

T.C.
Dicle Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI İLE FOLLİKÜLER
NEOPLAZMLARININ AYIRICI TANISINDA CD56, HBME-1, P63
EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HÜLYA ETEM

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT MIZRAK

Diyarbakır -2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle daima yol gösterici olan, deneyimlerinden yararlandığım başta değerli hocam Prof. Dr. Bülent Mızrak 'a,

Mesleki ve sosyal deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Doç. Dr. Hüseyin Büyükbayram ve Yrd. Doç. Dr. Selver Özekinci'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, Dr. Çiğdem Dicle Arıcan, Dr. Işık İkbal Akgün, Dr. Yeliz Karakaya, Dr. Ulaş Alabalık, Dr. Bülent Aral, Dr. Gülseren Özel, Dr. Songül Yerlikaya'ya

Laboratuar ve immunohistokimya çalışanlarına, arşiv görevlisine ve sekreterlerimize, Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Prof. Dr. M. Yusuf Çelik'e,

Sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Murat Etem'e, Ayça'ma ve Aytuğ'uma, hayatımın her aşamasında sevgi ve desteğini yanımda hissettiğim anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Araştırma Proje Komisyonu'na (DÜPAK) teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL METOD.....	32
BULGULAR.....	35
RESİMLER.....	42
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	52.
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ

Tiroidin primer selim tümör veya tümöre benzer adenomatöz nodülleri yaygın olarak görülür (25). Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %1-10'unda tiroidde tek nodül vardır, ancak guatrın endemik olduğu bölgelerde insidans anlamlı olarak daha yüksektir. Tek nodül, kadınlarda erkeklerden dört kat daha fazladır, insidansı tüm yaşlarda artmıştır. Çoğu tek nodül benignidir; folliküler adenomu veya neoplastik olmayan lokalize bir durumu (nodüler hiperplazi, basit kist veya fokal tiroidit) ifade eder.

Tiroid adenomları ise normal tiroidden ayrı, tek kitlelerdir. Tümü folliküler neoplazmları temsil eden çok sayıda histolojik tipi vardır. Büyük bölümü non fonksiyoneldir (23).

Primer tiroid kanserleri ise diğer tiroid maligniteleri arasında %1 oranındadır (25). Yapılan araştırmalar göstermiştir ki Amerika Birleşik Devletlerinde erişkin popülasyonda tiroid karsinomları insidansı % 1,5 civarındadır (17).

Tiroidin malignitelerinin en büyük grubunu follikül epitelinden gelişen maligniteler oluşturmaktadır (25). Tiroidin follikül hücresi kökenli kanserlerinde morfolojik fenotip, klinik davranış ve genotipik yönden belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Tiroid karsinomunda majör fenotipik özellikler dikkate alındığında, papiller tiroid kanserine özgün nükleer yapılar, folliküler kanserlerde de invazyon baskın nitelik olarak görülür.

Tiroid karsinomları patogenezinde hem genetik, hem çevresel, hem de hormonal olmak üzere birçok faktör rol oynar (25).

Papiller tiroid kanserleri oldukça sık görülen kanserlerdir. Son zamanlarda tiroid papiller kanserlerinde oldukça belirgin bir artış meydana gelmiştir. Papiller tiroid kanserlerinin özellikle folliküler varyantlarının, diğer folliküler neoplazmlardan ayrımında, sıkça yorum farklılıklarına rastlamaktayız (1). Bu amaçla farklı çalışmalarda değişik immunohistokimyasal markerlar kullanılmıştır. Çalışmamızda papiller tiroid karsinomlarını folliküler neoplazmlardan ayrımını yapmak amacıyla CD56, p63, HBME-1 immunohistokimyasal markerlarını değerlendirdik.

CD56, nöral hücre adhezyon molekülünün 140 kDa izoformu olup, ekspresyonu tümör hücrelerinin migratuar yeteneklerini etkileyebilmektedir. Bu bağlamda düşünüldüğünde CD56 negatifliği bazı malignitelerde kötü prognozla koreledir. Papiller tiroid karsinomlarında CD56'nın negatif, papiller tiroid kanserleri dışındaki tüm folliküler neoplazmlarda pozitif olduğu şeklinde yayınlar vardır (1, 2, 3, 4, 5).

P63, 3q27 de lokalize olan ve altı farklı izoformu kodlayan p53- homolog nükleer

transkripsiyon faktörüdür. P63 tümör suprese edici özellikleri tartışmalıdır ve bu gendeki mutasyonlar, insan malignitelerinde oldukça nadirdir (1, 6, 7). Bu gen bazal ve yassı hücreler ile prostat asinus ve duktus bazal hücreleri gibi myoepitelyal hücrelerde, meme ve yassı hücreli karsinomun myoepitelyal hücrelerinde sürekli olarak eksprese edilir (1, 6, 8). Papiller tiroid karsinomlarının tümünde fokal pozitiflik beklenirken, papiller kanser olmayan tiroid lezyonlarında negatif olduğu yönünde yayınlar vardır (1, 6, 7).

HBME-1 (mezotelin), esas olarak mezotel hücre belirleyicisidir. Follikül epitelinde kaynaklanan malign tümörlerde belirleyici olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak; sadece papiller karsinomlarda değil, folliküler karsinomlar ve onkositik tümörlerde de immün reaktivite görülmektedir (9, 10). Papiller tiroid karsinomlarında lümen tarafında sitoplazma zarında çizgisel ve saçaklı boyanma, folliküler neoplazmlarda kısmi ve yer yer boyanma mevcuttur (11). Bu marker tanı koymada güçlük çekilen papiller karsinomları, papiller hiperplazili olgulardan ayırmada faydalı olduğu, olduğu saptanmıştır (12).

Bu çalışmada 2005-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda papiller karsinom tanısı almış 40 adet, folliküler adenom, folliküler karsinom ve malignite potansiyeli belirlenemeyen folliküler tümörden oluşan folliküler neoplazm olgularının 40 adet tiroidektomi materyali retrospektif olarak değerlendirildi. Seçilen parafin bloklara CD56, P63, HBME-1 immunohistokimyasal markerları çalışıldı. Papiller karsinom ve folliküler neoplazmlar boyanma özelliklerine göre karşılaştırma yapıldı.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYOLOJİ

Tiroid bezi embriyoda gelişen ilk endokrin organdır. İlk farinksin tabanında endodermal kalınlaşma olarak 24. günde ortaya çıkar. Bu yapı aşağı doğru uzayarak tiroid divertikülünü oluşturur. Daha sonra bu yapı aşağıya boyuna doğru iner. Kısa bir süre tiroid dil ile triglossal kanal yolu ile bağlantı kurar. Bu kanalın dile açıldığı alan foramen cecum olarak bilinir. Tiroid divertikulumu daha sonra birbirlerine isthmus ile bağlanan sağ ve sol loblara ayrılır. 7. haftada tiroid erişkindeki yerine yerleşirken tiroglossal kanal da dejenere olur.

Gelişimin başlangıcında endodermal hücre kütlesi olan tiroid, damardan zengin mezenkimin bu kütlenin aralarına girmesi ile epitelyal kordonlar haline gelir. 10. haftada kordonlar küçük hücresel gruplara ayrılır. Daha sonra her hücre grubunun ortasında lümen belirir. Tiroid follikülleri olarak adlandırılan bu yapılar içinde 11. haftada kolloid birikimi başlar. 5. yutak cebinden gelişen ultimobranchial cisim hücreleri ise tiroidin parafoliküler hücrelerini oluşturur (13).

ANATOMİ

Tiroid en büyük endokrin organdır (22). Tiroid bezi iki lob ve istmustan oluşur ve her iki lob yaklaşık 5x 2,5x 2 cm boyutlarında ve her iki tiroid lobu, istmusla beraber 15-20 gram ağırlığındadır (11). Yenidoğanda yaklaşık 1,5 gram olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek yetişkindeki ağırlığına ulaşır.

Vücut kitlesi arttıkça tiroidin büyüklüğünde artmaktadır. Boyutlar fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyot alınımına bağlı olarak değişiklik gösterir (14, 15).

Servikal 5. ve Torakal 1. vertebralar düzeyinde boynun ön alt kısmında, larenks ve trakeanın önünde krikoid kıkırdağın altında yerleşmiştir (16). İki yan lob ve bir istmustan oluşan tiroid bezi fibröz bir kapsülle çevrili olup, buradan ayrılan fibröz doku bantları parankimi düzensiz lobüllere ayırır (17). Boyun fasyasının orta yaprağının oluşturduğu başka bir fibröz kapsül ön tarafta tiroide gevşek olarak yapışmıştır. Bu kapsül arka tarafta ise tiroid bezini, trakeayı, boyun damar ve sinir paketini tespit eder. Tiroid bezinin önünde infrahyoid kaslar (m. Sternohyoideus ile m.sternothyrohyoideus) bulunur. Paratiroid bezleri tiroidin arkasında tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında bulunur (18).

Tiroid bezinin kanlanması superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Superior ve medial ven, eksternal juguler vene dökülürken, inferior tiroid ven, brakiosefalik sisteme

katılır. Zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroidin superior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür (19).

HİSTOLOJİ VE FİZYOLOJİ

Tiroid histolojik olarak 3 komponentten oluşur; 1- Follikül hücreleri veya tiroositler 2- C hücreleri 3- Stroma. Tiroidin en küçük birimi follikül olup, her biri 20-40 follikülden oluşan lobüllerden oluşur (17, 20). Tiroid uniform veya farklı hacimde küboidal-alçak kolumnar epitelle döşeli ve tiroglobülin, özellikle yaşlılarda okzalat kristalleri de içeren kolloidle dolu folliküllerden ibarettir (17). Epitel hücreleri, genellikle ışık mikroskobu ile görülmeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Nukleusları büyük ve veziküler olup, yerleşimi sentrik ya da bazal membrana yakındır. Bir ya da daha çok nukleol içerebilir. Sitoplazma ince granüler ve soluk bazofiliktir.

Tiroid bezi vücudun en iyi cevap verici organlarından biridir. Cevaplar pek çok stimulusa karşı ve devamlı, adaptasyon durumlarında (puberte, gebelik ve fizyolojik stres) daha aktif ve devamlıdır. Morfolojik olarak epitelinin yapısı ve koloidin boyanma özellikleri dokunun fonksiyonu hakkında bilgi verir. Epitel; inaktif bezde yassılaştırmış, aktivasyonda yüksek- kolumnar, hatta ilerlemiş aktivasyonda ‘foldlar’ ve / veya mikropapiller yapılar oluşturabilir. Hücrelerin apikal kısmında kolloid kullanımına bağlı vakuolizasyon (takip sırasında boşalan) vardır ve bu ‘tarak dişi görünümü’ olarak ifade edilir. Kolloid inaktif bezde homojen, dens, eozinofilik, aktivasyonda triglobülinin kullanımına bağlı az veya yoktur. Stres geçince involüsyon olur; epitelin yüksekliği azalır, kolloid birikir ve folikül epitel hücreleri normal hacim ve yapılarına dönerler ancak foldlar ve mikropapiller yapılar kalıcıdır. Hiperplazi ve involüsyon arasındaki normal ilişkide yetmezlik olağan histolojik yapıda küçük veya büyük değişiklikler yapar (17).

Kolloid kuvvetli PAS pozitif reaksiyon verir. Bu durum, içerdiği tiroglobülinin bir protein olmasından kaynaklanır. Follikül hücreleri düşük molekül ağırlıklı Sitokeratin, EMA, Vimentin, Tiroglobülin, TTF-1, S-100, EGFR, Triioitironin, Tiroxin ve hatta östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri pozitif boyanabilir (20).

Bazı patolojik durumlarda bir takım follikül hücreleri büyür, eozinofilik granüler sitoplazmalı hücreler oluşur. Bunlara Hurtle hücreleri (Oksilik hücreler, Askanazy’s hücreleri) denir. Bu hücrelerin işlevi tam olarak bilinmemektedir (19).

C hücreleri kalsitonin salgılayan hücreler olup nöral krestten köken alır. H&E boyası ile zor ayırt edilir. Kalsitonin veya Grimellius ile boyanır. Neonatal hayatta erişkinden fazladır.

Erişkinde bazen nodül oluşturabilir. Nöroendokrin fenotipler, kromogranin, somastostatin vb. salgılar. İskelet sisteminde kalsiyum absorpsiyonunu sağlar, osteoklastları inhibe eder. Kalsitonin geni 11. kromozomun kısa kolunda 6. ekzonda lokalize, katalin ve kalsitonin-related peptid (CGRP) den ibarettir. CGRP tiroid ve sinir sisteminde, katalin sadece tiroidde eksprese edilir. CGRP vazodilatör ve nöromodulatördür. Tiroid epitel hücreleri bazen skuamöz metaplazi gösterebilir, kemik, kırık ve yağ dokusu bulunabilir. Bazen sitoplazmada özellikle tetrasiklin grubu ilaçlara oluşan melanine benzer pigment birikir (siyah tiroid). Bazen de tiroid bezi içinde paratiroid dokusu bulunabilir (17, 23).

Tiroid dokusu tiroid hormonları, özellikle T4(Tiroksin) ve T3(triiodotirozin) salgılar. Bunlar karbonhidrat, protein, metabolizması ile oksijen kullanımını regüle eder. Hormon aktivasyonu santral sinir sistemi, vücut gelişimi ve kemik olgunlaşması için gereklidir. Su ve yiyeceklerde bulunan iyot, iyot peroksidaz ile iyodite çevrilir.

Ön hipofizde trofoplar hipotalamustaki tropik faktörlere cevap olarak dolaşıma TSH, tiroide etki ederek follikül epitel hücrelerinde koloidin tiroglobülinin T4 ve daha az miktarda T3'e dönüşmesine neden olur. T4 ve T3 sistemik dolaşıma geçerek dolaşımdaki plazma proteinlerine (tiroksine bağlı globülin-TGB gibi) bağlanır, periferik dokulara geçer. Bağlı olmayan T4 veT3 hücrelere girer ve nükleer reseptörlere bağlanarak hücrelerde geniş ölçüde gen ekspresyon değişiklikleri, lipid ve karbonhidrat metabolizmasında regülasyon artımı ve protein sentezini stimule eder. Bu olayların net etkisi bazal metabolizmada artmadır. Tiroid bezinin fonksiyonu guatrojenlerle inhibe edilebilir. Böylece T3 ve T4 sentezi baskılanır, TSH seviyesi yükselir ve sonunda tiroid bezi büyür (17).

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 lümene salınır. Lizozomal enzimle tiroglobülin sindirimi gerçekleşir (15).

TİROİDİN NEOPLAZMLARI

Tiroidin primer selim tümör veya tümöre benzer adenomatöz nodülleri yaygın olarak görülürler, primer tiroid kanserleri ise diğer malign tümörleri arasında % 1–1,5 oranındadır. Ancak bu grup tümörler içinde follikül epitelinden gelişen karsinomlar, endokrin sistem maligniteleri içinde en sık rastlanılanıdır. Primer tiroid lenfomaları ve diğer nonepitelyal tümörler ise son derece nadir görülen maligniteleridir (25).

Tiroidin follikül hücresi kökenli kanserlerinde morfolojik fenotip, klinik davranış ve

genotipik yönden belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Tiroid kanserlerinde majör fenotipik özellikler dikkate alındığında papiller tiroid kanserlerinde özgün nükleer yapılar, folliküler kanserlerde invazyon, medullar karsinomlarda nöroendokrin aktivasyonlar, az differansiye tiroid karsinomlarda ise yüksek mitoz ve anaplastik özellikler, yaygın infarktoid nekrozlar baskın nitelikler olarak görülür (25).

WHO 2004 TİROİD TÜMÖRLERİ HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

TİROİD KARSİNOMLARI

Papiller Karsinom

Folliküler Karsinom

Az Differansiye Karsinom

İndifferansiye (Anaplastik) Karsinom

Yassı epitel Hücreli Karsinom

Mukoepidermoid Karsinom

Eozinofiller İçeren Mukoepidermoid Karsinom

Müsinöz Karsinom

Medüller Karsinom

Medüller-Folliküller Mikst Tümör

Fusiform Hücreli Tümör (Timus Tipi Differansiye)

Karsinom (Timus Tipi Differansiye)

TİROİD ADENOMU VE BENZER TÜMÖRLER

Folliküller Adenom

Mikro/Makro/Normofolliküller

Onkositik

Taşlı Yüzük Hücreli

Berrak Hücreli

Lipoadenom

Atipik Adenom

Hyalinize Trabeküler Tümör

DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ

Teratom

Primer Lenfoma ve Plazmasitoma

Ektopik Timoma

Anjiosarkom

Düz kas Tümörleri

Periferal Sinir Kılıfı Tümörleri

Paraganglioma

Soliter fibröz Tümör

Foliküler Dentritik Hücreli Tümör

Langerhans Hücreli Histiositozis (25).

WHO 2004 tiroid tümörleri histolojik sınıflamasında, onkositik (Hürthle / okzifil hücreli) tiroid kanseri yer almamaktadır. Bunun yerine papiller, folliküler, medüller, az differansiye karsinomların onkositik özellikleri taşıyan alt tiplerden söz edilmektedir (26).

Soliter tiroid nodülü, normal tiroid glandı içinde değişik görünümde, palpabl, sınırlı ve şişkindir. Amerika Birleşik Devletleri'nde soliter nodül insidansı % 2–4 iken endemik guatr bölgelerinde oldukça yüksektir. Tek nodül kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha yaygındır ve insidansı tüm yaşlarda artmıştır. Klinik olarak tiroid nodülü bulunan hastalarda neoplastik hastalık ihtimali çok önemlidir. Tek tiroid nodüllerinin çoğu, benign ve folliküler adenomu veya neoplastik olmayan lokalize bir durumu (örneğin nodüler hiperplazi, basit kist veya fokal tiroiditi) temsil eder. Neoplastik nodüllerin %90 dan fazlası adenomlardır. Tiroid karsinomları soliter tiroid nodüllerinin %1 den azını oluşturur.

Birkaç klinik kriter tiroid nodülünün yapısı hakkında ipucu sağlayabilir.

-Tek nodüllerin multipl olanlara nazaran neoplastik olma ihtimalleri fazladır.

-Daha genç hastalardaki nodüllerin (40 yaş altı) neoplastik olma ihtimalleri daha fazladır.

-Erkeklerdeki nodüllerin neoplastik olma ihtimalleri kadınlardakilerden daha yüksektir.

-Baş-boyun bölgesi radyasyon tedavisi öyküsü, tiroide malignite gelişim insidansında artış ile birliktelik gösterir.

-Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüllerin (sıcak veya fonksiyonel nodüller) benign olma ihtimalleri daha yüksektir.

-Bu bilgilerle kesin ayırım yapılamaz. İnce iğne aspirasyon biopsileri tiroid nodülünün değerlendirilmesinde sıklıkla yararlıdır (23).

TİROİD NODÜLLERİNİN MAKROSKOPİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid nodüllerinin makroskopik değerlendirilmesi, tanı koymak kadar önemlidir.

Tiroid nodülüne yaklaşım şöyle olmalıdır:

-Nodüller en büyük çapına uyan bir kesitle, nodül yaklaşık 2 eşit parçaya ayrılmalı ve kesit

yüzü tablaya yatırılmalı ve kapsül yüzü bize bakmalıdır. Kesitler Yamashina'nın tarif ettiği gibi (107), kapsül yüzünden tablaya doğru 0,4- 0,5 cm' lik kalınlıkta olmak üzere birbirine paralel kesitler yapılmalıdır.

-Kapsül ve kapsül dışındaki tümöral olmayan tiroid dokusu mutlaka lezyonla birlikte alınmalıdır.

-Nodülün kapsülü ve kesitteki görüntüsü makroskopik olarak iyi değerlendirilmeli, kapsül düzensizliği aranmalı; bu değerlendirmeye göre kesitler az ya da çok olmalıdır. Kapsülden komşu tiroide uzanan kısım ya da kapsül düzensizliği varsa bu bölüm mutlaka mikroskopik incelemeye alınmalıdır.

-İnce kapsüllü ve kolloidden zengin nodülden yukarıdaki öneriler doğrultusunda birkaç kesit alınmalıdır.

-Kalın kapsüllü ve kolloidden zengin nodülden çok sayıda kesit alınmalıdır.

-İnce kapsüllü ve kolloidden fakir nodüllerin varlığında dikkatli olmalı ve çapa göre kesit alınmalıdır.

-Kalın kapsül ve kolloidden fakir nodül korkutucu lezyondur. Kapsülü içeren kesitler uygun sayıda olmalıdır.

-Kalın kapsül kolloidden zengin nodül folliküler adenom olabileceği gibi, minimal invazyonlu folliküler karsinom ya da makrofolliküler varyantlı papiller karsinomda olabilir.

-Kolloidden fakir nodül, sütlü kahve, sarı-koyu pembe, mat görünümlü ve frajildir. Bunlar mikrofolliküler adenom, trabeküler adenom, hurtle hücreli adenom, folliküler varyantlı papiller karsinom olarak karşımıza çıkar.

Şüpheli nodülün kesit sayısı

-1-2 cm çaplı nodülün tamamı takibe alınacak şekilde kesitler alınmalı.

-2 cm çapın üzerindeki nodüllerden önceki prensiplere dayalı kapsülü içeren uygun kesitler çıplak gözle ve titizlikle incelenmeli, makroskopik olarak kapsül dışına invazyon şüphesi verebilecek bir kısım yani lezyonun dışı doğru uzantısının olup olmadığına bakılmalıdır. Bu konuda kuşku var ise bu kısmı içeren kesitler alındıktan sonra mümkün olduğu kadar fazla sayıda örnekleme yapılmalıdır.

-İnvazyonu yakalamayı sağlayacak kesin bir blok sayısı yoktur.

-2 cm çapından büyük olanlarda ayrı yerlerden alınan örneklerin sayısı 10 adetten fazla olmalı, gerektiğinde ek örnekler alınmalı ve seri kesitler yapılmalıdır.

-Tiroidde soluk, kirli beyaz nodül, öncelikle tiroid karsinomunu düşündürmelidir (11).

ADENOMLAR

Tiroid adenomları tek soliter kitlelerdir. Hemen hepsi tiroid follikül epitel hücrelerinden gelişir ve folliküler adenom şeklinde isimlendirilir. Folliküllerin varlığı veya hacmi ve sellülaritenin tip ve derecesine göre sınıflandırılabilirler. Basit kolloid (Makrofolliküller) adenomlar en sık görülen tiptir ve normal tiroid dokusuna yakın benzerlik gösterir. Diğerleri normal tiroidin embriyogenezindeki safhalarına benzer ve hemen hepsi benzer özellik gösterir. Bazı istinalar dışında adenomların karsinom öncüsü olmadığı açığa kavuşturulmuştur (17, 23).

Tiroid adenomlarının patogenezinde TSH reseptör sinyal yolu önemli bir rol oynar. Bu sinyal sisteminin bir veya iki bileşenindeki aktive somatik mutasyonlar (TSH reseptörünün kendisi veya Gs nin alfa alt biriminde), cAMP yolunda kronik uyarıya neden olur, bu da büyüme avantajı kazanan hücrelerin oluşumunu sağlar. Bu durum folliküler adenom içerisindeki spesifik epitelyal hücrelerin klonal genişlemesi ile sonuçlanır, bunlar otonom biçimde tiroid hormonu üretebilir ve artmış tiroid hormonuna bağlı semptomlara neden olur. Sonuçta, otonom olarak fonksiyon gösteren tiroid adenomlarının % 50- 75' inin nedeni, cAMP'nin yapısal aktivasyonuna yol açan mutasyonlardır (23).

Tipik tiroid adenomu solid, sferik, kapsüllü ve çevre tiroid parankiminden düzgün sınırla ayrılır (Resim 2). Folliküler adenom yaklaşık 3 cm çapta ancak daha küçük veya daha 10 cm' den fazla olabilir. Taze materyalde hücreden zengin olduğu için kesit yüzü kabarık olabilir ve çevre dokuya baskı yapabilir. Rengi, sellülaritesi ve kolloid içeriğine bağlı olarak gri-beyaz ve kırmızı-kahverengi olabilir. Çevre parankim dokusundan iyi sınırlı intakt kapsülle ayrılır. Folliküler adenomda ince fibröz kapsüllüdür. Folliküler karsinomda ise kapsül daha kalındır. Kapsülde orta çaplı damarlar ve düz kas demetleri görülür. İnce ve iyi sınırlı fibröz bağ doku kapsülü çevre parankime bası yapar ve atrofi oluşturur (17, 24).

Adenomlarda sellülarite ve sitolojik görünüm değişiklik gösterir. Hücre sınırları iyi seçilir. Hücreler, uniform, poligonal görünümünde normokromatik nükleuslu, nükleol yok ya da belirsizdir. Mitoz yoktur veya çok azdır. Mitoz olması malignite şüphesini artırır (24).

Adenomların follikül yapı ve kolloid içeriklerine göre çeşitli subtipleri vardır: Makrofolliküler (Basit kolloid), mikrofolliküller (fetal), embriyonel (trabeküler), Hurtle hücreli (oksifil, onkositik), atipik adenoma ve papillalı adenoma. Nadiren hücre hacmi ve nükleus morfolojisinde değişiklik göstererek iğsi hücrelerden oluşabilir. Bunlar Spindle Hücreli Adenom veya Atipik Adenom şeklinde isimlendirilir. Atipik adenom terimi folliküler adenomda pleomorfizm, hücre ve nükleer hacim değişikliği için kullanılır. Pleomorfizm, folliküler karsinomda da görüldüğü için tartışmalıdır. Vasko ve arkadaşlarının atipik folliküler

adenomun muhtemelen premalign lezyon olduğuna dair yayınları vardır (17, 63).

Adenomların çoğu normal tiroid parankiminden daha az radyoaktif iyot tutarlar. Radyonuclide scanning’de adenomalar komşu tiroid dokusuna relatif olarak ‘soğuk nodül’ şeklinde görülürler. Soğuk nodüllerin yaklaşık %10 oranında malign olduğu kanıtlanmıştır. Malignite sıcak nodüllerde nadirdir (17).

Foliküler Adenomlarda Sitolojik Bulgular

Foliküler adenomun sitolojik materyali sellülaritesi fazla, kolloidden fakirdir. Genellikle trabeküler veya mikrofolliküler paterne sahiptir. Nükleuslar uniform, oval yuvarlak granüler kromatinlidir. Nükleol belirginliği yoktur, sitoplazma dar ve soluktur. Sitolojiye dayanarak bir folliküler adenomu, iyi differansiye folliküler karsinomdan ayırmak mümkün değildir (32, 33).

Foliküler Adenomda İmmunohistokimya

Nadiren kullanılır. Tanı koymada güçlük çekilen vakalarda Tiroglobülin, TTF-1 ve bazı sitokeratinler kullanılabilir (24).

TİROİDİN MALİGN TÜMÖRLERİ

Tiroid kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık % 1,5 ini oluşturur. Çoğu erişkin yaşta ve baskın olarak kadınlarda görülür (4 kat fazla). Orta yaş erişkinlerde ve yaşlılarda daha sıktır. Kadınlarda daha çok görülmesi östrojen reseptör ekspresyonu ile ilişkilidir. Bazı kanser formları, bilhassa papiller karsinomlar çocuklarda görülebilir. Çocuk ve genç erişkinlerde görülenler ise erkek ve kadında aynı orandadır (17, 23).

Tiroid karsinomlarının çoğu iyi differansiye olup (% 90- 95) nispeten daha az agresiflerdir. Tiroid karsinomlarının ana alt tipleri ve göreceli sıklıkları şöyledir:

Papiller Karsinom %75-80

Foliküler Karsinom %10-20

Medüller Karsinom %5

Anaplastik Karsinom %5 den az (23).

Tiroid karsinomuna predispoze en önemli risk faktörü özellikle yaşamın ilk ve ikinci on yılında iyonize radyasyona maruz kalmaktır. Risk faktörü olan radyasyonun önemi; atom bombasından sonra, Marshall Adalarında çocuklarda görülen papiller karsinom insidansının artmasıyla anlaşılmıştır. Ukrayna’da Chernobyl nükleer patlamasından sonra radyasyona, radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid karsinom insidansında

artış görülmüştür.

Bazı onkogenlerin aktivasyonu ve mutasyonu bazı tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. En iyi tanımlanan, papiller ve meduller tiroid karsinomlarında rol oynayan RET protoonkogenleridir. Normal tiroid folliküler hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni tirozin kinaz reseptörünü kodlar (17).

PAPİLLER KARSİNOM

Tiroidin follikül hücresi tipinde differansiye olan ve özgün nukleus yapısına sahip olan tümördür. 1980'li yıllara oranla tüm dünya üzerinde artış gösteren papiller tip tiroid karsinomunun mortalite oranlarında ise azalma dikkati çekmektedir (25, 26)

Herhangi bir yaşta görülebilsede en sık 20-50 yaşlar arasında kadınlarda sıktır (23).

Etyoloji

Papiller tiroid karsinomunun etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, farklı hücrel ve genetik faktörler rol oynar.

1-İyot : Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği olan bölgelerde görüldüğünü desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatrın görüldüğü ülkelerde diyetle iyot eklemekle, folliküler karsinom insidansının azaldığı, ancak papiller karsinom insidansının arttığı izlenmiştir (27, 79).

2-Radyasyona maruziyet: Papiller tiroid karsinomunun gelişmesinde en önemli faktör baş-boyun bölgesi ve toraksa uygulanan radyasyondur. Radyasyona maruziyet ve tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıldır.

3-Otoimmün hastalıklar: Graves'li hastalarda papiller tiroid karsinomlarının daha sık görüldüğüne ait görüşler vardır. Birçok araştırma papiller tiroid karsinomlarının 1/3'ünün kronik tiroidit zemininde geliştiğini göstermektedir.

4-Hormonal ve Reprodüktif faktörler: Papiller tiroid karsinomun da çeşitli hormonal faktörlerin rol oynadığına dair çalışmalar vardır; artmış parite, ilk gebelik yaşının geç olması, fertilite sorunları, oral kontraseptifler.

5-Genetik sendromlar: Familial Adenomatöz Polipozis Koli, Cowden sendromu, nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Ataksi-Telenjaktazi Sendromlu hastalarda papiller tiroid karsinomu görülmüştür. Familial Polipozis koli sendromlu hastaların % 1- 2 sinde papiller karsinom (% 95 den fazla) görülmektedir.

6-Tiroid ve paratiroid Adenomu: Bazı çalışmalar; paratiroid hiperplazisi veya adenomunun, papiller tiroid karsinomu ile birlikteliğini göstermiştir (27).

Morfoloji

Papiller tiroid karsinomu morfolojik olarak komşu parankimi infiltre edebilen, multifokal veya soliter lezyonlardır. Bazen kistik değişiklik veya kalsifikasyon eşlik edilebilir. Mikroskopik görünüm baskın olarak papiller yapıdaki lezyonlardan, çoğunlukla folliküler (papiller karsinom folliküler varyant) elamanlardan oluşan lezyonlara kadar değişen bir spektrumda yer alır. Papiller karsinom tanısı papiller yapı olmasa bile nükleer özelliklere dayanır (23).

Graves hastalığındaki abortif (kısa, küçük, uzantılar) papiller yapılar dışındaki dallı-budaklı intrafolliküler gelişmeler bazen sorun yaratabilir. Böyle bir lezyonu, maligniteden ayırmak zorunda kalındığında öncelikle papiller karsinoma ait çekirdek özelliklerinin aranması gerekir (11).

Papiller karsinomda morfolojik özellikler şunları içerir:

-Hipokromatik, nükleol içermeyen, boş nükleuslar ve nükleus uzun eksenine paralel nükleer yarıklar (nuclear groove) izlenir (papiller karsinom için diagnostik). Nükleus zarı biraz düzensiz ve kalındır.

-Nükleer overlapping (üst üste gelme özelliği)

-Nükleer eozinofilik inklüzyonlar (stoplazmik invajinasyonlar)

-Psammoma cisimcikleri (konsantrik kalsifikasyonlar); nekrotik tümör hücrelerinin üzerine kalsiyum çökmesi sonucu meydana gelir. Papiller tiroid karsinomu dışında tükrük bezi tümörleri, akciğer karsinomları, overin yüzey epitelinden kaynaklanan tümörlerde, meningiomlarda da görülür.

-Papiller yapılar ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç sıralı, kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda da papiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu prizmatik epitel ile döşelidir.

Şeffaf nükleuslar olguların % 80'inde, intranükleer psödoinklüzyonlar % 80- 85'inde, nükleer groove'lar ise hemen hemen tamamında görülür (11, 23, 27).

Papiller karsinom tipik olarak lenf bezlerini invaze eder. Ancak yaşam süresi uzundur. Olguların ¼ 'ünde tiroid dışı yayılım mevcuttur. Genç yaşta olan hastalarda servikal lenf bezi metastazı bulunabilir (28).

Papiller Tiroid Karsinom Varyantları

1-Foliküler Varyant: Papiller karsinomun en yaygın subtipidir (Resim 1). Kapsüllü, kısmen kapsüllü veya diffüz multinodüler yapıda olabilir. Bu tipte multisentrisite, vasküler invazyon, nodal yayılım yanı sıra, akciğer, kemik gibi uzak metastazlar sık gözlenir (25, 26). HBME-1, galektin-3, CK19 pozitifliği foliküler adenomun, papiller karsinomdan ayırımında en etkili kombinasyondur (30).

2-Makrofoliküler Varyant: Seyrek görülen bu tipte geniş foliküler kolloid içerir, koloidal nodülle karışabilir, daha az oranda lenf bezi metastazı yapar.

3-Onkositik Varyant: Küçük ya da büyük poligonal onkositik hücre değişimi gösteren kapsüllü tümörlerdir. Nükleer özellikler papiller karsinoma özgündür, dar ya da geniş foliküler yapılar ve papillalar içerir.

4-Berrak Hücreli Varyant: Klasik papiller karsinom tipindeki tümörde hücreler çoğunlukla veya tümüyle berrak tipte ise tümör bu şekilde adlandırılır.

5-Diffüz sklerozan Varyant: Bileteral diffüz yayılım gösteren, gençlerde daha sık görülen bu varyantta mikroskobik olarak stromal fibrozis, lenfositik infiltrasyon, mikrokalsifikasyonlar küçük bol papillalar, skuamöz metaplaziler görülür. Tiroid dışı yayılım daha sık gözlenir.

6-Yüksek Silendirik Hücreli (Tall Cell) Varyant: Daha çok ileri yaşlardaki erkeklerde görülen bu tipte tümör hücreleri kendi genişliklerinin üç katı yükseklikte olup, geniş eozinofilik sitoplazmalı, papiller karsinoma özgün belirgin nükleuslara sahiptir. Nekroz, mitoz ve tiroid dışı yayılım bu varyantta siktir. Bu varyantın prognozu, klasik tip papiller karsinoma göre oldukça kötü olup yüksek mortalite göstermektedir.

7-Prizmatik Hücreli (Columnar Cell) Varyant: Tümör endometrium tipi psödostrafiye prizmatik hücrelerden oluşur. Papiller, trabeküler solid yapıların yanı sıra, oval şekilli, içi boş folikül yapıları içerir. Metastazlarında diğer adenokarsinomdan ayrımı zordur. Klinik olarak agresif seyirlidir.

8-Solid Varyant: Tümör hücreleri solid topluluklar yapsa da papiller karsinoma özgün nükleus yapısını içerir. Çocuk yaşlarında görülen tiroid karsinoma daha çok bu tiptedir. Vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım vakaların üçte birinde gözlenir.

9-Kribroform Karsinom Tipinde Varyant: Daha çok genç kadınlarda ve multifokal yerleşimli bu tipte tümörde papiller, solid, kribroform, fusiform/ skuamoid yapılar bulunur. Papiller tip nükleus yapısı ise yer yer hiperkromatik karakter alabilir. Kribriform tipte papiller karsinom PAP ve Gardner Sendromu olan hastalarda gözlenir.

10-Nodüler Fasiitis Tipinde Stromalı Papiller Karsinom: Bu varyanta tümörün stromal reaksiyonu baskındır. Neoplastik epitelyal komponentin anlaşılmasını güçleştirir. Bazı odaklarda fibroadenom benzeri görünümle sonuçlanır.

11-Fokal insular komponentli Papiller karsinom

12-Papiller ve Medullar Kombine Karsinom

13-Papiller Mikrokarsinom: Tiroidin insidental olarak bulunan, 1 cm çapında veya daha küçük boyuttaki papiller tip karsinomları mikrokarsinom olarak adlandırılır. Otopsi serilerinde % 30, nonneoplastik tiroidektomi materyallerinde % 24 oranında gözlenir. Çoğu kez tiroid kapsülüne yakın yerleşimlidir, mikro odak 1-2 mm çapında olduğunda nonsklerotik ve kapsülsüzdür. Papiller mikrotümör olarak adlandırılır. Tümör, boyutu arttıkça skleroz ve stromal desmoide eşlik eder. Genellikle düzgün papiller yapılara sahiptir. Lenf bezi metastazı ile saptanan vakalarda vardır. 1 cm altında büyük servikal lenf bezi metastazı yapan vakalarda p27 kaybı ve Cyclin D1 upregulasyonu saptanır (25, 26, 29).

Papiller mikrokarsinomun familyal formu da tanımlanmış olup, bu tümörler multifokaldır, vasküler, lenfatik invazyon ve metastaz yapma eğilimleri yüksektir (31).

Papiller Karsinomda Somatik Genetik Değişiklikler

-RET/ PTC (Reseptör tirozin kinaz genleri kromozomal rearranjmanları)

-TRK rearranjmanları

-RAS nokta mutasyonları, özellikle N-RAS aktif nokta mutasyonları % 10 daha az orandadır. Bazı serilerde folliküler varyantta bu oran % 43 oranında saptanmıştır.

-BRAF nokta mutasyonları. Yaklaşık % 70 oranında yüksektir.

-Beta-Catenin somatik mutasyonları ve nadir somatik APC mutasyonları, FAP assosiye kribriform tipte papiller karsinomlarda görülür (19, 25).

Papiller Karsinomda Sitolojik Özellikler

Papiller tiroid karsinomunda yaymalarda hipersellüler olup, kolloidden fakirdir. Tek tabakalı papiller yapılar görülür. Follikül benzeri yapılar oluşturabilir. Atipik tiroositler mevcut olup bunlar eritrositin 3- 4 kat büyüklüğünde olabilir. Nükleus, geniş, oval, düzensiz kontürlü, dağınık, ince, düz kromatinlidir. Nükleer groove (% 100), inklüzyonlar (% 71) ve çok sayıda nükleol içerebilir. Sitoplazma geniş ve soluktur. Psammom cisimcikleri % 10- 20 oranında görülür (32).

Papiller Karsinomda Prognostik Parametreler

1-Yaş: En önemli prognostik parametredir. 40 yaş üstü erkeklerde, 50 yaş üstü kadınlarda daha kötü prognozludur. Ölüm vakalarının çoğu 40 yaş üstünde bildirilmiştir.

2-Cinsiyet: Kadınlarda tiroid kanserleri daha sık olmakla birlikte; prognozu kadınlarda

erkeklerden daha iyidir.

3-Ekstra tiroidal yayılım: Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerin başında gelmektedir.

4-Mikroskopik varyant.

5-Öncesinde radyasyon hikayesi: Kötü prognoz göstergesidir.

6-Tümör boyutu: Çapı 1,5 cm ve altındaki tümör boyutunda prognoz daha iyidir. 5 cm 'in üzerindeki tümörlerde rekürrens sıktır.

7-Kapsül ve cerrahi sınırlar: Enkapsüle tümörler, cerrahi sınırı infiltre eden tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir.

8-Multisentrisite: Lenf bezi ve akciğer metastazı daha sık görülmektedir.

9-Uzak Metastaz: Akciğer ve kemik metastazları nisbeten sık rastlanılan metastazlar olup, kötü prognoz göstergesidir.

10-Az Differansiye, skuamöz ve anaplastik alanların varlığı: Bu komponentlerin olması prognozu kötü yönde etkilemektedir.

11-Grade: Papiller karsinomlarda tümör derecelendirmesinin önemi yoktur. Vakaların yaklaşık % 95 iyi differansiye tiptedir. Ancak mitoz artışı, nekroz, vasküler invazyon prognostik yönden daha değerli kriterlerdir.

12-EMA ve Leu-M1 (CD 15) pozitifliği: Daha agresif seyirlidir.

13-Anöploid: Sıklıkla yaş, cinsiyet, tümör tipi açısından yüksek risk grubunda olan vakalardır.

14-Rb proteini: Artışı rekürrensi tetiklemektedir.

15-Sirküle olan tümör hücreleri: Metastaz riski bunlarda çok yüksektir.

16-Papilla ve follikül yapıları, fibrozis varlığı, skuamöz metaplazi varlığı, servikal lenf bezi varlığı (15, 19).

FOLLİKÜLER KARSİNOM

Follikül hücreleri tipinde differansiye olan, papiller karsinom tipinde nükleus yapısı içermeyen, invaziv tiroid karsinomlarıdır. Kapsül invazyonu ve vasküler invazyonlar karakteristik özelliğidir (25, 34).

Folliküler karsinomları kapsüllü, minimal invaziv tip ve kapsülsüz yaygın invaziv tip olarak sınıflandırılır. Ayrıca hücre tipine göre onkositik varyant ve berrak hücreli varyant olmak üzere değerlendirilir.

Klasik tipi beşinci dekatta sıktır. Tüm tiroid kanserlerinin % 10- 20' sini oluşturur. Onkositik varyantı daha ileri yaşlarda ve kadınlarda sık görülür. İyot eksikliği, bu tümörün görülme oranını arttırırken, papiller karsinomunun görülme oranını azaltmıştır. Folliküler

karsinomlar tirosit tipindeki hücrelerin yaptığı follikül formasyonlarından oluşur. Strüktürel özelliklerinin malignite yönünden invazyon bulgusu kadar önemli değildir (25, 34, 78).

Morfoloji

Folliküler karsinoma iyi sınırlı infiltratif tek nodüldür. İyi sınırlı nodüllerin folliküler adenomdan ayırt edilmesi zordur. Büyük lezyonlar kapsüle penetre, çevre dokuya infiltre olabilir. Mikroskopik olarak folliküler karsinomların çoğu normal tiroid dokusuna benzer. Bazen tümörde bol, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler (Hurthle hücreleri) hakimdir. Bazı papiller karsinomlar hemen tamamen folliküler yapılardan ibarettir. Nükleer özellikleri tipik papiller karsinoma şeklinde olan folliküller karsinomlar, papiller karsinom şeklinde tedavi edilir. Çevre tiroid parankimine yaygın invazyon karsinom şüphesi yaratır. Folliküler karsinomu folliküler adenomdan ayırmak için çok sayıda örnekleme yapılmalıdır.

Kapsül ve damar invazyonu karakteristik bulgudur. Kapsül ve damar invazyonu olan vakaların çoğunda aşık metastaz vardır.

Foliküller karsinom yavaş gelişen ağrısız nodül şeklindedir. Çok sıklıkla sintigrafide soğuk nodül şeklinde görülür. Vasküler invazyon sıktır, kemik, akciğer, karaciğer ve herhangi bir organa yayılır. Lenfatik invazyon nadirdir.

Prognoz primer tümörün hacmine, kapsül ve vasküler invazyon durumuna ve lezyonun anaplazi derecesine bağlıdır (17).

Folliküler Karsinom Tipleri

1-Kapsüllü, Minimal İnvaziv Tip (Kapsül, kapsül+vasküler): Kapsüllü folliküler karsinom tanısı alan vakalar sadece minimal kapsül invazyonu olanlar, minimal kapsül ile vasküler invazyonlu olanlar ve yaygın vasküler invazyonlu olanlar olmak üzere üç grupta görülür. Sadece minimal kapsül invazyonu olanların, minimal nüks riski vardır. Sadece minimal vasküler invazyonu olan tümörlerde düşük oranda nüks ve metastaz riski vardır. Vasküler invazyon yaygın olup damar boyutları değişken ise bu tip ‘Makroskopik kapsüllü, anjioinvaziv folliküler karsinom’ olarak adlandırılır ve metastaz riski yüksektir. İnvaze vasküler yapıların sayıları ve tipleri, invazyonun türü belirtilmeli, şüpheli durumlarda endotel belirleyicilerinden olan CD31, CD34 ile immunohistokimyasal kontrol yapılmalıdır.

2-Kapsülsüz Yaygın İnvaziv Tip: Bunlar bilateralite gösteren invaziv tümörlerdir. Mikroskopik ve makroskopik olarak invazyon görülür. Ayırıcı tanıda az differansiye tip dikkate alınmalıdır (25, 34).

Foliküler Karsinom Varyantları

1-Onkositik Varyant: Hürthle/okzifilik hücreli olarakda adlandırılırlar. En az % 75' i onkositik tip hücrelerden oluşmalıdır. İnce iğne aspirasyon biopsisinde onkositik varyant adenomdan ayırt edilemez. Küçük ya da çok büyük hücreli olanlarla gevşek koheziv hücrelerden zengin aspirasyon materyali maligniteyi düşündürmelidir (25).

2-Berrak Hücreli Varyant: Sitoplazmalarında müsin, glikojen, lipid ve kistik dilate mitokondri varlığı hücreleri berraklaştırır. Berrak hücreli folliküler karsinomların mitokondrilerden zengin olanları en sık görülür. Ayırıcı tanıda metastatik renal hücreli karsinom, paratiroid adenom ve karsinomları dikkate alınmalıdır.

Foliküler Karsinomda Somatik Genetik Değişiklikler

Foliküler karsinomun en önemli moleküler özelliği anöploidi, yüksek oranda RAS nokta mutasyonları ve translokasyonlar t (2, 3) (q13; p25) sonucu oluşan PAX8-PPAR gamma (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) gen rearranjmanlarıdır. PAX8-PPAR gammagen rearranjmanları folliküler karsinomlarda % 25- 50 oranları arasında saptanır (21, 25).

Foliküler Karsinomda Sitolojik özellikler

İnce iğne aspirasyon biopsisi tiroid nodüllerine cerrahi girişim yapılmadan önce uygulanması gereken kolay ve etkili bir yöntemdir. Ancak folliküler adenom ve karsinom ayırıcı tanısında kullanılamaz. Minimal invaziv folliküler karsinomda tümör kapsülünün tamamının görülmesi gerekir. Bununla beraber kapsül invazyonunun ve vasküler invazyonun da değerlendirilmesi gerekir (35). Ancak sitolojik incelemede bu parametreler değerlendilemeyeceğinden, öncelikli olarak; hipersellülarite, mikrofolliküller yapının varlığı, kolloidin olmaması veya az olması, tirositlerin üniform ve hiperkromatik nukleuslu olması, folliküler karsinomu düşündürmektedir (24).

Foliküler Karsinomda Prognoz

- 50 yaş üzeri
 - Kapsül dışına yayılımın olması
 - Yaygın vasküler invazyonun olması
 - Az differansiye tümör alanlarının mevcudiyeti
- kötü prognoz kriterleridir (28).

MEDÜLLER KARSİNOM

Medüller karsinom, tiroidin parafoliküler hücreler veya C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin tümörlerdir. Medüller karsinom tiroid tümörlerinin % 5-10' unu oluşturur. Meduller karsinom hücreleri, kalsitonin sekrete eder. Bu özellik teşhis ve postoperatif takipte önemlidir. Bazı vakalarda tümör hücreleri karsinoembriyogenik antijen (CEA), somatostatin, serotonin ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi diğer polipeptid hormonları salgırlar.

Olguların yaklaşık % 80' inde tümör sporadik olarak gelişir. Diğerleri MEN 2A veya MEN 2B sendromunun eşlik ettiği veya etmediği familial tümörler olarak ortaya çıkar. RET protoonkogen mutasyonları gerek sporadik gerekse familial karsinomların gelişmesinde rol oynar. Sporadik ve familial medüller tiroid karsinom vakaları en sık 40- 60 yaşlarında MEN ile ilişkili vakalar ise en sık 20- 40 yaşlarında görülür (17- 23).

Morfoloji

Meduller tiroid karsinomu, tiroid loblarının C hücrelerinden en zengin olduğu 1/3 orta kısımlarında lokalize olup, 1cm çapında ve daha küçük boyutta olanlar 'Mikro medüller tiroid karsinomu' olarak adlandırılır. Sporadik olanlar unilateral, familial olanlar multisentrik ve bilateralidir. Tümör boyutu arttıkça sekrete edilen peptid ürünler ve aminlere bağlı olarak klinik tablo gelişir, paraneoplastik sendromlar gözlenir. Öncelikle kalsitonin artışı, diare, flushing saptanır (36).

Mikroskopik olarak adalar, trabeküller ve nadiren folliküller halinde düzenlenen poligonaldan iğsi görünüme kadar değişen hücreler izlenir. Çoğu olguda çevre stromada değişime uğramış kalsitonin moleküllerinden köken alan amiloid birikimleri bulunur. C hücre hiperplazisi odakları familial olgularda sıktır (23). Tiroidin folikül ve follikül epitellerinin yerini alacak kadar çoğalmasına C hücre hiperplazisi denir. C hücre hiperplazisini fizyolojik olan C hücre artışından ayırmak için küçük büyütme alanında 50 veya daha fazla C hücresi görmek gerekir (37). C hücre hiperplazisi reaktif veya neoplastik olabilir (36).

Medüller Tiroid Karsinomunda Mikroskopik Varyantlar

- Papiller/psödopapiller
- Glandüler (tubuler-folliküler)
- Dev hücreli
- İğsi hücreli
- Paragangliomaya benzer

- Onkositik hücreli/Berrak hücreli
- Anjiosarkomaya benzer
- Skumöz hücreli
- Melanin yapan

İNDİFFERANSİYE (ANAPLASTİK) TİROİD KARSİNOMU

Tiroidin anaplastik karsinomu tiroid follikül epitelinin farklılaşmamış tümörüdür ve bütün tiroid karsinomlarının %5' den daha azını oluşturur. Yaşlı insanlarda görülür. Kadınlarda daha sıktır. Agressiftir ve mortalite oranı % 100'dür. Hastaların yarısında multinodüler guatr hikayesi, % 20'sinde ise farklılaşmış tiroid karsinomu, sıklıkla papiller karsinom hikayesi vardır. Anaplastik karsinomların tiroidde var olan tümörlerin, bir veya daha çok genetik değişikliklerle, muhtemelen p53 tümör supresyon gen kaybıyla geliştiği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (17).

Mikroskopik tipler

- İğsi/Pleomorfik hücreli
- Skumoid hücreli
- Sarkomatoid tip (Anjiosarkoma ve malign fibröz histiyositoma benzer)
- Osteoklastik dev hücreli tip (25).

AZ DİFFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU

Morfolojik görünüm ve davranış bakımından differansiye tiroid karsinomları ile indifferansiye/ anaplastik karsinomlar arasında yer alan, solid-insular komponentli, nekrotik ve lokal invaziv tümörlerdir. Kapsül varlığı seyrekde olsa rastlanılmaktadır. Genelde kapsülsüz nodüler, lokal invaziv tümörlerdir.

Tümör hücreleri küçük uniform nukleusları yuvarlak hiperkromatik/ veziküler olabilir. Mitoz sık olup harita şeklinde nekrozlar sıktır (25).

HYALİNİZE TRABEKÜLER TÜMÖR

Tiroidin, follikül hücrelerinden gelişen aralarında şerit şeklinde hyalinizasyonlar bulunan trabeküler tipte nadir görülen bir tümördür (38).

Solid, kapsüllü, 2,5x 3 cm çapında tek bir nodül şeklindedir. Mikroskopik görünüm papiller tiroid karsinomunun nukleusuna benzer olup soluk sitoplazmalı tiroisitler, trabeküler dizilim gösterir. Psammomma cisimcikleri şeklinde mikrokalsifikasyonlar ve hyalinize

stromal alanlar görülür. Adenoma benzer benign bir lezyondur. Kapsül invazyonları ve kapsül dışına yayılanlar ‘Hyalinize trabeküler karsinom’ olarak adlandırılır. İnvazyon görülmedikçe Hyalinize trabeküler tümör adı altında sınıflandırılmıştır (25, 38).

TİROİDİN ONKOSİTİK(HURTLE HÜCRELİ) LEZYONLARI

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2004 yılı sınıflamasında, önceden ayrı bir kategoride yer alan onkositik lezyonları son sınıflamada folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom ve medüller karsinomun alt grupları olarak sınıflamada yer almıştır (19).

Tiroidin onkositik (Hurtle) hücreleri, Askanazy hücreleri, Oksifilik hücreler olarak da isimlendirilir. Bu hücreler; büyük, sınırları belirgin, genişlemiş granüler sitoplazmaya sahip, iri nukleus ve makronukleolus taşıyan hücrelerdir. Granüler görüntü fonksiyonel ve genetik anormallikler gösteren mitokondri içeriği ile ilişkilidir.

Onkositik değişiklikler yangısal olaylarda ya da hücresel strese maruziyet durumlarında ortaya çıkar. Herhangi bir durum için spesifik değildir. Tiroide radyasyona maruziyet, nodüler guatr, yaşlılık, uzun sürmüş hipotiroidiler ve kronik lenfositik tiroiditler onkositik değişikliklere neden olabilir. Onkositik proliferasyon hiperplastik ve neoplastik nodüllerin oluşmasına neden olabilir.

Onkositik Adenom

Folliküler adenomun onkositik hücreli tipi olup, % 75’ den fazla onkositik hücre varlığı söz konusudur. Adenomatoid onkositik nodüller sıklıkla Hashimoto tiroidit zemininde gelişirler. Onkositik adenomlar follikül oluşturan solid veya trabeküler yapı oluşturabilirler. Fokal veya yaygın papiller yapı oluşturabilirler. Kolloid sıklıkla kondansedir. Lümende psammom benzeri yapılar bulunabilir (19).

Onkositik(Hurtle Hücreli) Karsinom

Bu grup, folliküler karsinomun onkositik varyantı, papiller karsinomun onkositik varyantı, medüller karsinomun onkositik varyantı olarak görülür. Bu grup tümörler kadınlarda sıktır. Bazı çalışmalarda papiller karsinomun hurtle hücreli tipinde hücrelerin değişikliğinin derecesine göre HBME-1 reaktivitesinde azalma olduğu, hurtle hücreli tümörlerde ise HBME-1 negatifliği yada fokal reaktivite saptanmıştır (51).

TİROİDİN KESİN AYRIMI YAPILAMAYAN FOLLİKÜLER LEZYONLARI

Foliküler patern gösteren tiroid lezyonları

Hücrel kolloid nodül (Adenomatöz nodül)

Foliküler Adenom (Normo/mikro/makrofolliküler, Onkositik/berrak hücreli)

Foliküler tipte papiller karsinom

Foliküler karsinom

WHO 2004 TİROİD TÜMÖR SINIFLAMASINDA AYRIMI YAPILAMAYAN KAPSÜLLÜ FOLLİKÜLER LEZYONLARDA YENİ TANIMLAMALAR

Malignite Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör

Yeterli örnekleme yapıldığı halde vasküler invazyonu olmayıp, gerçek kapsül invazyonu kuşkulu, malignite potansiyeli düşük foliküler tümör.

Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Differansiye Tümör

Foliküler-papiller karsinom tipi ortak nükleer ve strüktürel özellikleri içeren, noninvaziv mikst özellikteki tümör.

İyi Differansiye Tiroid Karsinomu

Foliküler-papiller karsinom tipi nükleer ve strüktürel özellikleri ortak içeren kesin ayrımı yapılamayan, invaziv karsinom (25, 38).

TİROİD KARSİNOMLARINDA EVRELEME

Primer Tümör(T)

TX Primer Tümör değerlendirilememiş.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

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

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

T3 Tümörün en büyük boyutu 4 cm den büyük ve tiroide sınırlı veya

Tümör herhangi bir çapta ve minimal tiroid dışı yayılım var (örneğin sternotiroid kas veya tiroid çevresi yumuşak doku).

T4a Tümör herhangi bir çapta ve tiroid kapsülünü aşarak subkutan yumuşak dokuyu, larinks, trakea, özofagus yada rekürren laringeal siniri invaze etmiş.

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

*Multifokal tümörlerde çapı en büyük olan değerlendirmeye alınır.

*Tüm Anaplastik karsinomlar Evre T4 dür. T4a: İntratiroidal-Cerrahi yapılabilir.

T4b: Ekstratiroidal-cerrahi yapılamaz.

Bölgesel Lenf Bezi (N)

NX Bölgesel Lenf Bezi Metastazı değerlendirilememiş.

N0 Bölgesel Lenf Bezi Metastazı yok.

N1 Bölgesel Lenf Bezi Metastazı var.

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

N1b Unilateral veya bilateral servikal veya superior mediastinal lenf bezi metastazı var.

Uzak Metastaz(M)

MX Uzak metastaz değerlendirilememiş.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

EVRELEME

Papiller ve Folliküler Karsinomlar için

45 Yaş altındakiler için

Evre 1 Herhangi bir T, N, M0

Evre 2 Herhangi bir T, N, M1

45 Yaş ve üzeri için

Evre I T1, N0, M0

Evre II T2, N0, M0

Evre III T3, N0, M0

T1, N1a, M0

T2, N1a, M0

T3, N1a, M0

Evre IVA T4a, N0, M0

T4a, N1a, M0

T1, N1b, M0

	T2, N1b, M0
	T3, N1b, M0
	T4a, N1b, M0
<u>Evre IVB</u>	T4b, Herhangi bir N, M0
<u>Evre IVC</u>	Herhangi T, Herhangi N, M1

Medüller Karsinom

<u>Evre I</u>	T1, N0, M0
<u>Evre II</u>	T2, N0, M0
<u>Evre III</u>	T3, N0, M0
	T1, N1a, M0
	T2, N1a, M0
	T3, N1a, M0
<u>Evre IVA</u>	T4a, N0, M0
	T4a, N1a,b M0
	T1, N1b, M0
	T3, N1b, M0
<u>Evre IVB</u>	T4b, Herhangi N, M0
<u>EvreIVC</u>	Herhangi T ve N, M1 (25)

TİROİD LEZYONLARINDA KULLANILAN İMMUNOHİSTOKİMYASAL MARKERLER

Birçok organın lezyonlarında kullanıldığı gibi tiroide de tümörlerinde de immunohistokimyasal markerler kullanılmaktadır. Tiroidin lezyonları en sık epitelyal olduğu için keratin grubu primer antikolar; CK7 (sitokeratin), CK20, CK19, HMWK (yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin), TTF-1 (thyroid transcription factor; tiroid epiteli ve alveol epiteli belirler) sıkça kullanılır. Ayrıca S-100, EMA (epitelyal membran antijen), CEA (karsinoembriyonik antijen), CA-125, HER2/neu, HBME-1, Galectin-3, CD15 (Leu-M1), CD57 (Leu-7), alfa-1 kimotripsin, ICAM-1, insülin-like growth faktör, promyelositik lösemi proteini, seruplazmin, östrojen reseptörleri, proliferasyon markerlarından Ki-67 ile araştırmaları devam eden p53, E-cadherin, onkogen ürünlerinden p21, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27, bcl-2, kalsitonin ve kromogranin tiroid lezyonları için uygulanan belirleyicilerdir (11).

Hyalinize trabeküler adenomda hücre membranında Ki-67 ile karakteristik boyanma paterni de immunohistokimyasal açıdan önemlidir. Bazı araştırmalar EMA, Leu-M1, pozitifliğinin, p53 immunreaktivitesinin ve E-Cadherin ekspresyonundaki azalmanın kötü prognozla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Az differansiye tiroid karsinomlarında troglobülin pozitifliğinde azalma, p27 ekspresyonunda azalma ve Ki-67 indeksinde belirgin artış görülmüştür. Anaplastik tiroid karsinomlarında ise troglobülin ve TTF-1 ile immunreaktivite saptanmazken, sitokeratin ve EMA ile % 33- 35 civarında boyanma beklenebilir. Medüller karsinomda ise belirgin kalsitonin ve nöroendokrin belirleyicilerin pozitifliğinin yanı sıra kalsitonin ve nöroendokrin belirleyicilerin pozitifliğinin yanı sıra kalsitonin negatif az differansiye tiroid meduller karsinom tiplerinde CEA nın % 88- 100 oranında pozitif boyanması tanı kolaylığı sağlamaktadır (11).

Tiroglobülin: İki ayrı subuniti olan büyük bir glikoproteindir. Tiroid follikül epitel hücrelerinde üretilir. Yalnızca tiroid epitelini belirleyen bu antikor, tiroid karsinomunun metastazını ya da az differansiye tiroid karsinomunun tanısında kullanılır (11, 19).

TTF-1: Tiroid ve akciğer dokusunu gelişimi için gerekli nükleer transkripsiyon faktörüdür. Bu DNA-bağlayan protein ilk önce timositler ve daha sonra pnömositlerde identifiye edilmiştir. Anaplastik karsinom haricindeki tüm tiroid karsinomlarında, özellikle de meduller karsinomu, akciğer adenokarsinomu ve küçük hücreli nöroendokrin tip akciğer karsinomunu belirlemek için kullanılmıştır (19). Bazı çalışmalarda larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarında TTF-1 ekspresyonunun ise tartışmalı olduğu belirtilmektedir. (78). Ayrıca beyinde diensefalon yapısında özellikle nörohipofiz gelişiminde saptanmıştır (41).

CK19: Sitokeratinler epitelyal hücre iskeletini oluşturan intermedier filamentlerdir. Molekül ağırlıklarına göre en az 20 alt grup tanımlanmıştır (19). CK19, bilinen en düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratindir ve bilinen tüm keratinlerin tersine filament formasyonunda bilinen bir eşi yoktur. Basit ve çok katlı epitelde sentez edildiği belirtilmektedir (1). Bu antikor ilk defa Fonseca va arkadaşları tarafından kullanılmıştır (96). Tümöral olmayan tiroid follikül epitelini boyarken folliküler, papiller tiroid karsinomlarını da boyar. Ancak papiller karsinom epitel hücrelerinde sitoplazma ve zar çok daha kuvvetli boyanmaktadır, folliküler karsinomlarda daha zayıf boyandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 11, 46, 97).

P53: P53 geni 17. kromozom kısa kolunda lokalize olup, normal fonksiyonu genetik olarak

hasarlanmış hücrenin çoğalmasını önlemektir. Çalışmalarda p53 tümör baskılayıcı geninin kanserlerin % 50 sinden fazlasında mutasyona uğradığı gösterilmiştir (19). Yani p53, kanserlerin çoğunda değişime uğrayan, hücre siklusunu durduran ve apoptoza gönderen bir tümör baskılayıcıdır. Genelde p21 üzerinden etki ederek hücre siklusunu durdurur. BAX gibi proapoptotik genlerin transkripsiyonunu arttırarak apoptoza sebep olur. p53 G1/S kontrol noktası için gereklidir. G2/M noktasının ana bileşenidir (101).

P53 mutasyonu insan kanserlerinde en sık görülen mutasyondur. Normal p53' ün ömrü çok kısa olduğundan immün boyalarla saptanamamıştır. Mutant p53 ise daha uzun ömürlü olduğu için immün boyalarla saptanabildiği gösterilmiştir (54).

Ki-67: Hücre döngüsünün G0 ve erken G1 evreleri dışında tüm evrelerde eksprese edilebildiğinden dolayı bu nükleer antijene karşı monoklonal antikorlar kullanarak çoğalma halinde olan hücreler tespit edilebilmektedir (42). Prognozla ilişkili araştırma yapmak ve lenfositik tiroiditler üzerinde araştırma yapmak amacıyla uygulanan bu marker ile ilgili sonuçlar; normal tiroiditlerde Ki-67 yüzdesi % 0,83 iken, adenomatöz hiperplazilerde %1, folliküler adenomlarda %1-2, papiller karsinomlarda en düşük %2 ve en yüksek %16, minimal invazyonlu folliküler karsinomda %3 gibi değerler saptanmıştır (11).

Laminin: Lenfositik tiroiditlerde bazal membranı belirlemek üzere kullanılır (11).

Galektin-3: Galaktozil bağlayan bir lektin olup, büyümenin düzenlenmesinde rol alır. Meme, tükrük bezi, kolon tümörlerinde galektin-3 seviyesi artmıştır. Galectin-3 β -galaktozid bağlayıcı proteinler grubunun bir elemanı olup birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada ve/veya nükleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler alandaki galectin-3 hücreler arası hücre matriks ilişkisinde görev alır. İntrasellüler olan ise nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda görev aldığı bildirilmektedir (43).

Birçok çalışmada Galectin-3 ekspresyonu malignite özelliği ile alakalı olduğu belirtilmiş olup, tiroid karsinomlarında Galectin-3 ekspresyonu saptanmıştır (44). Tiroidde malign lezyonlarda sensitivite % 99, spesivitesi % 98' dir (45).

Galektin-3 ün stoplazmik boyanması her zaman uyarıcı olmalı ve malignite kriteri için her zaman örnekleme sayısı arttırılması gerektiği belirtilmektedir (35). Galectin-3 ile yapılan bir çalışmada, galektin-3 ekspresyonunun olduğu ancak damar ve kapsül invazyonunun olmadığı vakalarda erken tiroid kanseri olabileceği ileri sürülmüştür (33).

Kalsitonin: Meduller karsinomlarda % 95 oranında kalsitonin ekspresyonu izlenmektedir (12).

Pankeratin: Lenfositik tiroiditlerde bazı çalışmalarda kullanılan bir marker olup, rejenere tiroid follikül epitelini, lümene dökülmüş olan tiroositleri lümendeki histiyositlerden ayırmak ve rejenerasyonu kanıtlamak için yararlanılabilir (11).

Fibronektin-1: Fibroblastlar tarafından üretilen ekstrasellüler matrix proteindir. Transform olmuş follikül hücreleri tarafından üretilip, follikül hücrelerinden gelişen tiroid tümörlerinin tanısında yararlı olduğu gösterilmiştir (46).

Bcl -2: Apoptozisi engelleyen gendir. Aşırı ekspresyonu, hücre büyümesini hızlandırır. Temel olarak folliküler lenfoma tanısında kullanılan bir belirleyicidir. İntestinal sistem, prostat, tiroid hücrelerinde ekspresyonu normal olarak izlenir. Tiroid tümörlerinde differansiasyon azaldıkça ekspresyonun azaldığı görülmüştür (47).

Ret/Ptc: 10. kromozom bulunur. Bu gendeki mutasyonlar tiroid papiller karsinomlarının patogeneğinde önemli rol oynadığı belirtilmektedir (25).

CD44v6: CD44, 11. kromozom kısa kolu üzerinde kodlanan bir hücre membran glikoproteinidir. Sellüler etkileşimde, lenfosit aktivasyonunda, tümör büyümesinde rol alır. Standart(s) ve variant(v) formları vardır. CD44v6 'nın muhtemel kanser hücrelerinin vasküler endotele ve bazal membrana yapışarak kanser hücrelerinin hareket etme yeteneklerini arttırarak, tümör progresyonu ve metastazdan sorumlu tutulmuştur.

Gastrik, kolorektal, larenks, akciğer kanserinde eksprese edilir. Tiroidde benign ve malign tümörleri ayırmakta kullanılabileceği belirtilmiştir (48).

CD15: Glikoprotein yapısındadırlar. Papiller karsinomda yaygın, folliküler adenomda fokal boyanma görüldüğü saptanmıştır (49, 83).

CD56 (NCAM) : CD56, Nöral hücre adhezyon molekülü olup ICAM, NKH-1, N-CAM, Leu-19 olarak adlandırılır ve intersellüler moleküllerin hücreye bağlanmasında rol alır. Ig-superfamilyasının bir homofilik bağlanan glikoproteinidir. Hücre migrasyonu sadece gelişme,

yara iyileşmesi ve tümör invazyonu sırasında meydana geldiği için, geçmişte yapılan araştırmalarda, genin ekspresyonunun spesifik tümör invazyonunu azalttığını göstermiştir (93).

Normal tiroidin folliküler epitel hücrelerinde CD56 mevcuttur (95). İnflamasyonda monositler, B ve T lenfositler, fibroblastlar tarafından eksprese edilir. CD56 (NCAM) normalde nöronlarda, astrositlerde, Schwann hücrelerinde, myoblastlarda ve özellikle NK hücrelerinde (% 80- 90), osteoblastlarda ve iskelet kasında eksprese edilir. Ayrıca akciğer kanseri, kas ve nöral dokuda CD56 çapraz reaksiyonu saptanmıştır (52).

CD56, NK/T cell, çeşitli Tcell lenfomalar, akut myeloid lösemi, kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar, granülositik sarkom ve myelomada pozitif boyanma izlenmiştir (53).

Bazı çalışmalarda immunperoksidaz tekniğiyle tiroid epitel hücrelerinde (normal tiroid dokusunda, gravesli hastaların tiroidinde, benign tiroid tümörlerinde) CD56 ekspresyonu izlenmiştir. Ancak tiroid papiller karsinomlarında CD56 ekspresyonu izlenmemiştir (1, 52).

Başka bir çalışmada papiller tiroid karsinomu ve diğer folliküler tiroid lezyonları ve neoplazmlarında CD56 çalışılmış ve tüm papiller tiroid karsinomlarında negatif izlenmiştir. CD56 folliküler lezyon ve tümörlerde pozitif izlenmiştir (1).

HBME-1 (Mezotelin): Mezotel belirleyicidir. HBME-1 (mesothelin) mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarında bulunur. Mezotelyal neoplazmların tanısında faydalıdır. Aynı zamanda normal trakea epitelinde, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomlarında pozitiflik izlenmiştir (60) .

Hücre yüzeyine yapışmış olan, hücre adezyonunda ve sinyalizasyonunda rolü olduğu düşünülen 40 kDa olan glikoproteindir. Fosfatidil inozitole hücre yüzeyine bağlıdır. Follikül epitelinden kaynaklanan malign tümörler için en spesifik markerdir (% 96) (9, 10).

Papiller karsinomlarda her zaman güvenli pozitif sonuç verir. Ancak folliküler karsinomlar ve onkositik tümörlerde immün reaktivite görülebilmektedir. Papiller karsinomlarda yaygın sitoplazma zarında çizgisel ve saçaklı boyanma izlenir (11). Minimal invazyonlu folliküler karsinomlarda yer yer boyanma izlenebilir. Noduler guatr, hiperplastik lezyonlar, folliküler adenom gibi benign lezyonlarda fokal immunreaktivite izlenmektedir. Bu marker tanı koymada güçlükle karşılaşılan papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırımında oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir (2, 12).

P63: P53 tümör supressor gen ailesindendir (55). Kromozom 3q27 üzerindedir. Normal

gelişme için esansiyeldir (56).Tümör supressör gen olarak rolü kesin olarak bilinmemesine rağmen, deri, meme, prostat, serviks, ürogenital trakt gibi epitelyal organların büyüme ve gelişmesinde düzenleyici rol oynadığı ispatlanmıştır (57).

Selektif olarak çeşitli epitelyal dokuların bazal hücrelerinde eksprese edilir (58). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; p63 epitelyal proliferasyon ve differansiasyonunda anahtar rol oynamaktadır. p63' ün yokluğu epitelyal differansiasyonda defekte neden olup; meme, prostat, lakrimal gland agenezisi görülebilmektedir (56). Gene çalışmalarda, serviks ve vajina epitel hücrelerinde p63 kaybı, endometrium epiteline transformasyonu sağladığı gösterilmiştir (56).

Yapılan çalışmalar p63'ün, cilt ve mukozal yüzeylerdeki skuamöz epitelin bazal tabakasında, meme ve prostat myoepitelyal hücrelerinde, mesane transizyonel epitelinde bulunduğu gösterilmiştir (56, 58, 60). Bununla birlikte plasenta sitotrofoblastlarda, solunum sisteminin psödostrafîye epitelinde, bronş myoepitelyal hücrelerinde de ekspresyonuna rastlanılmıştır (6). p63 bazal tabaka differansiasyonu için gerekli olduğu belirtilmektedir (55).

Farklı organlarda görülen yassı epitel hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, üretelyal karsinomlarda da pozitif ekspresyonuna rastlanılmıştır (57).

Başka bir çalışmada ise p63'ün, p53 reporter genler üzerinde trans aktive edici veya negatif dominant etkileri var olduğu ve tümör suprese edici özelliklerinin tartışmalı olduğu belirtilmiştir. Bu gendeki mutasyonlar insan malignitelerinde oldukça nadirdir. Tiroide yapılan çalışmalarda p63' ün papiller tiroid karsinomlarında fokal pozitiflik olduğu, papiller karsinom olmayan folliküler lezyonlarda ise negatif olduğu belirtilmiştir (1).

MATERYAL METOD

Çalışmamızda 2005-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 40 adet papiller karsinom ve 40 adet folliküler neoplazm (folliküler adenom, folliküler karsinom, malign potansiyeli belirlenemeyen folliküler tümör) tanısı almış vakalar iki ayrı grup olarak belirlendi. Birinci grupta folliküler neoplazmlar retrospektif olarak incelendi. 40 adet folliküler neoplazm vakasının 35 tanesi folliküler adenom, 3 tanesi folliküler karsinom, 2 tanesi de malign potansiyeli belirlenemeyen folliküler neoplazm tanısı almıştı. İkinci grup papiller karsinomlar olarak belirlendi.

Patoloji raporları ve Hematoksilen & Eozin boyalı camları retrospektif olarak yeniden değerlendirildi ve raporlarıyla uyumlu bulundu.

Her iki grup; yaş, cinsiyet ve lezyon boyutu parametreleri açısından değerlendirildi. Tüm vakaların seçilen bloklarına yapılan kesitlerine CD56, HBME-1, p63 immunohistokimyasal markerleri uygulandı. Her iki grup, bu üç marker ile ekspresyonuna göre ayrı ayrı ve karşılaştırmalı değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal Yöntem

- Takip kusuru olmayan, immunohistokimyasal çalışma için uygun olan parafin bloklara sırayla şu işlemler uygulandı:
- Olguların seçilen parafin bloklarından 4 µm kesitler poly-L-Lysinli adhezivli lamlara alındı.
- Lamlar 62 derecelik etüvde 40 dakika bekletildi.
- Deparafinizasyon işlemi için 2x10 dakika boyunca ksilen ve 2x10 dakika %96' lık alkol solusyonlarında bekletildi.
- Daha sonra distile suyla yıkandı.
- Antijen retrieval amacıyla plastik taşıyıcıya konulan kesitler, pH 6 sitrat buffer solusyonu eklenerek 4 defa 5 dakikalık sürelerle toplam 20 dakika mikrodalga fırınında (800 watt) kademeli bir şekilde şoklandı.
- Kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğutuldu.
- Kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solusyonunda 10 dakika bekletildi.
- Dokuların etrafı hidrofobik kalemle çizildi.
- 5 dakika protein blok solusyonu (Ultra V Blok) içerisinde bekletildi.
- Kesitler Phosphate Buffer Saline (PBS) solusyonu ile yıkandı.
- Primer antikör olarak CD56/ NCAM-1 (Ab-2:Cat#MS-204-R7 (7.0ml), Thermo

scientific,USA), HBME-1 (Mesothelin) (Ab-1: Cat#MS-1320-R7 (7.0ml), Thermo scientific,USA), P63(Epitop Spesific Rabbit Antibody: Cat#RB-9424-R7 (7.0ml) ,Thermo scientific, USA) markerlarının her biri için ayrı ayrı hazırlanmış lamlara damlatıldı. 40 dakika inkübe edildi.

-Kesitler Phosphate Buffer Saline (PBS) solusyonu ile yıkandı.

-Koenzim olarak Value Primer Antibody Enhancer ile oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi.

-Kesitler Phosphate Buffer Saline (PBS) solusyonu ile yıkandı.

-Kesitler daha sonra Value HRP Polymer ile 30 dakika ışık görmeden muamele edildi

-Kesitler Phosphate Buffer Saline (PBS) solusyonu yıkandı.

-AEC (3-Amino-9-Etilkarbazol) substrat solusyonda 10 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı (Ultra Vision LP Value Detection System HRP Polymer&AEC Chromogen, Thermo Scientific, USA).

-Mayer's hematoksilin ile 2 dakika nükleer boyanması yapıldı.

-Daha sonra oda sıcaklığında kuruduktan sonra Aqueous mounting (Ulramount, labvision) kapama maddesi ile kapatıldı.

-Pozitif kontrol olarak CD56 için pankreas dokusu, HBME-1 için plevra dokusu, p63 için cilt dokusu kullanıldı.

Lezyonların CD56, HBME-1, p63 ile boyanma yaygınlığı için aşağıdaki skorlama yapılmıştır:

0-Lezyon alanında boyanma izlenmedi.

1-Lezyon alanında %10 dan fazla hücrede boyanma mevcut(1).

Lezyonların HBME-1 ile boyanma paterni üç şekilde izlenmiştir.

-Membranöz boyanma: Lümen tarafına bakan sitoplazma zarında çizgisel veya saçaklı boyanma mevcut.

-Sitoplazmik boyanma: Tirositin sitoplazmasında boyanma mevcuttur.

-Mikst boyanma: Her iki boyanma birliktedir(49).

Lezyonların p63 ile boyanması; yalnızca nükleer boyanan ve hem nükleer hemde stoplazmik boyananlar şeklinde izlenmiştir.

Her iki grup yaş, cinsiyet, lezyon boyutu, tanı, CD56, HBME-1, p63 boyanma şiddetleri Tablo-1 de verilmiştir(106).

İstatiksel değerlendirmeler

Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (SD) değerleri, tanımlayıcı

istatistikler olarak kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin iki grup ortalama karşılaştırmaları için “iki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştıran Student’s t ” testleri kullanıldı.

Kesikli değişkenlerin çapraz tabloları hazırlanarak, ‘Yates düzeltilmeli Khi-Kare testi’ ile analiz yapıldı.

Hipotez karşılaştırmalarında çift yönlü hipotez ve 0,05 yanılma olasılığı dikkate alındı.

İstatiksel testler istatistik paket programı SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago) kullanıldı.

BULGULAR

Tiroidin folliküler neoplazmları ile papiller karsinomlarının, yaş, cinsiyet, tanı, lezyon boyutları parametrelerinin CD56, HBME-1, p63 ile boyanma şiddeti kendi aralarında gruplandırılarak yapılan değerlendirmeler tablo:1’de verilmiştir.

Tablo 1: Olguların Gruplandırılması

A-FOLLİKÜLER NEOPLAZMLAR

Adenom, Karsinom, Malign Potansiyeli belirlenemeyen Folliküler Tümör

SIRA	NO	YAŞ	C	Tanı	Boyut	CD56	HBME-1	P63
1	5750/05	28	K	FA	2	0	0	0
2	1625/06	43	K	FA	2	0	0	0
3	1976/06	37	K	FA	7	1	0	0
4	2593/06	44	K	FA	2,5	0	0	0
5	3049/06	49	K	FA	2	0	0	0
6	3080/06	48	K	FA	1	0	0	0
7	3320/06	72	K	FA	8	0	0	0
8	3346/06	73	E	FA	2	0	0	0
9	3679/09	54	K	FA	-	1	0	1
10	3756/06	43	E	FA	4	1	0	0
11	5039/06	28	E	FA	1,5	0	1	0
12	8449/06	26	E	FA	2	0	0	0
13	9576/06	18	K	FA	2	1	0	0
14	9596/06	29	K	FA	1,5	1	0	0
15	9977/06	23	K	FA	3	1	0	0
16	76/07	54	K	FA	-	0	0	0
17	512/07	39	E	FA	3,5	0	0	0
18	584/07	32	E	FC	3	0	0	0
19	692/07	57	K	FA	3,5	1	1	0
20	1767/07	40	E	FA	2	1	0	0
21	2908/07	40	K	FA	1	0	0	0
22	3439/07	42	K	FA	0,5	0	0	0
23	3662/07	75	K	FA	2	1	0	0
24	4251/07	41	K	FA	-	0	0	1
25	4282/07	18	K	MPBFT	4	0	1	0
26	4425/07	47	K	FA	2	0	0	0
27	4657/07	38	K	FA	0,7	0	0	0
28	4950/07	41	K	FA	1	0	0	0

29	5097/07	60	K	FA	1	1	0	0
30	5685/07	59	K	FA	1	1	1	0
31	6669/07	28	K	FA	2,5	0	0	0
32	6756/07	44	K	FC	0,6	1	0	0
33	5770/07	39	K	FA	0,6	0	0	1
34	7397/07	36	E	FC	1	1	0	0
35	8229/07	45	E	FA	1,2	0	0	0
36	9246/07	39	E	FA	0,4	0	0	0
37	144/08	34	K	FA	0,3	0	1	0
38	954/08	48	K	FA	1	0	0	0
39	1617/08	58	K	MPBFT	-	1	0	0
40	3774/08	55	K	FA	-	0	0	0

B-PAPİLLER KARSİNOMLAR

SIRA	NO	YAŞ	C	Tanı	Boyut	CD56	HBME-1	P63
1	6045/05	32	K	PC	3	1	0	1
2	7278/05	41	E	PC	1,2	0	0	0
3	10185/05	36	K	PC	0,8	1	0	1
4	10717/05	28	E	PC	0,5	0	1	0
5	10872/05	37	K	PC	1	0	0	0
6	513/06	32	K	PC	1	1	0	0
7	1474/06	56	K	PC	5	1	0	1
8	1927/06	41	K	PC	0,8	0	0	1
9	2616/06	34	K	PMC	0,3	1	0	0
10	4165/06	55	K	PC	1	0	1	0
11	4262/06	56	E	PC	1	0	0	0
12	4530/06	46	K	PC	0,5	0	0	1
13	4915/06	48	E	PMC	0,5	1	0	0
14	6805/06	48	K	PC	1,7	0	1	0
15	7012/06	33	E	PC	2,6	0	1	0
16	7623/06	26	K	PC	-	0	0	1
17	8000/06	27	K	PMC	0,5	0	0	1
18	8224/06	41	E	PC	0,6	1	1	0
19	8952/06	18	K	PMC	0,8	0	1	0
20	352/07	60	E	PC	0,4	0	1	0
21	1299/07	24	E	PC	9	1	0	1

22	1662/07	43	K	PC	2,5	1	0	0
23	2292/07	48	K	PC	3	1	1	1
24	2986/07	47	K	PC	9	0	1	0
25	3952/07	57	E	PC	2,5	1	0	1
26	4425/07	73	K	PMC	0,3	0	0	0
27	4999/07	59	K	PC	2	0	0	0
28	5876/07	29	E	PC	0,7	0	0	1
29	5952/07	73	K	PC	1	1	1	1
30	6707/07	60	E	PC	1	0	1	0
31	7860/07	39	K	PC	2,5	0	1	0
32	9229/07	41	K	PMC	0,7	0	0	1
33	31./2008	49	E	PC	0,5	0	0	0
34	140/08	28	K	PMC	0,6	1	1	0
35	1894/08	43	E	PC	1	0	0	0
36	2794/08	50	K	PC	1,2	1	1	1
37	2975/08	48	K	PC	1	1	0	1
38	3747/08	45	E	PMC	0,3	0	0	0
39	4134/08	30	K	PMC	0,3	0	1	0
40	4435/08	48	K	PMC	0,5	0	1	0

Tablo-1 deki kısaltmalar:

FA: Folliküler Adenom, FC: Folliküler Karsinom, MPBFT: Malign potansiyeli belirmeyen folliküler tümör, PC: Papiller Karsinom, PMC: Papiller mikrokarsinom.

YAŞ

Hastaların yaşları folliküler neoplazm grubunda en genç olanı 18, en yaşlısı 75 idi. Folliküler neoplazm grubunda yer alan üç adet folliküler karsinom olgusunda en genç hasta 32 yaşında idi. Bu grupta ortalama yaş $43,10 \pm 13,79$ olarak tespit edildi.

Papiller karsinomlar için en genç olanı 18, en yaşlısı 74 olup, ortalama yaş $43,25 \pm 12,95$ 'tir.

Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında yaş dağılımı tablo:2 'de verilmiştir.

Tablo 2: Folliküler Neoplazmların ve Papiller Karsinomların Yaş Ortalaması

	Yaş Ortalaması
Folliküler Neoplazm	$43,10 \pm 13,79$
Papiller Karsinom	$43,25 \pm 12,95$

CİNSİYET

Hastaların cinsiyetlerine göre ayırdığımızda folliküler neoplazm grubu hastaların 10 tanesi erkek (% 25), 30 tanesi kadın (% 75) hastadır.

Folliküler neoplazmlarda; cinsiyet dağılımı açısından, literatür bilgileriyle uyumlu olarak kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü izlendi (17, 23).

Folliküler neoplazmların cinsiyete göre dağılımları tablo-3'te belirtilmiştir.

Tablo 3: Folliküler Neoplazm Grubunda Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	%
Erkek	10	25
Kadın	30	75
Total	40	100

Papiller karsinomlu olguların 14 tanesi (% 35) erkek, 26 tanesi (% 65) kadındır. Papiller karsinom grubundaki hastalar literatür bilgisiyle uyumlu olarak kadın popülasyonda daha yüksek oranda görüldüğü izlendi (17, 23).

Papiller karsinomların cinsiyete göre dağılımı tablo:4' de belirtilmiştir.

Tablo 4: Papiller Karsinom Grubunda Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	%
Erkek	14	35
Kadın	26	65
Total	40	100

Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırması yapıldı. Her iki grubun cinsiyet yönünden istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı sonuç saptanmadı ($P= 0.329$).

Tanı ve cinsiyet karşılaştırması tablo:5' de verilmiştir.

Tablo 5: Tanı ve Cinsiyet Gruplarının Birbiriyle Karşılaştırılması

	Foliküler Neoplazm	Papiller Karsinom	Total
Erkek	10(%25)	14(35)	24
Kadın	30(%75)	26(65)	56
Total	40(100)	40(100)	80

LEZYON BOYUTU

Foliküler Neoplazmlar ile papiller karsinomlar boyut açısından karşılaştırıldığında folliküler neoplazmlar grubunda 5 vaka hazır blok olarak geldiğinden değerlendirilememiştir. Bu grupta en büyük boyuta sahip lezyon 8 cm olup, ortalama değer; 2,094'dür. Papiller karsinomlarda 1 vaka hazır blok olarak geldiğinden değerlendirilememiştir. Bu grupta en büyük boyut 9 cm olup, ortalama değer 1,610 dur. Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında boyut açısından istatistiksel olarak Student's t testi ile anlamlı fark görülmedi ($t= 1.116$ ve $p= 0.268$ ' dir).

Foliküler neoplazm ile papiller karsinomların boyut karşılaştırması tablo:6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Folliküler neoplazmlar ve papiller karsinomların boyut karşılaştırması

	Ortalama	Standart Sapma
Foliküler Neoplazm	2. 094	1. 69
Papiller Karsinom	1. 610	2. 00

 $t= 1.116$ $p= 0.268$

CD56 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Foliküler neoplazm ve papiller karsinom gruplarının CD56 ekspresyonu yönünden yapılan immunohistokimyasal karşılaştırmada folliküler neoplazm vakalarının % 35. 0'i pozitif boyanmıştır (Resim 4). Papiller karsinom vakalarının % 35' i pozitif boyanmıştır (Resim 3). Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında CD56 ile pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Folliküler neoplazm grubundaki vakalar ile papiller karsinom grubundaki vakaların CD56 ekspresyonunun değerlendirilmesi Tablo 7 'de değerlendirilmiştir.

Tablo 7: Folliküler Neoplazm ile papiller karsinomun CD56 ekspresyonunun karşılaştırılması

TİP	CD56		TOTAL
	Boyanmadı	Boyandı	
Foliküler Neoplazmlar	26 (% 65. 0)	14 (% 35. 0)	40 (%100)
Papiller Karsinomlar	26 (% 65. 0)	14 (% 35. 0)	40 (%100)
TOTAL	45 (% 65. 2)	24 (% 34. 8)	80 (%100)

(p=0.816)

HBME-1 EKSPRESYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Foliküler Neoplazmlar ile papiller karsinomlar HBME-1 ile boyanma özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; folliküler neoplazmların % 12. 5'i fokal pozitiflik, geri kalanında ise ekspresyon izlenmemiştir (Resim 6). Papiller karsinomların % 40 ında yaygın pozitiflik izlendi (Resim 5). Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında HBME-1 ile pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Foliküler neoplazm grubundaki vakalar ile papiller karsinom grubundaki vakaların HBME-1 ile pozitif boyanma açısından değerlendirilmesi Tablo: 8 da değerlendirilmiştir.

Tablo 8: Folliküler Neoplazm ile papiller karsinomun HBME-1 ekspresyonunun karşılaştırılması

TİP	HBME-1		TOTAL
	Boyanmadı	Boyandı	
Foliküler Neoplazmlar	35 (% 87. 5)	5 (% 12. 5)	40 (% 100)
Papiller Karsinomlar	24 (% 60. 0)	16 (% 40. 0)	40 (% 100)
TOTAL	50 (% 72. 5)	19 (% 27. 5)	80 (% 100)

(p=0.005)

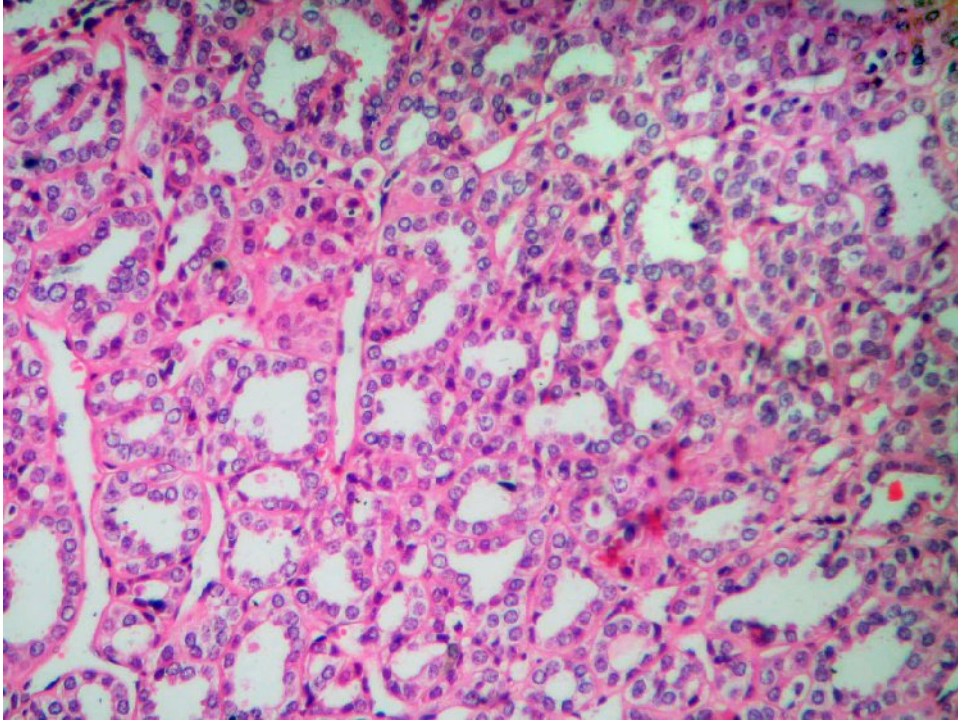
P63 EKSPRESYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Foliküler Neoplazmlar ile papiller karsinomlar p63 ile boyanma özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; foliküler neoplazmların % 6.9’ unda pozitiflik, geri kalanında ise ekspresyon izlenmemiştir (Resim 8). Papiller karsinomların % 30. 0 pozitiflik izlendi (Resim 7). Foliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında p63 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

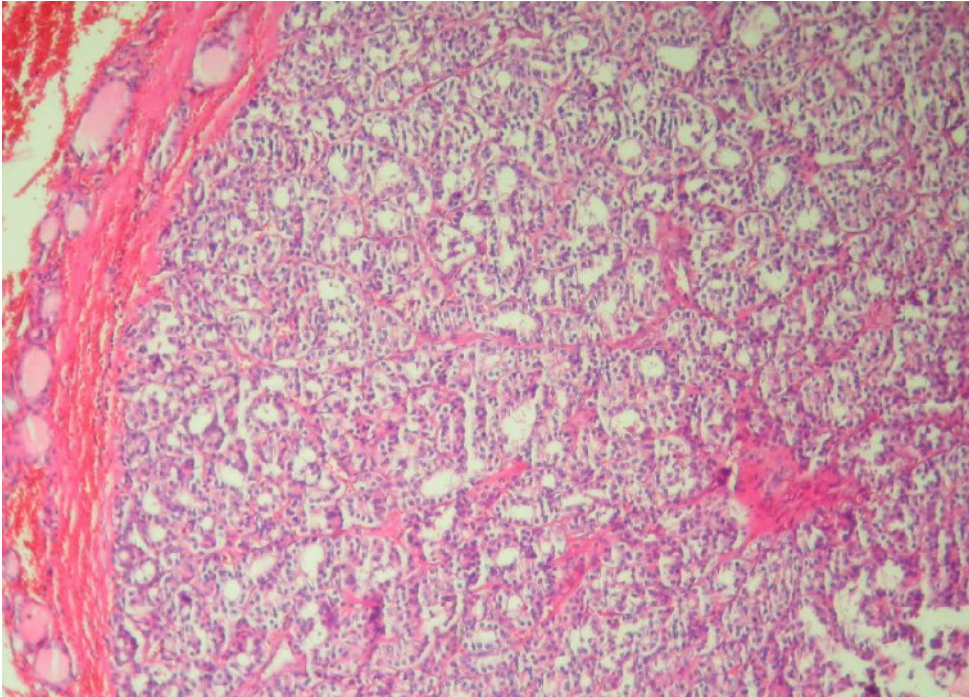
Tablo 9: Foliküler Neoplazm ile papiller karsinomun p63 ekspresyonunun karşılaştırılması

TİP	P63		TOTAL
	Boyanmadı	Boyandı	
Foliküler Neoplazmlar	37 (% 92. 5)	3 (% 7. 5)	40 (% 100)
Papiller Karsinomlar	28 (% 70. 0)	12 (% 30. 0)	40 (% 100)
TOTAL	55 (% 79. 7)	14 (% 20. 3)	80 (% 100)

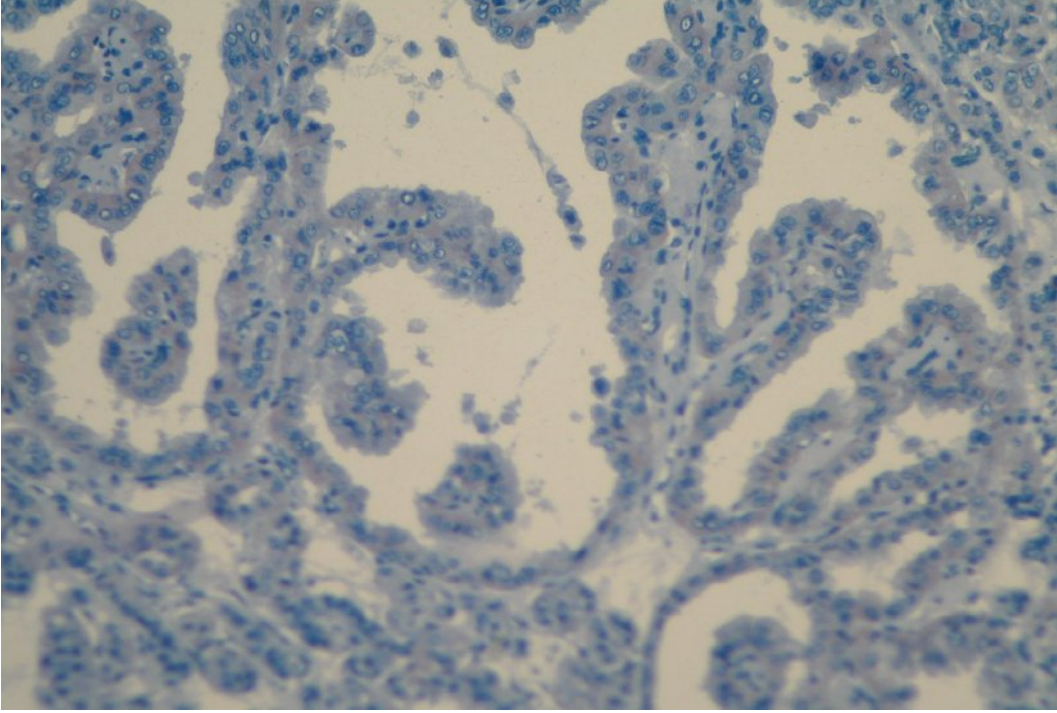
(p=0.001)



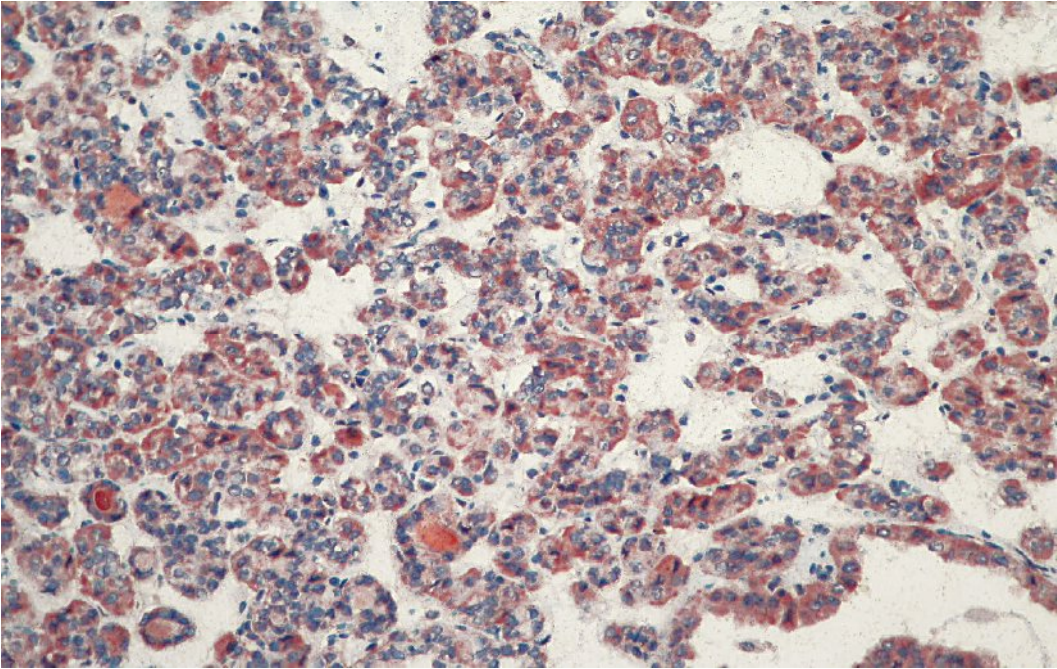
Resim 1: Berrak ve büyük çekirdekli epitelle döşeli follüküller içeren papiller karsinom follüküler varyant olgusu (H&E, 200).



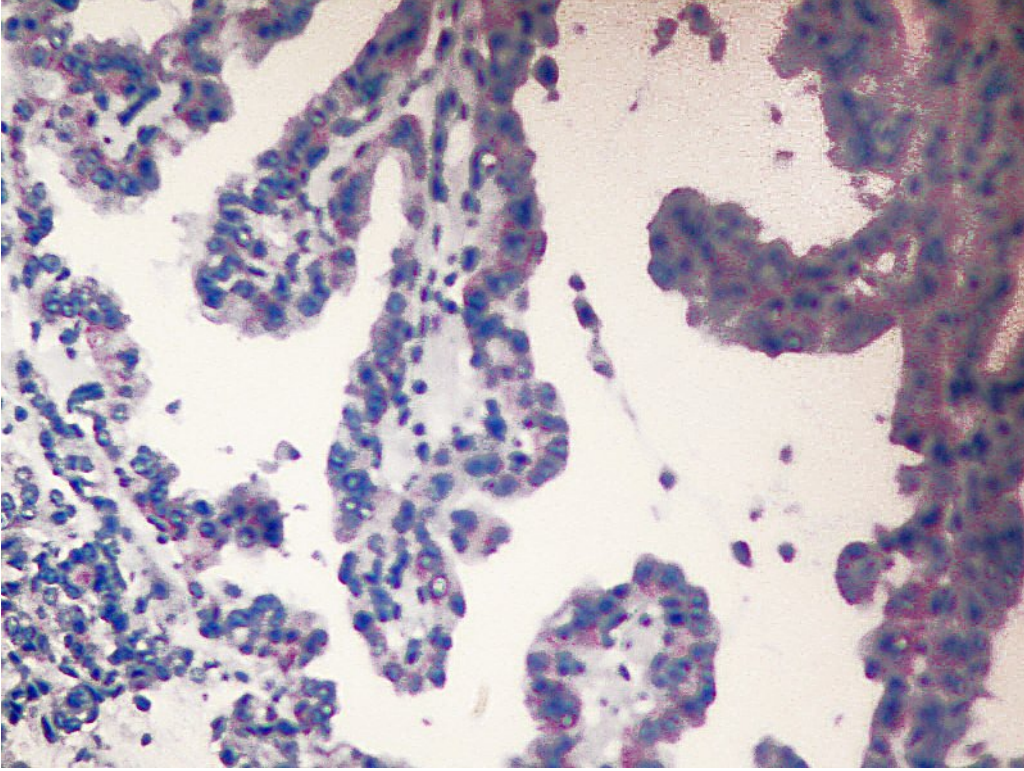
Resim 2 : İnce bir fibröz kapsülle çevrili küçük follüküllerin homojen yapı oluşturduğu Follüküler Adenom (H&E, 100)



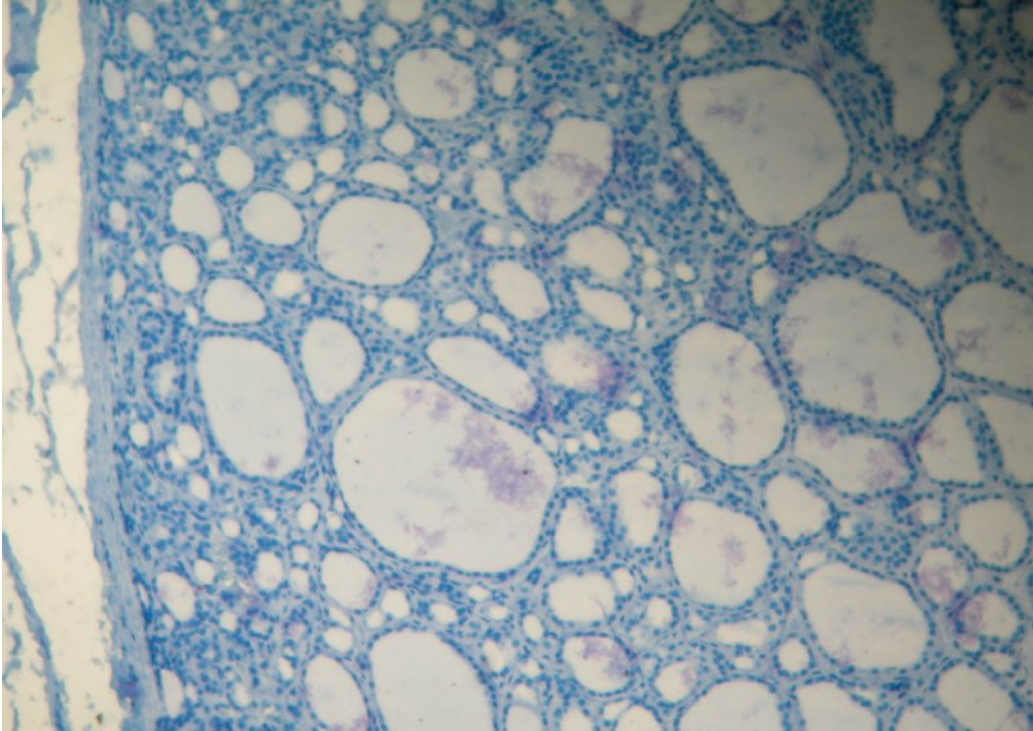
Resim 3: Tipik papiller yapılar içeren papiller karsinom olgusunda, CD56 antikoru ile stoplazmik boyanma izlenmektedir(immünperoksidaz x 200).



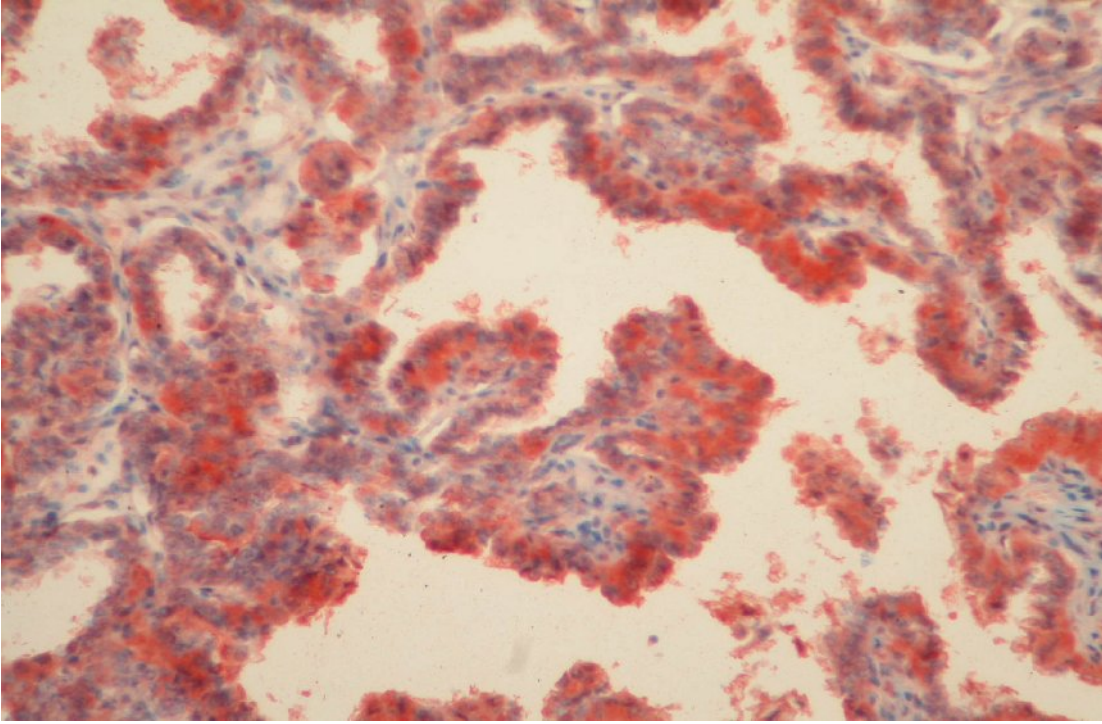
Resim 4: CD56 antikoru ile stoplazmik boyanma izlenen Folliküler adenom olgusu (immünperoksidaz x 200).



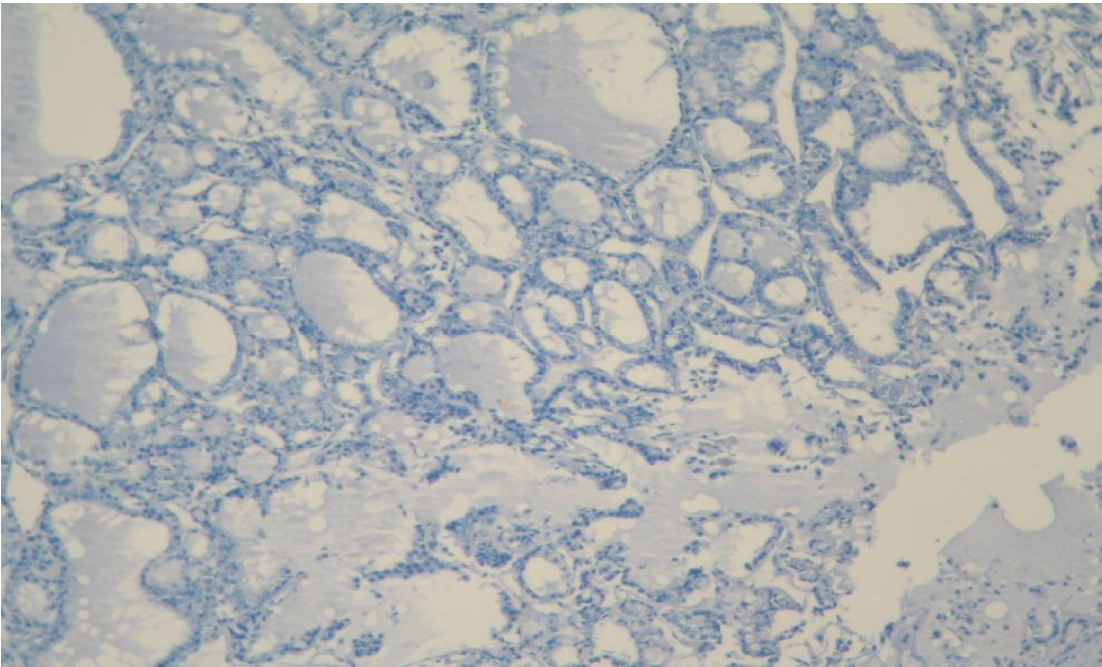
Resim 5: HBME-1 antikoru ile tümör hücrelerinin çizgisel boyanma gösterdiği papiller karsinom olgusu (immünperoksidaz x400).



Resim 6: HBME-1 antikoru ile boyanma izlenmeyen Folliküler Adenom olgusu (immünperoksidaz x100).



Resim 7: Papiller karsinom olgusunda p63 antikoru ile hem nükleer hem stoplazmik boyanma izlenmektedir (immünperoksidaz x 200).



Resim 8: Folliküler adenom olgusunda p63 antikoru ile boyanma izlenmemektedir (immünperoksidaz x 100).

TARTIŞMA

Papiller tiroid karsinomu en sık görülen tiroid kanseridir. Son zamanlarda papiller tiroid kanseri insidansında aşık bir artış meydana gelmiştir. Papiller tiroid karsinomunun, patolojik tanısı, vakaların büyük çoğunluğunda genellikle kolaylıkla konulabilmektedir. Ama folliküler varyantının değerlendirilmeye katılması ile birlikte ve papiller tiroid karsinomu tanısı için açık bir şekilde belirlenmiş patolojik kriterlerin değerlendirilmesindeki geniş yorum farkı nedeniyle bazı vakalarda tanı, oldukça zorlaşmıştır. Ne yazık ki bazı vakalara, tiroidle ilgilenen patologlar dahil olmak üzere yanlışlıkla folliküler karsinom yerine papiller tiroid karsinomunun folliküler varyantı tanısı konulabilmektedir. Patologlar arasındaki görüş ve yorum farklılıkları sık görülen bir durumdur (1, 85, 86).

Papiller karsinomunun folliküler varyantı ile folliküler neoplazmlar arasında ayırıcı tanıdaki güçlüğün en iyi göstergesi Hirokawa'nın yedi Japon ve Amerikalı arkadaşının 21 adet tiroid nodülüne koydukları tanılarda ortaya çıkmıştır. Teşhislerde ancak % 62 oranında bir uyum saptanmıştır (87).

Yine tiroid papiller karsinomu ile iyi differansiye folliküler karsinomu (minimal invazyonlu folliküler karsinom) sıkça karıştırılan lezyonlardandır. Yapılan farklı çalışmalarda, bu her iki grubun boyun lenf bezi ve uzak metastaz oranlarının farklı olduğu saptanmıştır (98, 99).

İmmünohistokimya alanında yapılan çalışmalar yardımcı olmasına rağmen günümüzde papiller tiroid karsinomu ve diğer folliküler tiroid lezyonları arasında kesin ayırım yapabilen, % 100 tutarlı bir marker yoktur (1).

Çalışmamızda tiroidin folliküler adenom, folliküler karsinom, malignite potansiyeli belirlenemeyen folliküler tümörleri gibi tüm folliküler neoplazmları ile papiller tiroid karsinomlarında CD56, HBME-1, P63 immünohistokimyasal markerlarının ekspresyonuna bakarak tanısal güçlüğü ortadan kaldırmayı amaçladık.

Çalışma grubundaki olgularımızın tanı ve yaş grubu olarak değerlendirdiğimizde folliküler neoplazm grubunda en genç hasta 18, en yaşlı hasta 75 idi. Folliküler Neoplazm grubunda yer alan üç adet folliküler karsinom olgusunda en genç hasta 32 yaşında idi. Bu grubun yaş ortalaması 43.10 du. Gerek folliküler adenomlar gerekse folliküler karsinomlar en sık orta yaş grubunda görülmektedir (11, 20, 25). Bizim folliküler neoplazm grubundaki yaş ortalamamız literatür bilgilerini destekler nitelikteydi (23).

Papiller karsinomlar grubunda en genç hasta 18, en yaşlı hasta 74 yaşındaydı. Bu grupta yaş ortalaması 43.25'di. Papiller karsinomların en sık görüldüğü yaş grubu 20-50 yaşları arasındadır (23). Papiller karsinom olguları yaş ortalaması literatür bilgileriyle uyumluydu.

Foliküler neoplazmlar ve papiller karsinomlar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptamadık.

Papiller karsinomların kadınlarda 50 yaş, erkeklerde 40 yaş üzerinde görülmesi kötü prognoz kriterleri arasında değerlendirilmektedir (15, 19). George Crile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 yaşın altındaki papiller tiroid karsinomlu hastalarda operasyondan sonraki 15 yıllık takipte rekürrens ve metastaz izlenmediği belirtilmiştir (88). Ancak bizim çalışmamızda hastaların postoperatif takipleri yetersiz olduğundan bu anlamda değerlendirme yapılamamıştır.

Tiroidin tüm benign ve malign lezyonları kadınlarda, erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Bununla beraber, karsinomlar kadınlarda sık görülse de; kadın olmak iyi prognoz kriteridir (14, 19, 25). Yapılan çalışmalarda tiroidin neoplastik lezyonlarında özellikle de papiller karsinomların östrojen reseptör pozitifliğinin olduğunu göstermiştir (89, 90, 91). Ayrıca artmış doğum sayısının papiller karsinom gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir (27).

Çalışmamızda folliküler neoplazm grubunun % 75'i kadın, % 25'erkekti. Papiller karsinom vakalarının % 65'i kadın, % 25'i erkekti. Her iki grupta kadın ve erkek cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak hem folliküler neoplazmlar, hemde papiller karsinom grubunda sayısal olarak kadınlarda daha fazla görüldüğü saptandı. Bu sonuçlar literatür bilgileri ile paralellik göstermekteydi.

Her iki grubumuzdaki lezyonların boyutu açısından değerlendirildiğinde; folliküler neoplazm olgularının ortalaması; 2.094 cm olup, en büyük değer 8 cm'dir. Papiller karsinom olgularının ortalaması; 1.610 cm' dir. Bu grupta en büyük boyut 9 cm dir.

Literatürde folliküler adenomlarda ortalama 3 cm boyutlarında olup, 10 cm boyutunda olgulara da rastlanıldığına dair yayınlar vardır. Papiller karsinomlar ise birkaç milimetreden 5cm' den büyük boyutlara ulaşabileceği bildirilmiştir (17, 92). Tiroid papiller karsinomlarında 1,5 cm den küçük olanlarda prognoz iyi, 5 cm' den büyük olanlarda ise rekürrens sıklığı (15, 19). Bizim sonuçlarımız literatür sonuçları ile uyumluydu.

Bazı çalışmalarda immunperoksidaz tekniğiyle tiroid epitel hücrelerinde (normal tiroid dokusunda, gravesli hastaların tiroidinde, benign tiroid tümörlerinde) CD56 ekspresyonu izlenmiştir. Ancak tiroid papiller karsinomlarında CD56 ekspresyonu izlenmemiştir (52).

Başka bir çalışmada papiller tiroid karsinomu ve diğer folliküler tiroid lezyonları ve neoplazmlarında CD56 çalışılmış ve tüm papiller tiroid karsinomlarında negatif izlenmiştir. CD56 folliküler lezyon ve tümörlerde pozitif izlenmiştir (1).

Scarpino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid papiller karsinom vakalarında; CD56 ekspresyonunun lenfanjiogenezi etkilediği ve tümör invazyonunu azalttığını göstermiştir. Bunu da tümör hücreleri tarafından yapılan VEGF-D'yi baskılayarak gerçekleştirmekte olduğu ileri sürülmüştür (74).

CD56 ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise ABC (Avidin-biotin-peroxidase complex) reaksiyonu ile yapılan CD56 boyamada tiroisit hücre membranının bariz bir şekilde gösterildiği ileri sürülmüştür. Papiller ve folliküler karsinomlarda ise zayıf pozitiflik izlendiği, medullar karsinomlarda ise hiç boyanma izlenmediği belirtilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda folliküler neoplazm ve papiller karsinom gruplarının CD56 ekspresyonu yönünden yapılan immunohistokimyasal karşılaştırılmasında; folliküler neoplazm vakalarının % 35'i pozitif boyanmıştır. Papiller karsinom vakalarının % 37,5'i pozitif boyanmıştır. Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında CD56 ile pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

CD56, NK/T cell, çeşitli Tcell lenfomalar, akut myeloid lösemi, kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar, granülositik sarkom ve myeloma da pozitif boyanma gösterir (53). CD56 (NCAM) ile ilgili; multipl myelomda, ALL ve AML'de, gastrointestinal neoplazilerde, çeşitli endokrin glandlarda ekspresyonuna ait değişik çalışmalar da bulunmaktadır (95, 102, 103, 104).

HBME-1, Follikül epitelinden kaynaklanan malign tümörler için en spesifik markerdir (% 96) (9, 10 64).

HBME-1 (Hector Battifora Mesothelial cell) antikoru Battifora ve arkadaşları tarafından mezotel hücrelerinde gösterilmiştir.

Mase ve arkadaşları folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom, meduller ve anaplastik karsinomlarda HBME-1 ekspresyonunu incelemişlerdir. Folliküler karsinom ve papiller karsinomlarda pozitif boyandığı, meduller ve anaplastik karsinomlarda negatif boyandığı saptamışlardır (60).

HBME-1 ekspresyonu papiller karsinomlarda her zaman güvenli sonuç verdiği söylenmektedir. Ancak folliküler karsinomlar ve onkositik tümörlerde de immün reaktivite görülebilmektedir. Papiller karsinomlarda yaygın, sitoplazma zarında çizgisel ve saçaklı boyanma görülmüştür (10, 11).

Minimal invazyonlu folliküler karsinomlarda yer yer boyanma izlenir. Noduler guatr,

hiperplastik lezyonlar, folliküler adenom gibi benign lezyonlarda fokal immunreaktivite izlenmektedir. Malign lezyonlar için HBME-1/ CK19 koekspresyonunun % 100 spesifik olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (12, 80).

Casey ve arkadaşlarının, tanı koymada güçlük çekilen papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırmak için yaptıkları çalışmada; galectin-3, CK19 ve HBME-1 immun markerlerini kullanmışlardır. Papiller karsinomlarda, bu üçlü panelin pozitif boyandığını, papiller hiperplazilerde ise; galectin-3 ve CK19' un her ikisinin pozitif boyandığını tespit etmişlerdir. Bu çalışma HBME-1'in, papiller karsinom ve papiller hiperplazilerin ayırmada güçlük çekilen vakalarda faydalı bir marker olduğunu ortaya koymuştur (2).

Bununla birlikte farklı olarak; papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırmak için galectin-3 markeri tek başına ve HBME-1 ile kombine olarak çalışılmış olup, benzer sonuçlar elde edilen çalışmalar vardır (66, 81, 82).

De Matos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroidin malign lezyonlarında HBME-1, CK19, Galectin-3 paneli çalışılmış ve bu panelin normal tiroid dokularında negatif olduğunu izlemişlerdir. HBME-1 ekspresyonunun malign lezyonlarda çok sensitif olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu panelin folliküler paternli lezyonların papiller karsinomların folliküler varyantlarından ayırımında faydalı olduğu belirtilmiştir (80).

Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBME-1, galectin-3, CK-19 paneli ile; HBME-1, CITED-1, galectin-3 kombinasyonlarının folliküler adenomun, papiller karsinomun folliküler varyantının ayırımında en etkili üçlü paneller olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada HBME-1' in papiller karsinom vakalarında % 96 spesifik bir marker olduğunu belirtilmiştir (105).

Başka bir çalışmada sitolojik atipi rastlanılan tiroid nodüllerinde immunohistokimyasal HBME-1 ve galectin-3 ekspresyonuna bakılmıştır. Papiller karsinom vakalarında her iki marker ile diffüz, güçlü boyanma izlenmiştir (69). Ayrıca yalnızca galectin-3 ile yapılan çeşitli çalışmalarda; benign ve malign tiroid neoplazmlarında ve ince iğne aspirasyon biopsilerinde ekspresyonu incelenmiştir. Bu çalışmalarda ince iğne aspirasyonlarına uygulanan galectin-3' ün cerrahi öncesi folliküler adenom ile papiller karsinomun folliküler varyantının ayırımında faydalı olduğu belirtilmiştir (65).

Kapran ve arkadaşları 40 vaka üzerinde HBME-1 immunreaktivitesini araştırmak için yaptıkları çalışmada 10 tane papiller karsinom vakasının onunda da kuvvetli ve diffüz pozitiflik saptamışlardır. Papiller hiperplazi içeren altı vakanın üçünde, beş folliküler adenomun üçünde, heterojen ve değişik yoğunlukta pozitiflik izlemişlerdir. Folliküler

karsinomların üç tanesinden ikisinde, az differansiye karsinomların oniki tanesinden yedisinde immunreaktivite saptamışlardır. Graves hastalığı olan ve Hurtle hücreli karsinom tanısı almış 2 vakada negatiflik saptanmıştır. Bu verilere dayanılarak immunreaktivitenin izlenmemesinin benign lezyon lehine yorumlanacağı sonucuna varmışlardır (77).

HBME-1 ile HMWCK (high molecular cytokeratin) tiroid nodül ve tiroid karsinomlarında birlikte çalışıldığı farklı çalışmalarda HMWCK'in papiller karsinom için fenotipik bir marker olduğu, benign ve malign lezyonlar ayrımında kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar HBME-1 ile boyanma özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; folliküler neoplazmların % 12,5'inde fokal pozitiflik izlendi. Papiller karsinomların % 40' ında yaygın pozitiflik izlendi. Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında HBME-1 ile pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çalışmamızda HBME-1 ile boyanma biçimine baktığımızda papiller karsinomlarda literatür bilgileriyle uyumlu olarak daha çok membranöz boyanmanın olduğu, folliküler neoplazm grubunda ise var olan ekspresyonlarda stoplazmik boyanmanın daha fazla olduğu dikkati çekti (9, 10, 44). Ancak boyanma özelliği istatistiksel analiz için uygun bulunmadı. Bu verilere dayanarak HBME-1' in ekspresyonunun papiller karsinomlarda; özellikle de folliküler varyantlarının, folliküler adenom ve folliküler karsinomlardan ayrımında kullanılabilecek bir marker olduğu sonucuna varıldı.

HBME-1 tiroid lezyonlarındaki ekspresyonuna bakılırken, genellikle ya tek başına ya da CK19, galectin-3 gibi diğer markerlarla kombine ekspresyonlarına bakılmıştır. Literatürde HBME-1 ile p63' ün birlikte çalışıldığına dair yayına rastlanmadı. Bu yüzden çalışmamızın tiroid papiller karsinomlarına yaklaşımda farklı bir boyut getireceği kanaatindeyiz.

P63; p53 tümör supressor gen ailesindendir (55, 62, 68). Kromozom 3q27 üzerindedir. Normal gelişme için esansiyeldir (56).

Yapılan çalışmalar p63' ün, cilt ve mukozal yüzeylerdeki skuamöz epitelin bazal tabakasında, meme ve prostat myoepitelyal hücrelerinde, mesane transizyonel epitelinde bulunduğu sonucuna varılmıştır. (56, 58, 60). Bununla birlikte plasenta sitotrofoblastlarda, solunum sisteminin psödostrafiye epitelinde, bronş myoepitelyal hücrelerindedeki ekspresyonu izlenir (6). P63 bazal tabaka differansiasyonu için gereklidir (55).

Farklı organlarda örneğin; yassı hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, üretelyal karsinomlarda p63' ün pozitif ekspresyonu izlenmiştir (57).

Başka bir çalışmada ise p63' ün, p53 taşıyıcı genler üzerinde dominant olarak aktive edici veya inhibe edici etkilerinin olduğu ve tümör suprese edici özelliklerinin tartışmalı

olduğu belirtilmiştir. Bu gendeki mutasyonlar insan malignitelerinde oldukça nadirdir (1).

Tiroidde yapılan farklı çalışmalarda p63' ün papiller tiroid karsinomlarında fokal pozitif olduğu papiller karsinom olmayan folliküler lezyonlarda ise negatif olduğu belirtilmiştir (1). CK19 ile beraber p63'ün folliküler varyantlı papiller karsinomların, diğer folliküler lezyonlardan ayırıcı tanısında yardımcı markerler olduğu saptanmıştır.

Unger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal tiroid dokusunda, onkositik folliküler adenomda, nodüler guatrda p63 ekspresyonunun izlenmediğini saptamışlardır. Folliküler adenomlarda nadiren ve zayıf boyanma olduğunu, Hashimoto tiroiditlerinde sıkça boyanma saptarken, Graves hastalığında nadiren boyanma tespit etmişlerdir. Papiller karsinomlarda da yüksek bir oranda pozitif boyama izlemişlerdir(61).

Çalışmamızda folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar p63 ile boyanma özellikleri yönünden karşılaştırıldığında; folliküler neoplazmların % 7,5'inde fokal pozitiflik izlenmiştir. Papiller karsinomların % 37,5'inde fokal pozitiflik izlendi. Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında p63 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Birçok çalışmada p63' ün nükleer boyanma özelliği gösterdiğine dair bilgiler mevcuttur (1, 55, 56). Ancak bizim çalışmamızda papiller karsinomlarda hem nükleer hem de sitoplazmik boyanma izlendi.

Literatürde p63'ün nükleer ve /veya stoplazmik boyandığına dair Rushing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma meningiomlarda p63 reaktivitesinin tümör grade ilişkisini belirlemek için yapılmış olup, p63'ün boyanma özellikleri açısından, bizim sonuçlarımız bu çalışmadaki sonuçlarla paralellik göstermekteydi (106).

Buna göre tiroid papiller karsinomlarında özellikle foliküler varyantlarının diğer folliküler neoplazmlarının ayırıcı tanısında HBME-1 ve p63 ekspresyonlarının tanıya yardımcı markerlar olabileceği sonucuna varılmıştır.

CD56'nın tiroid papiller karsinomları ile folliküler neoplazmlarının ayırımında güvenilir bir parametre olmadığı, ancak bu konuda daha geniş kapsamlı araştırmalar yapılmasının uygun olabileceği sonucuna varılmıştır.

SONUÇLAR

- Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında yaş dağılımı açısından yapılan Student's t testi ile istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmadı.
- Folliküler neoplazmlarda; cinsiyet dağılımı açısından yapılan Student's t testi ile istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark saptanmadı.
- Papiller karsinom grubundaki hastalarda cinsiyet dağılımı açısından yapılan Student's t testi ile istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark izlenmedi.
- Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak Khi-Kare testiyle yapılan değerlendirmesinde anlamlı ilişki bulunmadı. Her iki grubun literatür bilgisiyle uyumlu olarak kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptandı.
- Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında yapılan boyut karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
- Folliküler neoplazm ile papiller karsinom arasında, CD56 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
- Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında HBME-1 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Literatür bulgularıyla uyumlu olarak HBME-1 ekspresyonunun tiroid papiller karsinomlarını, folliküler neoplazmlardan ayırımında tanıyı destekleyen bir marker olduğu saptandı.
- Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında p63 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Papiller karsinomlarda p63 ekspresyonunun tiroid papiller karsinomlarını, folliküler neoplazmlardan ayırımında tanıyı destekleyen bir marker olduğu izlendi.

ÖZET

Tiroid kanserleri oldukça sık görülen kanserlerdir. Son zamanlarda tiroid papiller kanserlerinde oldukça belirgin bir artış meydana gelmiştir. Papiller tiroid kanserlerinin özellikle folliküler varyantlarının, diğer foliküler neoplazmlardan ayrımında, sıkça yorum farklılıklarına rastmaktayız.

Çalışmamızda papiller tiroid karsinomlarını folliküler neoplazmlardan ayrımını yapmak amacıyla CD56, P63, HBME-1 immunohistokimyasal markerlarının ekspresyonunu değerlendirdik. 2005-2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda papiller karsinom tanısı almış 40 adet olgu ile folliküler adenom, folliküler karsinom ve malignite potansiyeli belirlenemeyen folliküler tümörden oluşan folliküler neoplazm olgularına ait 40 adet materyal retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamızda sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma (SD) değerleri, tanımlayıcı istatistikler olarak kullanıldı. İki grup ortalama karşılaştırmaları için “iki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştıran Student's t ” testleri kullanıldı. Kesikli değişkenlerin çapraz tabloları hazırlanarak, ‘Yates düzeltmeli Khi-Kare testi’ ile analiz yapıldı.

Seçilen parafin bloklara CD56, P63, HBME-1 immunohistokimyasal markerleri uygulandı. Folliküler neoplazmlar ve papiller karsinom grupları yaş, cinsiyet, tümör boyutu ve immunmarkerlerle boyanma özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Folliküler neoplazmlarla papiller karsinomlar arasında, yaş, cinsiyet, tümör boyutu açısından istatistiksel anlamda, anlamlı fark saptanmadı. Hem folliküler neoplazmlar hemde papiller karsinomlar, literatür bilgileriyle uyumlu olarak orta yaş grubunda ve kadın cinsiyette daha sık görüldüğü saptandı.

Folliküler neoplazmlarla papiller karsinomlar arasında, CD56 ekspresyonu açısından istatistiksel anlamda anlamlı fark izlenmedi.

Folliküler neoplazmlar ile papiller karsinomlar arasında HBME-1 ve p63 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu markerlerin tiroid papiller karsinomlarının, özellikle folliküler varyantlarının, folliküler neoplazmlardan ayrımında kullanılabilecek markerler olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

The prevalence of thyroid cancers is quite high. The rate of papillary thyroid cancer cases has significantly increased in the recent years. We frequently encounter differences of interpretation in the differentiation of papillary thyroid cancers, particularly of their follicular variants, from other follicular neoplasms.

In our study, we evaluated expressions of CD56, P63, and HBME-1 immunohistochemical markers in order to differentiate papillary thyroid carcinomas from follicular neoplasms. Between 2005 and 2008, 40 cases diagnosed with papillary carcinoma and 40 materials that belong to follicular neoplasm cases, consisting follicular adenoma, follicular carcinoma, and follicular tumors, of which malignity potentials have not been possible to be determined, were examined in Dicle University Medical School, Department of Pathology.

Arithmetic means and standard deviation (SD) values for constant variables were used as defining statistics in our study. For the comparisons of the averages of the two groups, Student's t tests comparing the means of two independent groups were used. Cross tables of discrete variables were prepared and analysis was conducted using the Yates corrected chi-square test.

CD56, P63, HBME-1 immunohistochemical markers were applied to the selected paraffin blocks. Follicular neoplasms and papillary carcinoma groups were compared with regards to age, sex, tumor size, and staining with immune markers.

There was no statistically significant difference between follicular neoplasms and papillary carcinomas in terms of age, sex, and tumor size. Both follicular neoplasms and papillary carcinomas were found to be more frequent in the middle age group and the female sex, in line with literature data.

No statistically significant difference between follicular neoplasms and papillary carcinomas were observed in terms of CD56 expression.

A statistically significant difference was found between follicular neoplasms and papillary carcinomas with regards to HBME-1 and p63 expression. We have concluded that these markers can be utilized in the differentiation of thyroid papillary carcinomas, particularly their follicular variants, from follicular neoplasms.

KAYNAKLAR

- 1- Demellawy D E, Nasr A, Alowani S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of thyroid, *Diagnostic Pathology* 2008; 3: 1746-1596
- 2- Casey MB, Lohse CM, Lloyd RV. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3 and HBME-1. *Endocrin Patholgy*, 2003;14: 55-60.
- 3- Cavallaro U, Niedermayer J, Fuxa M, Christofori G. N-CAM modulates tumour-cell adhesion to matrix by inducing FGF receptor signalling. *Nature Cell Biol* 2001; 3: 650-657.
- 4- Rutishauser U, Acheson A, Hall AK, Mann DM, Sunshine J. The neural cell adhesion molecule (NCAM) as a regulator of cell-cell interactions. *Science* 1988, 240: 53-57.
- 5- Zeromomski J, Lawniczak M, Galbas K, Jenek R, Golusinski P. *Folia Histochem Cytobiol* 1998;36 (3): 119-25.
- 6- Levrero M, De Laurenzi V, Costanzo A, Gong J, Wang JY, Mellino G. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct function. *J Cell Sci* 2000,113: 1661-1670.
- 7- Reis-Filho JS, Schmitt FC: Taking advantage of basic research: p63 is a reliable myoepithelial and stem cell marker. *Adv Anat Pathol*. 2002; 9: 280-289.
- 8- Mills AA, Zheng B, Wang XJ, Vogel H, Roop DR, Bradley A: P63 is a P53 homologue required for limb and epidermal morphogenesis. *Nature* 1999, 398: 708-713.
- 9- Cheung CC, Ezzat S, Freemann JL, Rosen IB,Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*, 2001: 14: 338-342.
- 10- Volante M, Bozzalla-Cassione F, Depompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F, Et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virch Arch*, 2004; 445: 183-188.
- 11- Öz F, *Tiroid Lezyonları Atlası*, İstanbul Medikal Yayıncılık: 2005.
- 12- Delellis RA,Shin SJ. Immunohistology of endocrine tumors. *Diagnostic Immunchemistry*, China, C L Elsevier, 2006: 267-276.
- 13- Gürsoy E, Koptagel E: *Embriyoloji Atlası*, 1997.
- 14- İşgör A: *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*, İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları, 2000.
- 15- Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. *Tumors of Thyroid Gland*, Washington, AFIP, 1992.

- 16- Dere F: Tiroid ve Paratiroid Bezler Anatomisinin Kavranması, Adana, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Matbaası (1990).
- 17- Edit; Kuzey G. M. Tiroid Bezi Patolojisi; Gököz A. Güneş Kitabevi, İstanbul 2007: 23, 757-770.
- 18- Moore K L.Clinically Oriented Anatomy. 3th ed.W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999: 567-570.
- 19- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9 th ed. Vol I, Mosby, 2004: 51-568.
- 20- Charcangiu M L. Thyroid. In Mills SE(eds). Histology for Pathologist. 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 2007.
- 21- Sobriho Simoes M, Nesland JM Holm RM, Sambade C, Johannesen JV. Hürthle cell lesions of thyroid: A combined study. Ultrastruct Pathol 1985; 8: 131-142.
- 22- Merino M, Quezado M, Rubin E, Rubin R. Eds: Rubin, Raphael; Strayer, David S. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th Edition Lippincott Williams & Wilkins: 2008.
- 23- Maitra A. The Endocrine System. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
- 24- Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). Endocrin Pathology. C L Elsevier: 2006. p.1-142.
- 25- DeLellis R, Williams ED. Tumors of the thyroid and parathyroid. Tumors, Pathology And Genetics of Endocrine Organs, WHO Blue Looks Lyon IARC Pres, 2004.
- 26- Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch, Sobrinho-Simoes MA. Papillary carcinomas. Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books. Lyon IARC Pres 2004 p. 57.
- 27- Mills S. E. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Volum 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 50-66.
- 28- Baloch ZW, Livolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In Mills SE (eds). Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 2004. p 557-595.
- 29- Maximo V, Sobrinho Simoes MA. Hurthle cell tumours of thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. Virchows Arch 2000; 437: 107-115.
- 30- Lupoli G, et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. Lancet 1999; 353: 637-639.

- 31- Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, et al.
Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Endocr Pathol*, 17: 213-223.
- 32- McKee GT: The thyroid gland. In *Cytopathology*. Mosby-Wolfe; 1997. p. 85-111.
- 33- Beesley MF, McLaren KM: Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemical study with in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathol* 2002; 41:236-243.
- 34- Sobrinho Simoes MA, Asa SL, Kroll TG et al. Follicular carcinoma. *Pathology and Genetics of Endocrine Organs WHO Blue Books Lyon 2004* pp: 67-73.
- 35- Saggirato E, Cappia S, Giuli PD, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al.
Galectin-3 as a presurgical immunocytochemical marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 5152-5158.
- 36- Matias-Guiu X, DeLellis R, et al. Medullary Carcinoma. *Tumors of Endocrine Organs, WHO Blue Books Lyon IARC 2004* p: 86.
- 37- Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Hass O, et al. C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 722-728.
- 38- Carney JA, Rayn Geollner JR. Hyalinizing trabecular adenoma of thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 583-591.
- 39- Williams ED, Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *INT. J. Surg Pathol* 2000; 8: 181-183.
- 40- Thyroid. In *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: 77-87.
- 41- Di Loretto C, Puglisi F, Di Lauro V, Damante G, Beltrami CA. TTF-1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of lung. *Cancer Lett*, 1998 13; 124 (1): 731.
- 42- Sawhney N, Hall PA. Ki-67 structure, function and a new antibodies: *J Pathol* 1992; 168: 161-2.
- 43- Krzeslak A, Lipinnska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9 (2): 305-328.
- 44- Hermann ME, Livolsi VA, Pahsa TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW:
Immunohistochemical expression of galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med*, 2002: 710-713.
- 45- Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of

- immundiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesion: Lancet, 2001; 26: 357: 1644-50.
- 46- Prasad ML, Pellagata NS, Huang Y, Nagaraja HN, Chapella A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol, 2005; 18: 48-57.
 - 47- Soda G, Antonaci A, Bosco D, Nardoni S, Melis M. Expression of bcl-2, cerbB-2, p53 and P21 protein in thyroid carcinomas. J Exp Clin Cancer Res, 1999; 18 (3) : 363-7.
 - 48- Gasbarri A, Martegani MP, Delprete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoform is preoperative evaluation of thyroid nodules: J Clin Oncol 1999.
 - 49- Bogdanska M, Gornicka B, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Koperski L, Morton M, Wwasitynski A. Comparison of CD15, galectin-3, HBME-1 expression in follicular thyroid neoplasms. Endokrynol Pol, 2006 ; 57 (4): 314-9.
 - 50- Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al. Mesothelin family proteins diagnosis of mesothelioma Lancet 2003; 312: 1612-6.
 - 51- Mai KT, Bokhary R, Yazdi HM, Thomas J & Commons AS. Reduced HBME-1 immunoreactivity of papillary thyroid carcinoma-related neoplastic lesions with hurtle cell and/ or apocrin-like changes. Histopathol, 2002; 40: 132-142.
 - 52- Migita K, Eguchi K, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Kurata A, et al. Detection of Leu-19 (CD56) antigen on human thyroid epithelial cells by an immunochemical method. Immunology 1991; 72 (2) : 246-9.
 - 53- CD Markers, CD56. www.Pathology Outlines.com. Last revised August 14th 2008.
 - 54- Seidman J D, Russel P, Blaustein's pathology of the female genital tract. Surface epithelial tumors of the ovary. In Kurman RJ, ed. Springer-Verlag; 2002: p. 791-811.
 - 55- Takeshi K, Roanna T, Mills Alea A, Gerald R. Role of p63 and basal cell in prostat. Development 2004; 131: 4955-4964.
 - 56- Di Como C J, Urist MJ, Babayan I, Drobjah M, Hedvat C, Feldstein J. and all. p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. Clinical Cancar Research; 2002; 8:494-501.
 - 57- Qureshi HS, Ormsby AH, Lee MW, Zarbo RJ, Ma CK. The diagnostik utility of p63, CK5/6, CK7 and CK20 indistinguishing primary cutaneous adnexial neoplasm from metastatic carcinomas Journal of cutaneous pathology. 2004; 31: 145-152.
 - 58- Signoretti S, Waltregny D, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, et al. P63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. Am J Pathol 2000; 157 (16): 1769-1775.
 - 59- Vincek V, Knowles J, Li J, Nasırı M. Expression of p63 Mrna isoform in normal human

- tissue. *Anticancer Research*; 2003; 23: 3945-3948.
- 60- Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y, et al. HBME-1 Immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocrine Journal* 2003; 50 (2): 173-177.
 - 61- Unger P, Ewart M, Wang BY, Ganz L, Kohtz DS, Burstein DE. Expression of papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link. *Hum Pathol*. 2003 ; 34(8): 764-9.
 - 62- Mol U M, Slade N. p63 and p73: Roles in development and tumor formation. *Mol Cancer Res* 2004; 2: (7): 371-86.
 - 63- Vasko VV, Guadart J, Allasia C, Savchenko V, Cristofaro JD, Saji M, et al. Thyroid follicular adenomas may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. *European Journal of Endoc*; 2004, 151: 779-796.
 - 64- Ordóñez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1418-1428.
 - 65- Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K, et al. Expression of galectin-3 fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 1999;85:2475-84.
 - 66- Papotti M, Rodríguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol*; 2005 (18) : 541-546.
 - 67- Zeromski J, Biczysko M, Stajgis P, Biczysko W. CD56 (NCAM) antigen in glandular epithelium of thyroid light microscopic and ultrastructural study. *Folia Histochem Cytobiol*, 1999; 37 (1): 11-7
 - 68- Malaguarnera R, Mandarino A, Mazzon E, Vella V, Gangemi P, Vancheri C, et al. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression. *End-Related Cancer*. 2005; 12 (4): 953-971.
 - 69- Coli A, Bigotti G, Parente P, Federico F, Castri F, Massi G. Atypical thyroid nodules Express both HBME-1 and Galectin-3, two phenotypic markers of papillary thyroid carcinoma. *Exp Clin Cancer Res*. 2007 ; 26 (2) :221-7.
 - 70- De GC, Van RI, Bakkuş MH, Van GB. Differential gene of neural cell adhesion molecule in a panel of multiple myeloma cell lines. *Leukemia* 1998; 12(1) :86-93.
 - 71- Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH, et al. Immunorexpression of HBME-1 high molecular weight cytokeratin, cytokeratin19, TTF-1 and E-cadherin in thyroid carcinomas. *Korean Med Sci*. 2005 ; 20 (5) :853-9.

- 72- Burstein DE, Nagi C, Wang BY, Unger P. Immunohistochemical detection of p53 homolog p63 in solid cell nests, papillary thyroid carcinoma and hashimoto's thyroiditis: A stem cell hypothesis of papillary carcinoma oncogenesis. *Hum Pathol.* 2004; 35(4): 465.
- 73- Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park do J, et al. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclinD1, and p27 in differential diagnosis of thyroid. *Korean Med Sci.* 2007; 22 (4) : 621-8.
- 74- Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, Talerico C, Cancrini A, Ruco L. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM(CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumor cell. *J Pathol.* 2007;212:411-419.
- 75- Preto A, Reis-Filho JS, Richardo S, Soares P. P63 expression in papillary and anaplastic carcinomas of thyroid gland: lack of an oncogenetic role in tumorigenesis and progression. *Pathology, Research and Practices* 198:449-454.
- 76- Robertson M J. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *Journal of leukocyte biology.* 2002: Vol 71:173-183.
- 77-Kapran Y, Yavuz E, Giles Y, Bozbora A, Özbey N, Boztepe H. Folliküler kökenli tiroid tümörleri tanısında HBME-1 antikorunun yeri. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000; 63 :2.
- 78- Özlük Y, Güllüoğlu MG. Larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomlarında TTF-1 ekspresyonu. *Türk Patoloji Dergisi*, 2005; 21(1-2):17-20.
- 79- Livolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*, 1994 ; 4(2) : 233-6.
- 80- De Matos PS, Ferraira AP, de Olivera F, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in thyroid carcinomas. *Histopathol*, 2005 ;47(4): 391-401.
- 81- Herrmann ME, Li Volsi A, Pahsa T L, Roberts S, Wojcik E M, Baloch Z W. Immunohistochemical expression of galectin-3 benign and malignant thyroid lesions. *Archives of Pathology and laboratory medicine.* Vol 126 (6) :710-713.
- 82- Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Tatic S, Havelka M. Differential expression of galectin-3 in papillary projections of malignant and non malignant hyperplastic thyroid lesions. *Acta Chir I ugosl.* 2003; 50(3) : 67-70.
- 83- Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of hbme-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumors. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch.*1998 ; 432(5):213-9.

- 84- Weber A, Laanghenki L, Schütz A, Geistner A, Bootz F, Wittelind C, et al. Expression profiles of p53, p63 and p73 in benign salivary gland. *Virchows Arch.* 2002;44 :428-436.
- 85- Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 ; 130(7) :984-8.
- 86- Lloyd RV, Erikson LA, Casey MB, Lam KY, Asa SL et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004, 28(10): 1336-1340.
- 87- Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation in encapsulated follicular lesions of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1508-1514.
- 88- Crile GJ, Hazard J. Relationship of age of patient to natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1953, 138: 33-38.
- 89- Inoue H, Oshimo K, Miki H, Kawano M, Monden Y. Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 15;72(4) : 1364-8.
- 90- Lewy-Trenda I. Estrogen receptors in the malignant and benign neoplasms of thyroid. *Pol Merkur Lekarski.* 1998 ; 5(26) : 80-3.
- 91- Bur M, Shiraki W, Masood S. Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. *Mod Pathol*, 1993 ; 6(4) : 469-72.
- 92- Terris DJ, Talavera F, Meyers AD. Thyroid, Papillary Carcinoma, Early. *Head and neck oncology, eMedicine.* Update 2006: sep.
- 93- Prag S, Lepekhin EA, Kolkova K, Hartmann-Peterson R, Kawa A, Walmod PS, et al. NCAM regulates cell motility. *Journal of Cells Science*, 2002; 115: 283-292.
- 94- Zeromski J, Dworacki G, Jenek J, Niemer Z, Jezewski E, Jenek R, et al. Protein and mRNA expression of CD56/ NCAM on follicular epithelial cells of the human thyroid. *Int J Immunopathol* 1999, 12: 23-30.
- 95- Zeromski J, Lawniczak M, Galbas K, Jenek R, Golusinnki P. Expression of CD56/ N-CAM antigen and some other adhesion molecules in various human endocrine glands. *Folia Histocytobiol* 1998, 36:119-25.
- 96- Goossens A, Heiman R. CK19 is present in fetal thyroid tissue. *Am J Clin Pathol*, 1989;92 :654-658
- 97- Lam KY, Lui MC, Lo CY. Cytokeratin expression profiles in thyroid carcinomas. *EJSO*, 2001; 27:631-635.
- 98- Evans HL. Follicular neoplasm of the thyroid. A study of 44 cases followed for a

- minimum of 10 years with emphasis on differential diagnosis. *Cancer* 1984;54:535-540.
- 99- Franssila KO. Is the differentiation between papillary and follicular thyroid carcinoma valid *Cancer* 1973; 32:853-864.
- 100- Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:
- 101- Mitchell R N, Neoplasia. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robins Basic of Pathology. 8th ed. Saunders 2008.
- 102- Fogar P, Pasquali C, De Pauli M, Sperti C, Roveroni G, Pedrazzoli S et al. Neural cell adhesion molecules (NCAM) in gastrointestinal neoplasias. *Anticancer Res* 1997, 17: 1227-1230.
- 103- Raspadori D, Damiani D, Lenoci M, Rondelli D, Testoni N, Nardi G, et al. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. 2001; 15 (8): 1161-1164.
- 104- Murray CK, Estey E, Paietta E, Howard RS, Edenfield WJ, Pierce S et al. CD56 expression in acute promyelositic leukemia: a possible indicator of poor treatment outcome. *J Clin Oncol.* 1999 ;17(1):293-7.
- 105- 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 their papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 700-708.
- 106- Rushing EJ, Olsen C, Man YG. Correlation of p63 immunoreactivity with tumor grade meningiomas. *Surg Pathol*, 2008 ; Vol:16: 38-42.
- 107- Yamashina M. Follicular neoplasms of thyroid. Total circumferential evaluation of the Fibrous capsule. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 392-400.