansiye tiroid karsinomu için en önemli belirteç olarak öne sürülmektedir (1). 2007 yılında yapılan çalışmada 4 benign nodül, 1 foliküler adenom ve 3 nodüler hiperplazi Gal-3 ekspresyonu gösterirken 11 malign tümörde ise Gal-3 ekspresyonu gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu olguların tanıları PTKFV, foliküler tür papiller mikrokarsinom ve foliküler karsinomdur. Ancak bu vakaların tümü HBME-1 pozitifdir ve 8'i CK19 pozitif olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmaya göre Gal-3 veya HBME-1 pozitifliği karsinomlarda %100 ve benign nodüllerde %34.8 oranında görülmektedir ($p<0.001$). Gal-3 veya CK19 pozitifliği %98.5 karsinomlarda ve %21.3 benign nodüllerde izlenmektedir ($p<0.001$). Gal-3 ve HBME-1 veya Gal-3 ve CK19 koekspresyonu analiz edildiğinde spesifite %100'e çıkarken sensitivite Gal-3'ün tek başına analizinden daha yüksek bir değere ulaşmadığı öne sürülmüştür. Papiller karsinom ile foliküler karsinom karşılaştırıldığında Gal-3, HBME-1 ve CK19 ekspresyonları papiller karsinomda belirgin olarak daha yüksek gözlenmiştir ($p<0.001$). HBME-1'in her iki tümörde de yüksek oranda eksprese edildiği rapor edilmiştir (sırasıyla 91.7% ve 88.0%). PTKFV ile foliküler karsinom kıyaslandığında Gal-3 ($p= 0.031$) ve CK19 ($p<0.001$) ekspresyonları PTKFV'da foliküler karsinoma oranla belirgin şekilde yüksek saptanmıştır ve HBME-1 ekspresyonu 2 grup arasında fark göstermediği belirtilmiştir. Gal-3 ve HBME-1 foliküler karsinomlarda foliküler adenomlara göre daha yüksek seviyede eksprese edildiği rapor edilmiştir. Gal-3 %64.0 foliküler karsinomda ve %2.9 foliküler adenomda pozitiflik ($p<0.001$) gösterdiği bildirilirken HBME-1 %88 foliküler karsinomda ve %48.6 foliküler adenomda pozitif olarak rapor edilmiştir ($p=0.0017$). Foliküler karsinom ve adenom kıyaslandığında CK19 istatistiksel anlamlı sonuçlar

vermemiştir ve CK19 foliküler karsinomlarda %44 oranında pozitif olarak gözlenmiştir (1). Çalışmacılar yalnızca foliküler karsinomlar için değerlendirme yaptıklarında düşük Gal-3 sensitivitesini dengelemek için HBME-1'i de panellerine eklediklerinde tüm karsinomların ya Gal-3 ya da HBME-1 pozitif olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu paneli kullandıklarında ise diferansiye tiroid karsinomu için sensitivitenin %100'e ulaşırken spesifitenin %65.2'ye düştüğünü farketmişlerdir. Çalışmacılar yayınlarının sonucu olarak Gal-3 ve HBME-1 ya da Gal-3 ve CK19 koekspresyonunun diferansiye tiroid karsinomu için kullanıldığında %100 spesifite ve %95.3 tanısal uygunlukta olduğunu belirtmişlerdir.

Prasad ve ark. (13) Gal-3 ve CK19'un karsinomlar için %90 oranında spesifik olduğunu öne sürmüşlerdir ve Gal-3'ün en sensitif belirteç olduğunu ancak %8 oranında yanlış negatifliği olabileceğini rapor etmişlerdir. Ayrıca birden fazla protein koekspresyonu karsinomlarda adenomlardan daha sık gözlendiğini belirtmişlerdir. (P<0.05). 21 adenom, 14 PTKFV, 6 foliküler ve 8 huthle hücreli foliküler lezyon değerlendirildiğinde Gal-3 ,CK19 ve HBME-1'in %90 oranında karsinomlar için spesifik olduğunu ve en sensitif belirteçin %89 oran ile Gal-3 olduğunu ve Gal-3 ve /veya HBME-1'in karsinom olgularının tümünde ve adenom olgularının %24'ünde pozitif olduğunu rapor etmişlerdir. Karsinom ve benign nodüler lezyonların ayırımında en az sensitif belirteçin Gal-3 (%55 yanlış pozitif guatrda), ve en spesifik belirteçin HBME-1 (%7 yanlış pozitif guatrda) olduğunu öne sürmüşlerdir. Tiroid patolojisindeki en önemli güçlüklerden birinin foliküler yapıdaki adenomların karsinomlardan ayırt edilmesi ve bu ayırımın klinik izlem ve tedavi için önemli olduğunu belirttikleri yayınlarında Gal-3, CK19 ve HBME-1'in üçünün de karsinom için yüksek oranda spesifik olduğunu rapor etmişlerdir.

Gal-3, HBME-1 ve CK19'un üçlü panel olarak, malign ve benign vakalardaki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarla son yıllarda sıklıkla karşılaşılmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre belirteçlerin Gal-3 ile HBME-1 (%86,1), Gal-3 ile CK19 (%85,2) ve HBME-1 ile CK19 (%86,1) gibi ikili olarak tüm kombinasyonlarından elde edilen sonuçların önemli istatistiksel ve nispi fark oluşturmadığı, malign ve benign lezyonların ayırımında bu grupların her birinin aynı derecede etkin olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada her üç belirtecin aynı anda kullanıldığı olgularda elde edilen sonucun da ilgi çekici olarak %85,8 olduğu ortaya

konmuş, sensitivite ve spesitivite açısından ikili gruplar ve üçlü kombinasyon arasında herhangi bir belirtecin bir artışa yol açmadığı bildirilmiştir. Tiroid karsinomu olgularında benzer yöntemle yapılan bir çalışmada HBME-1 ve CK19'un bir arada kullanımının malign ve benign troid tümörlerinin ayırımında, Gal-3 ve HBME-1'in bir arada kullanımı ile foliküler neoplazmların ayırıcı tanısında daha yüksek sensitivite ve spesitivite sonuçları elde edildiğinden kullanılacakları bildirilmiş ve üçlü kombinasyondan elde edilen sonuçlarında benzer olduğu ortaya konmuştur. PTKFV vakalarının bu kombinasyonlar ile incelendiği bir çalışmada ise üçlü belirteç kombinasyonunun (%85,6), HBME-1 ile CK19 (%91,1) ve HBME-1 ile Gal-3 (%90) kombinasyonundan daha düşük pozitiflik gösterdiği belirlenmiş, HBME-1 ile CK19 kombinasyonunun PTKFV vakalarında en iyi kombinasyon olabileceği öne sürülmüştür (1,104). Çalışmamızda benzer olgu grubu incelendiğinde her üç belirtecin ortaya koyduğu skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte nispi olarak PTKFV olgularında HBME-1 ile CK19'un yoğunluk skorlarının diğer varyasyonlardan daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçleri ile araştırmacıların bildirdiklerine uyumlu olarak PTKFV vakalarında diğer tüm gruplara göre daha yaygın ve yoğun boyanma skorları belirlenmiştir. Bu grup içerisinde elde edilen skorlar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmamakla birlikte belirteçler arasında literatür bilgilerinde uyumlu olarak nispi farklılıklar tespit edilmiştir. Araştırmacılar üçlü kombinasyonla elde ettikleri ve sonuçların malign ve benign tiroid lezyonlarını ayırmada önemli ve pratik bir değeri olduğunu kuvvetle vurgulamışlardır (77,89,103,105). FA grubunda bazı araştırmacıların bildirdiklerine uyumlu olarak (96) AN ve NH guruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ve nispi yüksek boyanma skorları olduğu görüldü. FA grubu içerisinde de CK19'un istatistiksel fark oluşturmamakla birlikte diğer belirteçlere göre yüksek skorlar oluşturduğu belirlendi. AN ve NH grupları arasında boyanma yaygınlığı açısından her üç belirteçle elde edilen skorların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, yoğunluk açısından ise sadece CK19'un NH olgularını AN olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.000$) derece yoğun boyama skoru ile etkilediği tespit edildi. AN grubu kendi içerisinde incelendiğinde Gal-3 ve CK19'un HBME-1'e göre yaygınlık ve yoğunluk açısından istatistiksel olarak yüksek değerler verdiği, NH grubunda boyanma yaygınlığı açısından aynı durumun söz konusu olduğu ancak boyanma

yoğunluğu değerlendirildiğinde NH gurubunda CK19'un Gal-3 ve HBME-1'e göre ayrı ayrı istatistiksel anlam ifade eden yüksek skorlar ortaya koyduğu belirlendi.

Bu sonuçlar ışığında foliküler paternli tiroid lezyonlarında Gal-3, HBME-1 ve CK19'un, özellikle PTKFV olgularında, her üç belirtecin birden verdiği yüksek boyanma yaygınlık ve yoğunluğu skorları nedeni ile güvenle kullanılabilir bir üçlü panel olduğu saptanmıştır. FA olgularında elde ettiğimiz skorların araştırmacıların da bildirdikleri gibi PTKFV olgularına göre düşük ve nispeten değişken özellikte olması sebebi ile bu olguların daha fazla sayıda ve bizim de kullandığımız belirteç paneli ve diğerleri ile daha detaylı değerlendirildiği yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir. AN ve NH olgularında bu üç belirtecin yeterli seviyede boyanma yaygınlık ve yoğunluk gösterememesinin ortaya konması ile birlikte özellikle NH olgularında CK19 ile elde edilen nispi yüksek skorların araştırılması için ise fazla NH olgusu üzerinde bu belirteçle yeni çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesi oluşmaktadır.

SONUÇLAR:

1. Çalışmamızda 23 adet PTKFV, 16 adet foliküler adenom, 40 adet adenomatoid nodül ve 44 adet nodüler hiperplazi tanısı almış olan toplam 123 olgu yer aldı.
2. Değerlendirilen materyalin türü, bilateral total tiroidektomi, tiroid lobektomi, dış merkez biyopsisinin ve materyalinin konsültasyonudur.
3. Çalışmamıza dahil edilen olgularda immunhistokimyasal olarak Gal-3, HBME-1 ve CK19 ile foliküler paternli lezyonların boyanma özellikleri değerlendirilmiştir.
4. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Gal-3, HBME-1 ve CK19 belirteçleri ile PTKFV vakalarında diğer tüm gruplara göre daha yaygın ve yoğun boyanma skorları belirlenmiştir.
5. FA olgularında elde ettiğimiz skorların, PTKFV olgularına göre düşük ve nispeten değişken boyanma özelliğinde olması sebebi ile daha detaylı değerlendirildiği yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.
6. AN ve NH olgularında bu üç belirtecin yeterli seviyede boyanma yaygınlık ve yoğunluk gösteremediği ortaya konmakla birlikte, özellikle NH olgularında CK19 ile elde edilen nispi yüksek skorların araştırılması, bu belirteçle daha geniş serilerde yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, et al.: Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27^{kip1} in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J Korean Med Sci*, 22(4):621-628, 2007.
2. Baloch ZW, LiVolsi VA: Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*, 117:143–150, 2002.
3. Suster S: Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 130:984–988, 2006.
4. Castro MR, Gharib H: Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*, 142:926–931, 2005.
5. Fischer S, Asa SL: Application of immunohistochemistry to thyroid neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*, 132(3):359-72, 2008.
6. Fernandez PL, Merino MJ, Gomez M: Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue. *J Pathol*, 181:80–86, 1997.
7. Cvejic DS, Savin SB, Petrovic IM: Galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma: relation to histomorphologic growth pattern, lymph node metastasis, extrathyroid invasion, and tumor size. *Head Neck*, 27:1049–1055, 2005.
8. Sheibani K, Esteban JM, Bailey A: Immunopathologic and molecular studies as an aid to the diagnosis of malignant mesothelioma. *Hum Pathol*, 23:107–116, 1992.
9. Mase T, Funahashi H, Koshikawa T: HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J*, 50:173–177, 2003.

10. Rezk S, Khan A: Role of immunohistochemistry in the diagnosis and progression of follicular epithelium-derived thyroid carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 13:256–264, 2005.
11. Erickson LA, Lloyd RV: Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Adv Anat Pathol*, 11:175–189, 2004.
12. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J: Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol*, 18:541–546, 2005.
13. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapelle A, Kloos RT: Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*, 18: 48-57, 2005.
14. Saggiorato E, Cappia S, Giuli PD, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F: Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5152-5158, 2001.
15. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*, 14: 338-342, 2001.
16. Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, et al. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer*, 105:87–95, 2005.
17. Choi YL, Kim MK, Suh JW: Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J Korean Med Sci*,. 20:853–859, 2005.
18. Gököz A: Tiroid Bezi Patolojisi. In Mocan KG, Özdamar O, Zengerolu S (eds).: *Temel Patoloji*, İstanbul, Güneş Kitabevi; p.757-766, 2007.

19. İşgör A: Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları, İstanbul, 2000.
20. De Lellis RA: Tumors of The Parathyroid Gland, In:Rosai J, SobbinL, eds., Armed Forces Institute of Pathology, Atlas of Tumor Pathology. Third series, Fascicle 6, Maryland, pp: 95-98, 114,1993.
21. Rosai-Ackerman's Surgical pathology. Vol 1.8.ed.Chapter 2,9 . The C.V Mosby Company St.Louis, Toronto,Washington D.C, pp.493-567, 1996.
22. Jungera C, Carneiro J, Kelley OR: Basic histology a large medical book, 7.ed. p: 481-492,1997.
23. Carcangiu ML: Thyroid. In Mills SE (eds). Histology for Pathologist. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; p.1129-1145, 2007.
24. Sternberg SS: Histology for Pathologist. 2.ed., Raven Press Ltd, New York, pp.1075-1092, 1997.
- 25 Rosai J, Carcangui M, De Lellis RA: Tumor of the thyroid gland. In:Rosai J, SobbinL, eds. Armed Forces Institute of Pathology, Atlas of Tumor Pathology. Third series, Fascicle 6, Maryland, 1992
- 26 Cotran SR, Kumar V, Robbins SL: Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia, WB Saunders Company, pp.1230-41, 1989.
27. Dere F: Tiroid ve paratiroid bezler anatomisinin kavranması. Anatomi. Ç.Ü.. Tıp Fak. Matbaası, Adana, p.497-502, 1990.
28. Rosai J: Thyroid Gland. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Mosby Company, China, p. 515-568, 2004.
29. Kuzey G: Temel Patoloji.1.baskı. Güneş Kitabevi Yayınları,,İstanbul p.764-765, 2007.

30 Baloch ZW, Livolsi VA: Pathology of thyroid and parathyroid disease. In Mills SE (eds): Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; p. 557-595, 2004.

31. Karksson MG, Hardell L, Hallquist A: No association between immunohistochemical expression of p53, c-erbB-2, ki67, estrogen and progesterone receptors in female papillary thyroid cancer and ionizing radiation. *Cancer Let*, 120:173-177, 1997.

32. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Hass O, Niederle B: C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol*, 22: 722-728, 1998.

33. Guyton AC: Tiroid bezi ve metabolik hormonlar. *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, p.1293-1330. 1986.

34. Dzieciol J, Maldyk J, Lebkowska U, Sawicki B, Augustynowicz A, Gorska M: Proliferative activity of thyroid follicular cells in nonneoplastic goitre and the level of selected thyroid hormones in blood serum. *F Histochem et Cytobiolog*, 37: 67-68, 1999.

35. Maitra A, Abbas AK: The Endocrine System. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds): *Pathologic Basis Of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders;, p.1164-1189, 2005.

36. Martin-Lacave I, Rojas F, Bernabe R, Utrilla JC, Fernandez-Santos JM, Miguel M, Conde E: Comparative immunohistochemical study of normal, hyperplastic and neoplastic C cells of the rat thyroid gland. *Cell and Tissue Res*, 309; 361-368, 2002.

37. Thompson L DR, Adair C: Non-neoplastik lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (ed): *Endocrine Pathology*. CL Elsevier, p. 1-142, 2006.

38. Delellis RA, Williams ED: Tumours of the Thyroid and Parathyroid. In: Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). The WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press, p. 50-133, 2004.
39. Lack EA, Farber JL, Rubin E: The endocrine system. In: Rubin E, Farber JL (eds). Pathology. 3th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, p. 1162-1179, 1999.
40. Öz F: Tiroid Lezyonları Atlası. Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005.
41. Beesley MF, McLaren KM: Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathol*, 41; 236-243, 2002.
42. Mckee GT: The thyroid gland. In: *Cytopathology*. Mosby-Wolfep. pp.85-111, ; 1997.
43. Bakiri F, Djemli FK, Mokrane LA, Djidel FK: The relative roles of endemic goiter and socioeconomic development status in the prognosis of thyroid carcinoma. *Am Cancer Soc*, 82: 1146-1152, 1998.
44. Miettinen M, Kovatich AJ: Keratin subset in papillary and follicular thyroid lesions. *Virch Arch*, 431: 407-413, 1997.
45. Lam KY, Lui MC, Lo CY: Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas. *EJSO*, 27: 631-635, 2001.
46. Mills S.E. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572.
47. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A: Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, 97:1181-1185, 2003.
48. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, Rumilla K, Lloyd RV: Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Endocr Pathol*, 17: 213-223, 2006.

49. Williams ED: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*, 8: 181-183, 2000.
50. Yenerman M: Patolojik fonksiyon, hücrelerde bölünme, çoğalma, diferansiyasyon ve korunma fonksiyonlarında bozukluklar. *Genel Patoloji. İÜ Tıp Fakültesi Vakfı, İstanbul*, p. 661-699, 1994.
51. Hall PA, Levison DA: Assessment of cell proliferation in histological material. *J Clin Pathol*, 43:184-192, 1990.
52. Trere D, Farabegoli F, Cancellieri A, Ceccarelli C, Eusebi V, Derenzini M: Agnor area in interphase nuclei of human tumors correlates with the proliferative activity evaluated by bromodeoxyuridine labelling and ki67 immunostaining. *J Pathol*, 165: 53-59, 1991.
53. Delellis RA, Shin SJ: Immunohistology of endocrine tumors. In: Dabbs DJ (ed). *Diagnostic Immunohistochemistry*. CL Elsevier, China, p. 267-276, 2006.
54. Rosai J: Immunohistochemical markers of thyroid tumors significance and diagnostic applications. *Tumori*, 89:517-519, 2003.
55. Bejarano PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW: Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in thyroid neoplasms. *App IHC Mol Morphol*, 8;189-194, 2000.
56. Katoh R, Kawaoi A, Miyagi E, Li X, Suzuki K, Nakamura Y, Kakudo K: Thyroid Transcription factor-1 in normal, hyperplastic and neoplastik follicular thyroid cells examined by immunohistochemistry and nonradioactive in situ hybridization. *Mod Pathol*, 13: 570-576, 2000.
57. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R: Follicular and hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*, 22: 1512-1520, 1998.

58. Cameron BR, Berean KW: Cytokeratin subtypes in thyroid tumors: Immunohistochemical study with emphasis on the follicular variant of papillary carcinoma. *J Otolaryngol*, 32: 319-322, 2003.
59. Goossens A, Heimann R: CK19 is present in fetal thyroid tissue. *Am J Clin Pathol*, 92: 654-658, 1989.
60. de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira FF, Assumpao LV, Metze K, Ward LS: Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathol*, 47: 391-401, 2005.
61. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT: Diagnostic usefulness of HBME-1, galectin-3, CK19 and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 126: 700-708, 2006.
62. Volante M, Bozzalla-Cassione F, Depompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Papotti M: Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virch Arch*, 445: 183-188, 2004.
63. Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV: Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1. *Endocr Pathol*, 14: 55-60, 2003.
64. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, Negro F, Massi G: Galectin-3, a marker of well-differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules with cytological atypia. *Histopathol*, 40: 80-87, 2002.
65. Hermann ME, Livolsi VA, Pasha TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW: Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med*, 126: 710-713, 2002.

66. Ulukuş EÇ, Canda Mİ: Tiroid papiller karsinomlarında ki67, bcl-2 ve p53 immunreaktivitelerinin klinikopatolojik prognostik faktörler ile ilişkisi. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 7: 98-104, 2001.
67. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, Mernyei M, Mori M, Oyama T, Machinami R: Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol, 17: 375-381, 1993.
68. Soyer HP: ki67 immunstaining in melanocytic skin tumors. Correlation with histologic parameters. J Cutan Pathol, 18: 264-272, 1991.
69. Erickson LA, Jin L, Goellner JR, Lohse C, Pankratz VS, et al: Pathologic features, proliferative activity and cyclin D1 expression in hurthle cell neoplasms of the thyroid. Mod Pathol, 13: 186-192, 2000.
70. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, Livolsi VA: Diagnostic value of differential expression of CK19, galectin-3, HBME-1, erk, ret and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. Endocr Pathol, 17: 225-234, 2006.
71. Mai KT, Bokhary R, Yazdi HM, Thomas J & Commons AS: Reduced HBME-1 immunoreactivity of papillary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma-related neoplastic lesions with hurthle cell and/or apocrine-like changes. Histopathol, 40: 133-142, 2002.
72. Livolsi VA, Baloch ZW: Follicular neoplasms of the thyroid: view, biases, and experiances. Adv Anat Pathol, 11(6):279-287, 2004.
73. Chen H, Izevbaye I, Chen F, Weinstein B: Recent advances in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. North Am J Med and Sci, 5(4):212-216, 2012.
74. Yeğen G, Demir MA, Ertan Y, Aknalbant O, Tunçyürek M: The role of immunohistochemistry in differantial diagnosis of follicular patterned lesions of thyroid. Turkish J Pathol, 25(3):90-99, 2009.

75. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Borson-Chazot F, et al.: Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol-Res Pract*, 209:585-592, 2013.
76. Asa SL: The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol*, 16(4):295-309, 2005.
77. Ciu W, Sang W, Zheng S, Ma Y, Liu X, Zhang W: Usefulness of cytokeratin-19, galectin-3 and Hectortin-1 in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Clin Lab*, 58(7-8): 673-680, 2012.
78. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Kazusada S, et al. : Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation, *Hum Pathol*, [31\(4\)](#):428–433, 2000.
79. Kovacs RB, Földes J, Winkler G, Bodo M, Sapi Z: The investigation of galectin-3 in diseases of the thyroid gland. *Eur J Endoc*, 149:449-453, 2003.
80. Volante M, Bozalla-Cassione F, Orlandi F, Papotti M: Diagnostic role of galectin-3 in follicular thyroid tumors. *Virchows Arch*, 444: 309-312, 2004
81. Weber KB, Shroyer KR, Heinz DE, Nawaz S, Said MS, Haugen BR: [The use of a combination of galectin-3 and thyroid peroxidase for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer.](#) *Am J Clin Pathol*, 122(4):524-531, 2004.
82. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R, Stern Y: Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head&Neck*, 26:960-966, 2004.
83. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al.: [Galectin-3 expression in follicular tumours: an immunohistochemical study of its use as a marker of follicular carcinoma.](#) *Pathol*, 37(4):296-298, 2005.

84. Savin SB, Cvejic DS, Jankovic MM: [Expression of galectin-1 and galectin-3 in human fetal thyroid gland.](#) J Histochem Cytochem, 51(4):479-83, 2003.
85. [Bartolazzi A](#), [Gasbarri A](#), [Papotti M](#), [Bussolati G](#), [Lucante T](#), et al.: Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. [Lancet](#). 26;357:1644-1650, 2001.
86. Saleh HA, Feng J, Tabassum F, Al-Zohalli O, Husain M, Giorgadze T: Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. [CytoJournal](#), 6:1-18, 2009.
87. Freitas BCG, Cerutti JM: Genetic markers differentiating follicular thyroid carcinoma from benign lesions. [Mol Cell Endoc](#), 321:77-85, 2010.
88. [Mataraci EA](#), [Özgüven BY](#), [Kabukçuoğlu F](#): Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions. [Pol J Pathol.](#), 63(1):58-64, 2012.
89. Tang QS, Teng XD, Ding W, Zhou J, Yao HT, Ying LX, Xu LM: [Expression of GADD153 in follicular tumors of thyroid and comparison with CK19, Galectin-3 and HBME-1.](#) [Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi](#). 40(11):745-748, 2011.
90. Matesa-Anic D, Moslavac S, Matesa N, Cupic H, Kusic Z: [Intensity and distribution of immunohistochemical expression of galectin-3 in thyroid neoplasms.](#) [Acta Clin Croat](#), 51(2):237-241, 2012.
91. Gasbarri A, Marchetti C, Iervasi G, Bottoni A, Nicolini A, et al.: From the bench to the bedside. Galectin-3 immunodetection for improving the preoperative diagnosis of the follicular thyroid nodules. [Biomed Pharmacotherapy](#), 58:356-359, 1999.
92. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, Puligheddu B, Termine A, Cappia S, De Giulii P, Angeli A: Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. [Cancer Res](#), 15;58(14):3015-3020, 1998.

93. [Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J](#), et al.: Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer*, 85(11):2475-2484, 1999.
94. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, et al.: [Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application](#). *Endocr Relat Cancer*, 12(2):305-317,2005.
95. Niedziela 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 Metab*, 87(9):4411-4415, 2002.
96. Liu YY, Morreau H, Kievit J, Romijn JA, Carrasco N, Smit JW: [Combined immunostaining with galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, Hector Battifora mesothelial-1, cytokeratin-19, peroxisome proliferator-activated receptor- \$\gamma\$, and sodium/iodide symporter antibodies for the differential diagnosis of non-medullary thyroid carcinoma](#). *Eur J Endocrinol*, 158(3):375-384, 2008
97. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MA, Friguglietti CU, Kimura ET: [Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors](#). *J Clin Endocrinol Metab*, 87(10):4806-4810, 2002.
98. Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, et al.: [Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms](#). *Histopathology*. 45(5):493-500, 2004.
99. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA: [Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a note of caution](#). *Am J Clin Pathol*. 116(5):696-702, 2001.
100. [Cerilli LA, Mills SE, Rumpel CA, Dudley TH, Moskaluk CA](#): Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol*. 118(2):186-193, 2002.

101. Bukhari U, Sadiq S, Kehar SI: [Differential expression of CK 19 in follicular adenoma, well-differentiated tumour of uncertain malignant potential \(WDT-UMP\) and follicular variant of papillary carcinoma.](#) J Pak Med Assoc, 59(1):15-18, 2009.

102. Fonseca E, Nesland JM, Höie J, Sobrinho-Simões M: [Pattern of expression of intermediate cytokeratin filaments in the thyroid gland: an immunohistochemical study of simple and stratified epithelial-type cytokeratins.](#) Virchows Arch, 430(3):239-245, 1997.

103. [de Matos LL](#), [Del Giglio AB](#), [Matsubayashi CO](#), [de Lima Farah M](#), [Del Giglio A](#), [da Silva Pinhal MA](#): Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. [Diagn Pathol](#), 13:7-97, 2012.

104. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O: [Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules.](#) Diagn Pathol, 22(5):9-20, 2010.

105. [Barut F](#), [Onak Kandemir N](#), [Bektas S](#), [Bahadir B](#), [Keser S](#), [Ozdamar SO](#): Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19.

Endocr Pathol., 21(2):80-89, 2010.

