



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİDİN BENİGN VE MALİGN NEOPLAZMLARININ
AYIRT EDİLMESİNDE HBME-1, GALEKTİN-3, CK-19,
EMERİN, CD56 VE CAVEOLİN-1'İN EKSPRESYON
PROFİLLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ERTUNÇ ÇİNPOLAT

BOLU 2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİDİN BENİGN VE MALİGN NEOPLAZMLARININ
AYIRT EDİLMESİNDE HBME-1, GALEKTİN-3, CK-19,
EMERİN, CD56 VE CAVEOLİN-1'İN EKSPRESYON
PROFİLLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ERTUNÇ ÇİNPOLAT

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
DOÇ.DR. HESNA MÜZEYYEN ASTARCI

BOLU 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım andan itibaren iyi bir patoloji uzmanı olabilmem için üzerimde büyük emeği olan, gerek asistanlık sürecinde, gerekse özel hayatımda sıkıntıya düştüğüm her anda varlığını yanımda hissettiğim, bilgi ve birikimleriyle her zaman yolumu aydınlatan, tez danışman hocam Doç.Dr.Hesna Müzeyyen ASTARCI'ya,

Mesleğine olan sevgisi, saygısı ve disipliniyle bizlere örnek olan, bilgilerinden her zaman faydalandığım, anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof.Dr. Çetin BORAN'A,

Asistanı olmaktan onur duyduğum ve her zaman büyük keyif aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sanat insanı, kıymetli hocam Prof.Dr. Fahri YILMAZ'a,

Bizlere her konuda içtenlikle yaklaşan, kendisini tanımaktan büyük mutluluk duyduğum hocam Yrd.Doç. Dr. Selma ERDOĞAN DÜZCÜ'ye,

Yardımlarını, ilgisini, samimiyetini ve dostluğunu yalnızca asistanlığım süresince değil bir ömür boyu hissedeceğim, kıdemlim Uzm.Dr. Gülan AKTAŞ'a , desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Uzm.Dr. Asuman KİLİTÇİ ve Uzm.Dr. Hüsna ÖZÇELİK'e, birlikte güzel vakitler geçirdiğimiz değerli asistan arkadaşlarım Dr.Eda Hilal İMAMOĞLU, Dr. Nur TUNÇ ve Dr. Gülşah ÜNSAL'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, güzel anılarımız ve dostluklarımızla ayrılacağımız, labaratuvar teknisyeni ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma,

Tezimin hazırlanması sırasında verdiği maddi destek için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (AİBÜ BAP) birimine ve her konuda yardımcı olan çalışanlarına,

İlkokul sıralarından beri eğitimimde büyük emekleri olan, benimle sevinip, benimle üzülen anne ve babama,

Her zaman olduğu gibi tezimin hazırlanma sürecinde de emeğini ve desteğini hep yanımda hissettiğim, yaşam enerjim, hayat arkadaşım, can yoldaşım, canım eşim Uzm.Dr. Havva Yasemin ÇİNPOLAT'a

Varlığıyla hayatımızı anlamlandıran, evimizin neşe kaynağı, canım oğlum Efe'ye

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

ÖZET

SUMMARY

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	4
2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	5
2.3. Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	7
2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	8
2.5. Tiroid Bezinin Hastalıkları.....	10
2.5.1. Konjenital Anomaliler.....	10
2.5.1.1. Tiroglossal Duktus Kisti	10
2.5.1.2. Brankiyal Kleft Anomalileri	10
2.5.1.3. Heterotopik Tiroid Dokusu.....	10
2.5.2. Tiroid Bezinin İltihabi Lezyonları.....	11
2.5.2.1. Akut Tiroidit	11
2.5.2.2. Subakut Granüloamatöz Tiroidit.....	11
2.5.2.3. Palpasyon Tiroiditi.....	12
2.5.2.4. Subakut Lenfositik Tiroidit.....	12
2.5.2.5. Riedel Tiroiditi.....	12
2.5.2.6. Hashimoto Tiroiditi.....	13
2.5.3. Tiroid Bezinin Hiperplazileri.....	14
2.5.3.1. Dishormogenetik Guatr.....	14
2.5.3.2. Graves Hastalığı.....	14
2.5.3.3. Nodüler Hiperplazi.....	15

2.5.4. Tiroid Bezinin Tümörleri.....	16
2.5.4.1. Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler.....	16
2.5.4.1.1. Folliküler Adenom.....	16
2.5.4.1.2. Hyalinize Trabeküler Tümör.....	18
2.5.4.2 Tiroid Karsinomları.....	18
2.5.4.2.1. Papiller Tiroid Karsinomu.....	21
2.5.4.2.1.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik.....	21
2.5.4.2.1.2. Sitopatoloji.....	22
2.5.4.2.1.3. Histopatoloji.....	23
2.5.4.2.1.3.1. Papiller Mikrokarsinom.....	25
2.5.4.2.1.3.2. Folliküler Varyant.....	25
2.5.4.2.1.3.3. Onkositik Varyant.....	26
2.5.4.2.1.3.4. Tall-Cell Varyant.....	27
2.5.4.2.1.3.5. Kolumnar Hücreli Varyant.....	27
2.5.4.2.1.3.6. Kribriiform-Morular Varyant.....	27
2.5.4.2.1.3.7. Diffüz Sklerozan Varyant.....	27
2.5.4.2.1.3.8. Nodüler Fasiitis Benzeri Stromalı Papiller Karsinom.....	28
2.5.4.2.2. Foliküler Tiroid Karsinomu.....	28
2.5.4.2.2.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik.....	28
2.5.4.2.2.2. Sitopatoloji.....	29
2.5.4.2.2.3 Histopatoloji.....	29
2.5.4.2.2.3.1. Minimal İnvaziv Foliküler Tiroid Karsinomu.....	29

2.5.4.2.2.3.2. Yaygın İnvaziv Folliküler Tiroid Karsinomu.....	30
2.5.4.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu.....	31
2.5.4.2.3.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik.....	31
2.5.4.2.3.2. Sitopatoloji.....	32
2.5.4.2.3.3. Histopatoloji.....	32
2.5.4.2.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu.....	33
2.5.4.2.4.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik.....	33
2.5.4.2.4.2. Sitopatoloji.....	33
2.5.4.2.4.3. Histopatoloji.....	34
2.5.4.2.5. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu.....	34
2.5.4.2.5.1. Epidemiyoloji, Etyoloj ve Klinik.....	34
2.5.4.2.5.2. Sitopatoloji.....	35
2.5.4.2.5.3. Histopatoloji.....	35
2.5.4.2.6. Mukoepidermoid Karsinom.....	35
2.5.4.2.7. Eozinofili Gösteren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom.....	36
2.5.4.2.8. Müsinöz Karsinom.....	36
2.5.4.2.9. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	36
2.5.4.2.10. Mikst Medüller-Folliküler Tiroid Karsinomu.....	37
2.5.4.2.11. Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinom.....	37
2.5.4.2.12. Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İgşi Hücreli Tümör...37	
2.6. İmmünohistokimyasal Belirteçler.....	38
2.6.1. Galektin-3.....	38
2.6.2. CK-19.....	38

2.6.3. HBME-1.....	38
2.6.4. CD 56.....	38
2.6.5. Emerin.....	38
2.6.6. Caveolin-1.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Olgu Seçimi.....	42
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme.....	42
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular.....	45
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	47
4.2.1. Galektin-3 ile İmmünohistokimyasal Boyanma.....	47
4.2.2. CK-19 ile İmmünohistokimyasal Boyanma.....	48
4.2.3. HBME-1 ile İmmünohistokimyasal Boyanma.....	49
4.2.4. CD56 ile İmmünohistokimyasal Boyanma.....	50
4.2.5. Caveolin-1 ile İmmünohistokimyasal Boyanma.....	51
4.2.6. Emerin İle İmmünohistokimyasal Boyanma.....	52
5.TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	77
7.KAYNAKLAR.....	82

ÖZET

Tiroid karsinomları en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %0,2 sini oluştururlar. Tiroid karsinomlarının her birinin kendine özgü klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri olup, farklı tedavi yaklaşımları ve prognozlara sahip olmaları nedeniyle ayrımlarının çok iyi yapılması gerekmektedir. Tiroid bezinin benign ve malign lezyonlarının ayırt edilmesinde güçlükler yaşanmakta, çeşitli immunhistokimyasal yöntemlere başvurulmaktadır.

Bu çalışmada 2007-2017 yılları arasında tiroidin benign ve malign neoplazmlarına ait 114 olgu incelendi. AİBÜ İzzet Baysal EAH Tıbbi Patoloji ABD arşivinden hazır boyalı preparatlar çıkarılıp yeniden değerlendirildi. HBME-1, Galektin-3, CK-19, Emerin, CD-56 ve Caveolin-1 immunhistokimyasal boyamaları yapıldı. Emerin için nükleer boyanma özellikleri incelendi. Diğerleri için her bir olguya ait preparatta immunhistokimyasal boyanma yaygınlığı ve şiddeti ayrı ayrı skorlanıp bu iki skor immunhistokimyasal boyanma derecesi olarak tek bir veriye dönüştürüldü. Olgulara ait yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, tümör çapı, tümörün fibröz bir kapsülle çevrili olması, kapsül invazyonu, lenfositik tiroidit zemini, bilateralite ve multifokalite, ekstratiroidal yayılım ve servikal lenf nodu metastazı varlığının prognoza etkileri araştırılmıştır.

Çalışma sonucunda tümör çapı arttıkça ekstratiroidal yayılımın arttığı, genç hastalarda tümör çapının daha büyük boyutlara ulaştığı, lenfositik tiroiditin eşlik ettiği Papiller Tiroid Karsinomları'nda multifokalite ve bilateralite sıklığının arttığı görülmüştür. Papiller Tiroid Karsinomları'nda fibröz bir kapsülle çevrili tümör varlığı özellikle Folliküler Varyant'ta sıklıkla izlenirken, kapsül invazyonu ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır.

Galektin-3, CK-19, HBME-1 pozitifliği ve CD56 ile ekspresyon kaybı Papiller Tiroid Karsinomları'nı ayırt etmede en değerli immunhistokimyasal belirteçlerdendir. Şüpheli nükleer özelliklere sahip olan olgularda Emerin ile boyanma nükleer detayları

göstermek açısından son derece faydalı olacaktır. Caveolin-1 özellikle Papiller Mikrokarsinomlarda yüksek duyarlılığa sahiptir. ‘Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör’ tanısı düşünülen olgularda Caveolin-1 başka bir tanıya yönlenmede etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Tiroid, neoplazm, immünhistokimya



SUMMARY

Thyroid cancers are the most frequent malign endocrine tumours. They form about 1% of all cancers and about 0,2% of the cancer-related mortality. Because of the fact that each of the thyroid carcinomas has distinctive clinical, radiological and histopathological features and has different therapeutic approaches and prognosis, their differentiation must be performed well. There are difficulties in differentiation of benign and malign lesions of thyroid gland and several immunohistochemical methods are employed.

In this study, 114 cases on benign and malign neoplasms of thyroid between the years of 2007-2017 are researched. The ready coloured preparates are reevaluated from the archive of Pahology Department of Abant İzzet Baysal University, Education and Resarching Hospital. HBME-1, Galektin-3, CK-19, Emerin, CD-56 and Caveolin-1 are stained immunohistochemically. The nuclear colouration features are researched for Emerin, for the others the prevalence and severity of immunohistochemically staining are scored separately in the preparates which belong to each case and this two scores are transformed into a single parameter as a degree of immunohistochemically staining. Effects of the existence of demographic features such as age and sex, tumor size, tumor surrounded by a fibrous capsule, capsule invasion, lymphocytic thyroiditis zone, bilaterality and multifocality, extrathoracic spread and cervical lymph node metastasis about the cases on prognosis have been investigated.

At the end of the study, it has been observed that extrathyroidal spreading increases as the tumor diameter increases, in younger patients the tumor diameter reaches a larger diameter, the frequency of multifocallity and bilaterality in Papillary Thyroid Carcinoma's accompanied by lymphocytic thyroiditis increases. While the existence of tumor surrounded by a fibrous capsule in Papillary Thyroid Carcinoma is observed frequently in Follicular Variant especially, the relationship between capsule invasion and prognosis is not found.

The positivity of Galektin-3, CK-19, HBME-1 and the loss expression with CD56 are the most valuable immunohistochemically markers to distinguish Papillary Thyroid Carsinoma's. Staining with Emerin in cases with suspicious nuclear

characteristics will be extremely useful in terms of showing nuclear details. Caveolin-1 has high sensitivity especially in Papillary Microcarcinoma's. Caveolin-1 can be effective in directing to another diagnosis in the cases of Well Differentiated Tumor of Uncertain Malignant Potential Thyroid.

Keywords: thyroid, neoplasms, immunohistochemistry



1.GİRİŞ

Tiroid karsinomları en sık görülen malign endokrin tümörlerdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %0,2 sini oluştururlar. Tiroid karsinomlarının %95'inden fazlasını folliküler epitel hücrelerinden köken alan Papiller Tiroid Karsinomu(PTK), Folliküler Tiroid Karsinomu(FTK) ve Anaplastik Tiroid Karsinomu(ATK) oluşturmaktadır. Parafolliküler hücrelerden ise Medüller Tiroid Karsinomu(MTK) gelişmektedir.

Tiroid karsinomlarının herbirinin kendine özgü klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri olup, farklı tedavi yaklaşımları ve prognozlara sahip olmaları nedeniyle ayrımlarının çok iyi yapılması gerekmektedir. Tiroid bezinin benign ve malign lezyonlarının ayırt edilmesinde güçlükler yaşanmakta, çeşitli immunhistokimyasal yöntemlere başvurulmaktadır (1-4).

Galektin-3, tiroid bezi de dahil çeşitli organların hücresel büyüme, diferansiasyon ve malign transformasyonundan sorumlu, sitoplazma ve nükleer membranda bulunan bir tür lektindir (5). 50 vakalık bir çalışmada tek başına Galektin-3'ün tiroidin benign ve malign lezyonlarını ayırmadaki duyarlılığı %86, özgüllüğü %85'dir. Ancak PTK ile diğer maligniteleri ayırmada anlamlı fark izlenmemiştir (6). 80 vakalık başka bir çalışmada ise duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %51 olarak bulunmuştur (7).

HBME-1 mezotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan bir antijen olup tiroid malignitelerinde sıklıkla diffüz güçlü pozitif boyanmaktadır (8). Yang-Jing Chen ve ark. (9) yapmış olduğu ve hastaların yaklaşık yarısının PTK olduğu 206 vakalık bir çalışmada, tüm PTK vakalarının % 77'si değişik oranlarda pozitiflik göstermiştir. Başka bir çalışmada klasik tip PTK tanılı vakaların boyanma oranı %94, Folliküler Varyant PTK(PTKFV) tanılı vakaların boyanma oranı %80, FTK tanılı vakalarda boyanma oranı %80 olarak bulunmuştur. Benign lezyonların tamamında ise bu oran %22.7 dir(10). HBME-1'in Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör (MPBİDT) tanısı alan vakalara uygulandığında yeni bir tanıya yönelmedeki etkisi henüz yeterince saptanmamıştır (11). CK-19 epitelyal hücrelerde bulunan bir filament protein olup, PTK tanısında en duyarlı yöntemdir. CK-19 negatifliği neredeyse kesin olarak PTK' larını dışlamaktadır (12). Wu ve ark. (13) yapmış olduğu 1000'e yakın

vakadan oluşan bir çalışmada tek bir belirteçle çalışıldığında CK-19, PTK tanısı koymada %92.7 oranıyla en duyarlı belirteç olup, HBME-1 %97.9 oranıyla en özgül belirteçtir.

CD56, tiroid follikül epitel hücrelerinde normalde eksprese edilen, hücreler arası adhezyonu sağlayan bir glikoproteindir. CD56 ekspresyonunun kaybı, tiroid karsinomlarıyla ilişkilendirilmiştir (14-16). Ceyran ve ark. (17) yaptığı 181 vakalık bir çalışmada CD56 Hiperplastik Nodül, Folliküler Adenom ve Lenfositik Tiroidit gibi benign lezyonların %91.7 sinde diffüz güçlü pozitif boyanmış olup, PTK(Klasik ve Folliküler varyant birlikte) %91.1 oranında negatif boyanmıştır. şüpheli nükleer değişiklikler ve şüpheli kapsül invazyonu gösteren vakalarda, PTKFV ile diğer folliküler neoplazmların ayırımı yapılamadığı durumlarda Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Differansiye Tümör (MPBİDT) tanısı tercih edilmektedir. Aynı alışmada MPBİDT tanısı alan 20 vaka CD-56 ile boyanıp yeniden değerlendirildiğinde 15 tanesine (%75) farklı tanıları verilmiştir. Benzer bir çalışmada MPBİDT tanısı almış 29 vaka HBME-1 ve CD56 ile birlikte boyandığında bunlardan 7 tanesi malignite lehine boyanma göstermiştir (HBME-1 +/- CD56 -) (18).

Caveolin-1 birçok hücrede kaveola plazma membranlarında bulunan ana proteinlerden biridir (19). 67'si FTK, 52'si PTKFV tanılı vakalardan oluşan bir çalışmada; PTKFV tanısı alan vakaların %96.2'si Caveolin-1 ile pozitif boyanırken, FTK tanısı alan vakaların yalnızca 1'i (%1,5) pozitif boyanmıştır (20).

Emerin, STA geninin Xq 28 lokasyonunda kodlanan bir nükleer membran proteinidir. Tiroid follikül epitel hücrelerinin nükleer membranında farklı oranlarda bulunmaktadır. Sadece nükleer iskeletin oluşmasında değil, aynı zamanda follikül epitel hücrelerinin fonksiyonlarında da rol aldığı gösterilmiştir (21). Son zamanlarda, neoplastik tiroid follikül epitel hücrelerinde görülmesi beklenen nükleer membran değişikliklerinin belirlenmesinde Emerin antikoru kullanışlı bir belirteç olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Emerin, tiroid glandına ait stromal elemanların nükleer membranlarını ve inflamatuvar hücreleri boyamayıp (ya da çok zayıf boyayıp), follikül epitel hücrelerinin nükleer membranlarını seçici olarak boyamakta ve böylece nükleusta meydana gelebilecek değişiklikleri detaylı olarak göstermektedir (22).

Çalışmamızda tiroid bezinin benign ve malign neoplazmlarını ayırt etmede Galektin-3, HBME-1, CK-19, CD56, Caveolin-1 ve Emerin immünohistokimyasal belirteçlerinin rolünü klinik ve morfolojik bulgular eşliğinde değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

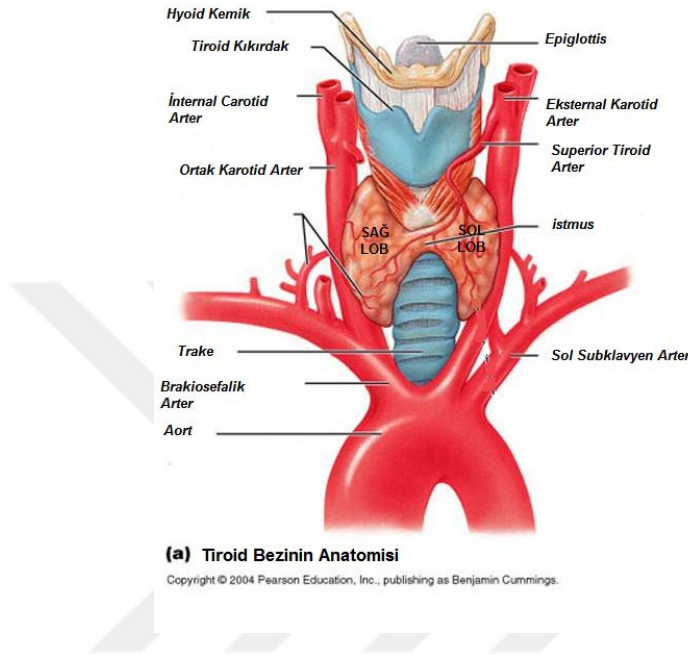
Tiroid bezi boyun ön tarafında C5-T1 omurları arası hizasında yerleşmiş olup, sağ ve sol lob olmak üzere iki lob ve bunları birbirine bağlayan trakeanın ön yüzü boyunca uzanan istmusdan oluşur. İstmus lobların alt 1/3 ünü orta hatta birbirine bağlar. Her iki lob istmusla birlikte yaklaşık 5 x 2,5 x 2 cm boyutlarında ve 15-30 gram ağırlığındadır. Vücut kitlesi arttıkça tiroidin büyüklüğü de artmaktadır. Boyutlar fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, gebelik, hormonal durum ve iyot alımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ayrıca %50 sıklıkla bu yapılara ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunmaktadır. Tiroidin lobları koni şeklinde olup yukarı ve dışa doğru yönelmiş olan tepe kısımları tiroid kıkırdığının orta kısmına kısmen yerleşiktir. Aşağıda olan taban kısmı ise 5. veya 6. trakea hizasındadır. Tiroidi ön yüzeyinde yüzeyden derine doğru deri, boynun yüzeyel ve derin fasyaları ve sternokleidomastoid ve omohyoid kasları örter(23).

Tiroid bezinin dışta ve içte olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsüle ‘fibröz kapsül’ adı verilir. Tiroide sıkıca yapışık, septalar oluşturun tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, ‘lamina pretrakealis’ adı verilir ve içteki kapsüle gevsek olarak bağlanır. Tiroidi dıştan boynun derin fasyasının devamı sardığı için tiroid bezi yutma sırasında larinks ile birlikte hareket eder. İki kapsül arasında paratiroid bezleri, arteria thyroidea inferior ve nervus laryngeus recurrens bulunur (23, 24).

Bezin kanlanması arteria süperior ve inferior trakealisler ile sağlanır. eksternal karotis arterin dalı olan süperior tiroidal arter, tiroidin üst polüne girerken; genellikle trunkus tiroservikalisten ve nadiren de subsklavian arterden köken alan inferior tiroidal arter ise posteriolateralinden beze girer. Nadir olarak arkus aorta’dan çıkan ve inferiordan tiroide giren bir arter (a.tiroidea ima) daha bulunur. Tiroidin venleri bezin ve trakeanın ön tarafında bir ağ oluştururlar. Bu ağdan kanı süperior, medial ve inferior tiroidal venler drene eder. Bu venlerden ilk ikisi internal juguler vene, sonuncusu da brakiosefalik vene açılır. Bezin zengin bir lenfatik ağı vardır. Süperior ve medial bölgenin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin

lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür. Bezin innervasyonunu üst, orta ve alt servikal gangliondan gelen sempatik lifler sağlar. Bezin parasempatik lifleri ise n.vagustan beze ulaşır (24)

Şekil 2.1. Tiroid Bezinin Anatomisi



2.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi yaklaşık 3 milyon follikülден meydana gelir. Tiroid follikülü bezin yapısal ve fonksiyonel birimidir. Follikül, merkezi lümende PAS (Periyodik Asit Schiff) pozitif reaksiyon veren iyotlu glikoprotein olan tiroglobulin bakımından zengin bir kolloid ve onu çevreleyen farklı boyutlardaki follikül epitel hücreleri (tirositler) ile epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (25).

Tiroid follikülleri tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Follikülü döşeyen hücrelerin apikal yüzleri lümende yer alan kolloid materyal ile bazal yüzleri ise bazal membran ile temas halindedir. Aktif olmayan follikül hücreleri tek katlı yassı epitel özelliğinde olup follikül lümeni kolloid materyal ile dolu görünümündedir. Aktif sentez yapan follikül epitel hücresi tek katlı prizmatik karakterde olup follikül lümeninde kolloid azalmaktadır. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlanarak lümende depolanır. Gerektiğinde tiroglobulinden ayrılarak tiroid follikül epitel hücrelerinin

bazal yüzünden foliküllerin arasında yer alan interstisyel bağ dokusu içindeki kan ve lenf kapillerlerine boşaltılıp sistemik dolaşıma katılır (25, 26).

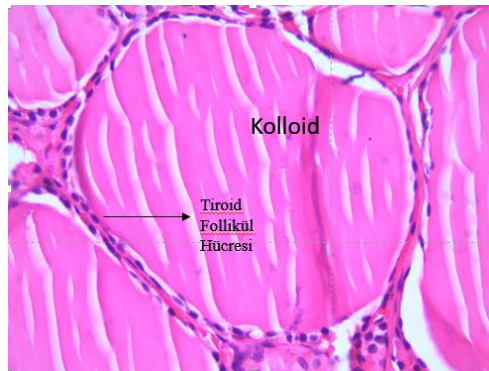
Foliküler hücreler immünohistokimyasal olarak Tiroglobulin(TG), Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratin(LMWK), Tiroid Transkripsiyon Faktör -1 (TTF-1), Tiroid Transkripsiyon Faktör -2 (TTF-2), Tiroperoksidaz(TPO), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Epitelyal Membran Antijeni (EMA) eksprese ederler (1, 27).

Tiroid parankiminde bulunan follikül epitel hücreleri gibi endokrin fonksiyona sahip ikinci hücre tipi parafoliküler hücrelerdir(C hücreleri). Bu hücreler rutin Hematoksilen & Eozin (H&E) kesitlerde zor ayırt edilir. Bu hücreler follikül epitel hücrelerinden daha büyük boyutta, ekzantrik nükleuslu ve mitokondriden zengin hücreler olup, bunlar follikül epitelinin hücreleri arasında veya interstisyel bağ dokusu içinde bulunurlar. Parafoliküler hücrelerden kan kalsiyum seviyesini düşüren ve kemiğin osteoklastlarca rezorpsiyon kapasitesini azaltan kalsitonin salgılanır. Salgıladıkları kalsitonini ekzositoz ile kapiller ağ aracılığıyla sistemik dolaşıma gönderirler (25, 26).

Parafoliküler hücreler; Kromogranin A, Sinaptofizin, Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Karsinoembriyjenik Antijen (CEA) ve Kalsitonin ile immünreaktiftirler (1, 27).

Tiroid follikül epitel hücreleri embriyolojik olarak endoderm, parafoliküler hücreler ise nöral krest orijinli hücrelerdir. Ayrıca tiroid parankiminde bağ doku alanlarında pencere kapillerler, vazomotor ve sempatik sinir lifleri mevcuttur (25).

Şekil 2.2.Tiroid Bezinin Histolojisi



2.3. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi fertilizasyondan sonra yaklaşık 24. günde ilkel farenks tabanında orta hatta, birinci ve ikinci cepler arasında kalan bölgede bir divertikül olarak gelişmeye başlar. Divertikülün ağzı dil köküne açılır ve ‘foramen çekum’ adını alır. Foramen çekum embriyolojik olarak primitif mide barsak sisteminin bir uzantısıdır. Daha sonra tiroid bezi faringeal barsağın önünden, iki-loblu bir divertikül halinde aşağı inerek hiyoid kemik ve larinks kıkırdaklarının ventraline geçer. Bez bu göçü sırasında dil köküne dar bir kanalla, tiroglossal duktus ile bağlıdır. Başlangıçta tiroid taslağının içi boş iken kısa sürede solid hücre topluluğu haline gelir. Trakea ikinci ve üçüncü halkalarının önünde uzanan isthmus ile iki lateral loba ayrılır. Bu arada bu yapıya mezoderm kökenli parafoliküler hücreler de katılmaya başlar (2, 4, 27).

Gestasyonun 7. haftasında tiroid bezi son şeklini ve sıklıkla lokalize olduğu son yerini alır. Bu dönemde tiroglossal kanal dejenere olup ortadan kalkar. Bu son dönem tiroid bezinin gelişiminde kritik dönemdir. Gerilemeyen tiroglossal kanal artıkları, yetişkin dönemde aksesuar, ektopik veya primidal loblar gibi tiroidin gelişimsel anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (28).

Gestasyonun 9.haftasında folliküller hücre kordon ve tabakalarından oluşur. 10.haftada küçük folliküller lümenler görülmeye başlar. Gestasyonun 12.haftasında ise tiroid follikül yapıları artık kolloid materyal üretmeye ve tiroid hormonu sentezlemeye başlar. Gestasyonun 14.haftasında tiroid bezi, folliküler hücrelerle döşeli, tam gelişmiş folliküllerden oluşur ve folliküllerin lümenlerinde kolloid bulunur. Gestasyonun son haftalarına doğru hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun hale dönüşür (27).

2.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi, hipotalamustan salgılanan Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) ve onun kontrolünde hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan Tiroid Bezi Uyarıcı Hormon (TSH) uyarımı ile Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4) hormonları salgılamaktadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını artırırken, kandaki T3 ve T4 artışı ile hipofizden TSH salınımı suprese olur (25, 29).

T3 ve T4 sentezlenmesi öncelikle Tiroglobulin adı verilen glikoprotein sentezlenmesi ile başlar. Tiroglobulin 140 tirozin aminoasidi içeren bir glikoprotein olup iyotlaşma için 140 tirozil artığı içermektedir. Sentezi tiroid follikül epitel hücrelerinin endoplazmik retikulumunda başlar. Golgi aygıtında glikolize olarak sentezi tamamlanan Tiroglobulin hücrenin apikal ucundan follikül içine salgılanır. Follikül epitel hücrelerince sistemik dolaşımdan alınan iyot molekülü apikal membrandan follikül içine geçer. Tirozin Peroksidaz enzimi ile okside edilerek aktif hale geçer ve iyodüre dönüşür. Tiroglobulindeki tirozin kalıntılarına bir iyot bağlanması ile Monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile Diiodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT'in birbiriyle bağlanması sonucu T4, bir MIT ile bir DIT'in bağlanması ile T3 oluşur. Tiroid hormonları Tiroglobulin'e (TG) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir (29).

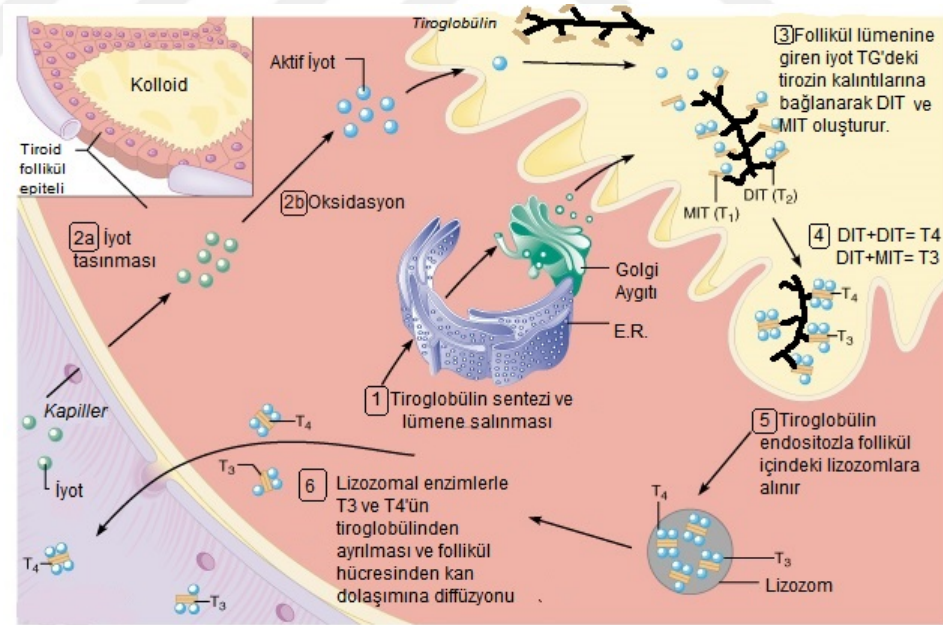
Follikül epitel hücrelerinin TSH ile uyarılmasıyla kolloid damlacıkları apikal psödopodlarla çevrenir ve kolloid ihtiva eden veziküller oluşturmak üzere hücre içine pinositoz yoluyla alınır. Tiroglobulin-hormon kompleksine sahip pinositik veziküllerin lizozomlarla birleşip hidrolize olmasıyla açığa çıkan T3 ve T4 kana verilir. Tiroid bezinin salgıladığı hormonların %93'ü T4, %7 si ise T3 olarak salgılanmaktadır. Ancak salgılanan T4'ün büyük kısmı kanda ve periferik dokularda 5-deiyonidaz enzimi ile T3'e çevrilerek etki gösterir. Normalde plazma T4 düzeyinin ancak %0.02 kadarı, T3'ün ise %0,2 kadarı serbest olarak dolaşmaktadır (sT3 ve sT4). Tiroid hormonları plazmada bulunan albümin(T4'ün %13'ü ve T3'ün %53'ü), tiroksin bağlayan prealbümin(T4'ün %20'si ve T3'ün %1'i) ve tiroksin bağlayan globülin(T4'ün %67'si ve T3'ün %46'sı) ile kanda taşınır. Serbest T3 ve T4 hücre membranını diffüzyonla geçerek hücre içine girer. Hücre nükleusundaki spesifik reseptörlerine bağlanır. Her iki hormonun da etki fonksiyonu aynı olmakla birlikte,

etki hızları ve şiddeti bakımından T3 daha üstündür. Tiroid hormonları salgılanması özellikle kandaki sT3 ve sT4 düzeyine bağlı olarak TSH kontrolündedir (25, 29, 30).

Tiroid hormonları karbonhidrat ve lipid metabolizmalarını düzenlerler. Ayrıca çok çeşitli hücrelerde protein sentezini uyarırlar. Bu sürecin net etkisi 'bazal metabolizma hızında artış'tır (25).

Tiroid bezi parafoliküler hücrelerinden ise kalsitonin salgılanmaktadır. 32 aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormon olup plazma kalsiyum konsantrasyonu yükseldiğinde salgılanır. Kalsitonin kan kalsiyum konsantrasyonunu düşürür. Bunu tüm kemiklerde osteolitik etkiyi azaltıp, osteoblastik aktiviteyi arttırarak ve osteoprogenitör hücrelerden yeni osteoklast üretimini azaltarak yapar (25, 31).

Resim 2.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

2.5. Tiroid Bezinin Hastalıkları

2.5.1. Konjenital Anomaliler

2.5.1.1. Tiroglossal Duktus Kisti (TDK):

Klinik olarak genelde çocukluk çağında ortaya çıkan, ilerleyen yaşlarda belirginleşen kistik yapılardır. TDK'leri, foramen çekum ile tiroid bezi arasındaki tiroglossal duktus kalıntısından gelişir ve boyun orta hattı kitlesi olarak bulgu verirler. Mikroskopik olarak psödostratifiye veya skuamöz epitelle çevrili kistik yapıda olup komşu stromada müköz glandlar ve tiroid follikülleri görülür. Kistin stromasında bazen nötrofillerin de eşlik ettiği lenfositik inflamasyon izlenebilir. Tiroid follikülleri vakaların bazısında olmayabilir veya inflamasyon nedeniyle seçilemeyebilir. Kistler epitel duvarına rüptüre olabilir. Kistin rüptürü sonucu kolesterol kleftleri, dev hücreler ve histiyositler görülebilir. Çok nadiren TDK' ndeki tiroid follikül epitelinden gelişen PTK vakaları bildirilmiştir (32, 33).

2.5.1.2. Brankial Kleft Kisti (BKK) :

Genellikle çocukluk çağında görülür. Çocuklarda BKK'leri, TDK'lerinden sonra ikinci sıklıkla görülen lezyonlardır. Tiroid beziyle doğrudan ilişkisi olmamakla birlikte beze yakınlığı nedeniyle bu bölümde incelenmektedir. Boynun anterolateral bölgesinde lokalize olmaktadır. Pozisyonları köken aldıkları brankiyal yarığa bağlıdır. Açık bir fistül, basit bir sinüs, kör bir kist veya kıkırdak adası olarak bulunabilir. Bu kist ve fistül traktları genellikle skuamöz epitelle, nadiren psödostratifiye epitelle döşeli olup epitelin altında germinal merkezli yoğun lenfoid doku izlenir. Kist duvarı inflame ve fibrotik olabilir (34).

2.5.1.3. Heterotopik Tiroid Dokusu:

En sık dil tabanında görülür. Mikroskopik olarak normal tiroid bezinden farksızdır. Bazen tiroid follikülleri tümör invazyonunu taklit eder şekilde çizgili kas arasında bulunur. Dilin anterioru, submandibuler bölge, larinks, trakea, mediasten ve

kalp çok nadir olmakla birlikte heterotopik tiroid dokusunun görüldüğü diğer yerlerdir (34).

2.5.2. Tiroid Bezinin İltihabi Lezyonları

2.5.2.1. Akut Tiroidit (AT):

AT tiroid bezinin bakteri, mantar, virüs gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan ve seyrek görülen bir enfeksiyonudur. Hastalık en sık yetersiz beslenen çocuklarda, yaşlı erişkinlerde, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde veya boyun travmasını takiben sağlıklı kişilerde ortaya çıkar. Hastaların çoğunda bezde ağrılı büyüme izlenir. Hasta klinik olarak yüksek ateş, taşikardi, terleme, lokalize ağrı, kızarıklık, tiroid bezinde diffüz büyüme ve lökositöz tablosuyla seyreder. Yutkunma ve başın hareketi ile ağrı artar. Mikroskopik olarak tiroid parankiminde akut inflamasyon, nekroz ve mikroapse formasyonu görülür. En iyi tanı yöntemi İİAS ve kültürdür. İİAS'de akut inflamatuvar hücreler, makrofajlar, nekrotik kırıntılar ve granülasyon dokusu görülür. Uygun antibiyotik ile tedavi edilir (4, 35).

2.5.2.2. Subakut Granülomatöz Tiroidit (SGT):

Granülomatöz Tiroidit veya De Quervain Tiroiditi olarak da bilinen SGT genellikle kadınlarda viral üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben myalji, halsizlik gibi bulgularla birlikte ortaya çıkar. Tiroid bezi asimetrik bir şekilde büyür ve palpasyonda ele sert gelir. Makroskopik kesitlerde görülen krem rengi lezyonlar karsinomu taklit edebilir. Histopatolojik incelemede lenfosit ve plazmositten oluşan belirgin inflamasyon ve harap olmuş kolloid parçacıklarını çevreleyen, yabancı cisim tipi multinükleer dev hücrelerden oluşan granülom oluşumları vardır. Etkilenen alanların follikül epitelleriyle çevrelenmesiyle lezyon iyileşme eğilimine geçer. Hastalığın erken dönemlerinde parçalanmış kolloidin yıkılmasıyla tiroid hormonları göreceli olarak artar ve hipertroidi tablosu oluşabilir. Daha sonra tablo düzelir. İİAS'de granülomatöz inflamasyon, follikül epitel hücreleri ve kolloid bulunur. Semptomatik tedavi edilir ve lezyon kendiliğinden iyileşir (4, 36).

2.5.2.3. Palpasyon Tiroiditi (PT):

PT cerrahi olarak rezeke edilen tiroidlerin büyük kısmında ve minör bir travmayı takiben ortaya çıkar. Histopatolojik olarak küçük follikül gruplarının epitelinin kaybı görülür ve kaybolmuş epitelinin yerini makrofajların hâkimiyetindeki inflamatuvar hücreler almıştır (4, 36).

2.5.2.4. Subakut Lenfositik Tiroidit (SLT):

SLT genellikle orta yaşlarda görülen ‘ağrısız ve sessiz’ tiroiditlerdir. Başlangıçta görülen, muhtemelen tiroid dokusunun zedelenmesine sekonder gelişen tirotoksikoz dönemini takiben hastalar birkaç ay içinde ötroidi durumuna geçerler. Sessiz tiroiditlerin yaklaşık %10’u hamileliğin sonlandığı dönemde oluşmaktadır. Etyolojisinin otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak tiroid parankimi içerisinde lenfositik infiltrat ve hiperplastik germinal merkezler bulunur. Onkositik hücrelerin görülmemesi ve folliküler atrofinin bulunmamasıyla Hashimoto Tiroiditi’nden ayrılır (4, 36).

2.5.2.5. Riedel Tiroiditi (RT):

İleri ve orta yaşta kadınlarda daha sıklıkla görülen, sert tiroid dokusu ile karakterli nadir fibroinflamatuvar lezyondur. Tiroid bezinin ve boyunda yer alan bez çevresi dokuların yaygın fibrozisi ile karakterizedir. Sert ve fiks olmuş tiroid dokusunun bulunuşu klinik olarak tiroid neoplazmlarını taklit eder. Mikroskopik olarak inflamatuvar infiltrat lenfosit, monosit ve granülositlerden oluşur. Granülom, dev hücreler, lenfoid follikül ve hurthle hücreleri bulunmaz. İİAS genellikle hücre içermez, reaktif atipi yanıltıcı olabilir. Ayırıcı tanıda Kronik Lenfositik Tiroidit, Papiller Tiroid Karsinomu Diffüz-Sklerozan Varyant, Anaplastik Tiroid Karsinomu ve Lenfoma bulunur. İzole olarak ortaya çıkabileceği gibi aynı histopatolojik özelliklere sahip multiorgan tutulum paterni ile giden IgG4 ilişkili sistemik hastalık spektrumunun bir

parçası olarak ortaya çıkabilir. Bu durumda RT'ne Retroperitoneal Fibrozis, Primer Sklerozan Kolanjit, Mikulicz's Hastalığı gibi pek çok hastalık eşlik edebilir (4, 36).

2.5.2.6.Hashimoto Tiroiditi(HT):

HT lenfositlerin tiroide ait antijenlere karşı sensitize olması ve bu antijenlere karşı gelişen otoantikorlar varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalık olup, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır. Serum tiroid antikorlarının yüksekliği ve guatr ile karakterize HT, tiroiditler içinde en yaygın görülen tiptir ve hipotiroidinin en sık görülen nedenidir. Fizik muayenede ağrısız sert guatr görülür.

Tiroid-spesifik CD+4 T hücrelerinin aktivasyonu, CD+8 sitotoksik T hücreler ve otoantikorlarının oluşmasını uyarır. Parankimin yıkımından esas olarak sitotoksik T hücreler sorumludur. Diğer yandan duyarlı hale gelmiş B hücreler, TSH etkisini engelleyen inhibitör anti-TSH reseptör antikorlarını salgırlar. Antitiroglobülin(anti-TG) ve Antitiroid Peroksidaz (anti-TPO) gibi dolaşıma geçen antikorların da doku yıkımıyla açığa çıkan tiroid antijenlerinin immün sisteme sunulması sonucu oluşmaları olasıdır. Bu antikorlar HT tanısının konulmasında yararlıdır, fakat bu antikorlar hastalığın patogenezinde rol oynamaz.

HT yaygınlığı ve HLA -DR3 ve HLA- DR5 arasında bir ilişki vardır. HT orta yaş kadınların hastalığı olup, diğer yaş grupları ve erkeklerde nadirdir. Anti-TSH reseptör antikorlarının TSH etkisini engellemesi nedeniyle hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid bezinin ağrısız genişlemesi ile ortaya çıkar. Bazen tiroid folliküllerinin yıkımı sonucu hipotiroidizmden önce geçici hipertiroidizm oluşabilir. Bu dönemde T3 ve T4 düzeyleri artmış, TSH azalmıştır. Zamanla T3 ve T4 düzeyleri de azalarak hipotiroidi klinik tablosu yerleşir. Tiroid hormonu tedavisi ile hipotiroidizm kontrol altına alınıp önlenirken mevcut guatrın ilerlemesi engellenerek, tiroid bezindeki büyümenin derecesi küçültülebilmektedir.

Makroskobik olarak diffüz ve simetrik olarak genişlemiş tiroid bezi izlenir. Kesit yüzü soluktur. Mikroskobik incelemede parankimde yaygın olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve iyi oluşmuş germinal merkezler içeren mononükleer inflamatuvar infiltrat izlenir. Tiroid follikülleri atrofik olup bir çok alanda eozinofilik granüler sitoplazmalı 'Hurthle hücreleri' denilen epitelyal hücrelerle döşelidir. Hurthle

hücrelerinin bu şekilde görünmesi sitoplazmalarında çok sayıda mitokondri içermesiyle ilgilidir. Follikül epitel hücrelerinin nükleusları PTK'dakine benzer şekilde irileşme, berraklaşma ve üst üste binme gösterir. HT'de intersitisyel bağ dokusu artmıştır ancak fibrozis kapsül sınırlarını aşmaz. Normal tiroid lobülasyonu interlobüler fibrozis ile belirginleşir. Bazen de aşırı fibrozis sonucu bez küçük ve atrofik görünümündedir (4, 36).

HT ile Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma ve PTK arasında ilişki olduğuna dair yayınlar vardır (37, 38).

2.5.3. Tiroid Bezinin Hiperplazileri

2.5.3.1. Dishormogenetik Guatr:

TSH'a cevap yokluğu, iyodin transport defektleri, organifikasyon defektleri, eşleşme defektleri, TG sentezi ve sekresyon anomalileri, deiyonidaz enzim defektleri, tiroid hormon transportunda defektler gibi hormon sentezindeki herhangi bir defekte bağlı olarak oluşur. Makroskobik olarak multinodüler görünümde guatr izlenir. Mikroskobik olarak follikül epitelinde pleomorfizm, hipersellülarite ve mitotik aktivite görülür. Nükleer atipi nodüllerin arasında izlenir. Fibrozis sıklıkla vardır. Folliküler neoplazilere dönüşebilir (36, 39).

2.5.3.2. Graves Hastalığı (GH):

GH serumda çeşitli otoantikorların bulunduğu otoimmün bir hastalıktır. Bu otoantikorlardan en bilinenleri TSH reseptörlerine karşı gelişen 'Tiroid Stimulating İmmunoglobulin (TSI)', 'Tiroid Growth-Stimulating İmmunglobülin(TGI) ve TSH-Binding İnhibitör İmmünglobülin(TBII)'dir. Plazma hücreleri tarafından üretilen bu otoantikorlar tiroid follikül hücrelerinin bazal yüzeyinde mevcut olan TSH reseptörlerine bağlanır ve cAMP oluşumunu uyarak TSH'ın etkisini taklit eder.

Sıklıkla 40 yaş altı kadınlarda görülür. TSH düzeyi düşük olup T3 ve T4 düzeyleri yüksektir. Bu nedenle hastalarda tirotoksikoz bulguları mevcuttur. Hastalarda tiroid bezinin diffüz hiperplazisi yanı sıra oftalmopati ve dermopati görülebilir. Bazı GH tanılı kişilerde ortaya çıkabilen oftalmopatiden orbitadaki fibroblastların yüzeylerinde aberran TSH reseptörü bulunması ve otoantikörlerin sürekli etkisiyle fibroblastların matür adipositlere ayrışması ve glikozaminoglikan(gag) salgılaması sorumludur. Daha nadir görülen dermatopati etkisinden benzer şekilde TSH reseptörü taşıyan pretibiyal fibroblastların gag salgılaması sorumlu tutulmaktadır.

Makroskobik olarak diffüz hiperplazik, düzgün yumuşak bir tiroid bezi izlenir. Mikroskobik olarak uzun kolumnar ve normalden daha kalabalık follikül epitel hücreleriyle döşeli kolloid yapıları vardır. Folliküller fibrovasküler kor içermeyen gerçek olmayan papiller yapılar içerebilir. Kolloid azalmıştır ve soluktur, epitelin apikal yüzeyine bakan taraftaki kolloid girintili çıkıntılı ‘dantela’ şeklinde görülür. İntersitisyumda germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküller izlenir. Uzun süren olgularda fibrozis görülür (4, 39).

2.5.3.3. Nodüler Hiperplazi(Guatr, Adenomatöz Hiperplazi):

Tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır. Endemik veya sporadik olarak görülebilir. Endemik guatrda diyetteki iyot eksikliği en önemli etkidir. Toprak ve suyun yetersiz iyot içeriği olan yerlerde tuza iyot atılmasıyla hastalık büyük ölçüde önlenir. Guatr oluşumuna lahana, karnabahar, şalgam gibi sebzelerin bazı türlerinin aşırı tüketimi sebep olabilmektedir.

Tiroid hormon sentezindeki bozulma serum TSH düzeyinde yükselmeye, bu da folliküllerde hiperplaziye yol açar. Başlangıçta diffüz asimetric hiperplazik görünümdeki tiroid bezinde zamanla TSH uyarısının bilinmeyen bir mekanizmayla nodül formasyonuna dönüşmesiyle ‘Nodüler Guatr(Adenomatöz Nodül)’ görüntüsü oluşur. Nodüllerin sayısı arttıkça ‘multinodüler guatr(MNG)’ ortaya çıkar. Bu durumda tiroid bezi çok büyük boyutlara ulaşabilir. Kesit yüzleri kahverengi, jelatinöz kolloid içeren çok sayıda nodül yapısı içerir. Uzun süren vakalarda fibrozis, hemoraji, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler eşlik eder.

Mikroskopik olarak inaktif yassılaşımış epitelle döşeli, kolloidden zengin, çevre folliküllerden daha büyük değişik büyüklüklerde folliküller izlenir. Bazı dilate folliküllerde bir kutupta küçük aktif follikül kümesi (Sanderson Polsterleri) görülebilir. Folliküllerin rüptürü sonucu kolloide karşı oluşan granülatöz reaksiyonda histiyositler ve yabancı cisim tipi dev hücreler görülebilir. Nodüllerde nükleer atipi izlenmesi radyoaktif madde maruziyetini akla getirir (4, 27, 36).

2.5.4. Tiroid Bezinin Tümörleri

Tiroid bezinin tümörleri gelişmekte olan ülkelerde tüm endokrin organ tümörleri içinde en sık görülendir. Olguların %95'ten fazlası primer tümörlerdir ve follikül epitel hücresi kökenlidir (Folliküler Adenom, Papiller Tiroid Karsinomu, Folliküler Tiroid Karsinomu, Anaplastik Tiroid Karsinomu). Medüller Karsinom ise parafolliküler hücrelerden köken alır.

Tiroid tümörleri kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülmektedir. Ortalama görülme yaşı PTK için 40-45 yaş, FTK ve MTK için 45-50 yaş, ATK içinse 60 yaş civarındır.

2.5.4.1. Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler

2.5.4.1.1. Folliküler Adenom (FA): En sık görülen tiroid neoplazmlarıdır. FA folliküler hücre differansiasyonu gösteren benign kapsüllü tümördür. Klinik olarak ağrısız kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Radyonüklid görüntülemelerde 'soğuk' nodüller, USG'de 'solid' kitleler şeklinde görülürler. İİAS'de ise diğer folliküler neoplazmlardan ayrımı yapılamaz. Kesin tanı ancak rezeksiyon materyalinin çok sayıda kesitle değerlendirilmesiyle verilebilir. Kapsül ve/veya damar invazyonu göstermezler. Ayrıca PTK'nda görülen nükleer özellikleri içermezler.

Makroskopik olarak solid, oval/yuvarlak görünümde olup ince fibröz bir kapsülle çevrilidirler. Kesit yüzü homojendir. Kanama, kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon gibi bulgular olabilir. Mikroskopik olarak ince fibröz bir kapsülle çepeçevre sarılı olduğu görülür. Tümör hücreleri kübik, kolumnar ya da poliglondaldir. Sıklıkla uniform, koyu, yuvarlak nükleuslara sahiptir. Diğer endokrin neoplazilerde olduğu gibi bazen nükleer pleomorfizm ve atipi gösterebilirler (endokrin atipi). Kolloid

izlenir. Tek olması, enkapsülasyon, nodül içerisinde çevre dokudan farklı görünümde uniform patern ve çevre dokuda bası bulguları izlenmesi ile ‘adenomatöz nodül’den ayrımı yapılır. FTK’ndan vasküler ve kapsüler invazyonun yokluğuyla ayrılırken, PTKFV’dan Papiller Tiroid Karsinomu’nun tipik nükleer özelliklerinin yokluğuyla ayırt edilebilir.

FA’ların histopatolojik özelliklerine göre varyantları tanımlanmıştır. Bu varyantların belirgin klinik önemi olmasa da, farklı ayırıcı tanılara yol açarlar. Bu varyantlar:

-Onkositik Adenom(Hurthle Hücreli Adenom): Klasik kitaplarda FA’un alt tipi olduğu belirtilmekle birlikte; ‘Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)’nün Endokrin Organların Tümörleri 2017’ sınıflamasında ‘Hurthle Hücreli Tümörler’ olarak isimlendirilen ayrı bir kategoride ‘Hurthle Hücreli Karsinoma’ ile birlikte yer almaktadır. FA’lara benzer morfolojik özelliklere sahip olmakla birlikte tümörü oluşturan hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu hücrelerdir. PTKOV’dan ayrımı PTK’na özgü nükleer özelliklerin olmamasıyla, Onkositik Varyant Folliküler Tiroid Karsinomu’ndan(DSÖ 2017 sınıflamasında Hurthle Hücreli Karsinoma’dan) ayrımı ise kapsül ve/veya damar invazyonu olmamasıyla yapılır.

-Berrak Hücreli Adenom: Tümör hücre sitoplazmasının berraklaşmasıyla karakterizedir. TG ve TTF-1 pozitifliği ile ‘Renal Hücreli Karsinom metastazı’ndan ayrılır.

-Atipik Folliküler Adenom: Sellülarite artışı, mitoz, nükleer atipi, nekroz gibi özellikler gösteren, ancak PTKFV’da görülen karakteristik nükleer özellikler bulunmayan ve FTK’da izlenen kapsül ve/veya damar invazyonu bulunmayan FA’lardır.

-Taşlı Yüzük Hücreli Adenom: Nükleusu perifere iten belirgin sitoplazmik vakuole sahip taşlı yüzük hücreleriyle karakterlidir. Sitoplazmik vakuoller Tiroglobulin ile pozitif boyanma gösterir.

-Müsinöz Folliküler Adenom: Ekstrasellüler müsinin eşlik ettiği FA’lardır.

-Fetal Adenom: Merkezi kısmında izlenen ödematöz stromada mikrofolliküler/trabeküler paternle karakterlidir (1, 27).

2.5.4.1.2. Hyalinize Trabeküler Tümör (HTT): Trabeküler büyüme paterni ve belirgin intratrabeküler hyalinizasyonla karakterlidir. Hyalin görünüm hem tümör hücrelerinin sitoplazmasında, hem de ekstrasellüler alanda bulunur. HTT'de PTK'a özgü nükleer özellikler sıklıkla izlenir, ayrıca RET/PTC yeniden düzenlenmesinin varlığı PTK'la ilişkili olduğunu düşündürür. Ancak benign davranışı ve nadir SLN metastazı nedeniyle ayrı bir antite olarak değerlendirilir (1, 27).

2.5.4.2 Tiroid Karsinomları

Tiroid karsinomları oldukça nadir görülür. Gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin tamamının yaklaşık %1'ini oluştururlar. Olguların büyük kısmı orta yaş kadınlardır. Bu durum neoplastik tiroid epitelinde östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabilir. Özellikle PTK çocuklarda da görülebilir. Çocuklarda ve ileri yaşlarda ortaya çıkan tiroid karsinomları büyük oranda dış etkenlerle ilişkilidir (4, 40).

Tiroid karsinomlarının yaklaşık %95'ini oluşturan PTK, FTK ve MTK'lar tiroid follikül epitelinden meydana gelir. MTK ise(%4) parafolliküler hücrelerden kaynaklanır (4).

İyonize radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Eksternal radyasyon ve I-131'e internal maruziyet, tiroid kanseri gelişimi riskini arttırır. Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür. Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis, servikal tüberküloz lenfadenit ve timik büyüme gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine radyasyon uygulanan hastalarda 10 yıl içinde tiroid karsinomu gelişme riski oldukça artmıştır. 1986 yılında Çernobil nükleer kazasından sonra özellikle çocuklarda tiroid karsinomu insidansı dramatik olarak artmıştır (1, 41-45).

Tiroid bezinde önceden var olan tiroid adenomu veya multinodüler guatr varlığı tiroid karsinomu gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. İyi differansiye tiroid karsinomu olan hastaların yaklaşık %15'inde, ATK tanısı alan hastaların da yaklaşık %25'inde Nodüler Guatr varlığı bilinmektedir (1).

İyot eksikliği, tiroidin hormon üretme yeteneğindeki yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH oranındaki artışa neden olarak tiroid kanseri riskini artırır. Hashimoto Tiroiditi olan kişilerde PTK görülme sıklığı artmaktadır. Parvovirüs B19'un PTK etyolojisinde rol aldığı bildirilmekte olup, nonneoplastik tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, PTK'da yüksek oranda Parvovirüs B19 proteini saptanmıştır (46-49).

Son yıllarda tiroid ile ilgili çalışmalarda değişik tiroid tümörlerinin patogeneğinde genetik belirleyicilerin rolü olduğu üzerinde durulmuştur. Bazı onkogenlerin aktivasyonu veya mutasyonu tiroid karsinomlarının gelişmesinde önemlidir. RET geninin yeniden düzenlenmesi PTK'larında tanımlanmıştır. Normalde tiroid follikül epitel hücrelerinden eksprese edilmeyen RET protoonkogeni PTK'larında diğer yapısal olarak aktif genlerin yanına yerleşerek aktive olur ve yeniden düzenlenerek RET/PTC füzyonu oluşur. Çernobil nükleer kazasından sonra radyasyon maruziyetine bağlı gelişen tiroid kanserlerinde büyük oranda RET/PTC mutasyonu izlenmiştir. PTK'da RET/PTC prevalansı %11-43 arasında değişmektedir. PTK'da %30-40 sıklıkta, ATK'da ise %25 oranında görülen diğer bir mutasyon BRAF genindedir. BRAF geninin 600.kodonundaki valinin yerini glutamik asitin almasıyla meydana gelir (V600E). PTK'unda BRAF gen mutasyon sıklığı değişkenlik göstermektedir. NRTK geninin yeniden düzenlenmesi PTK olgularında %17 oranında görülmektedir. FTK'larının %20'sinde t(2,3)(q13,p25) kromozomal translokasyonu sonucu tiroid transkripsiyon faktörü; PAX8 geninin PPAR gama 1 genine füzyonuna ve böylece yeni bir onkojenik proteinin oluşumuna neden olur. PAX8/PPAR gama 1 yeniden düzenlenmesi PTKFV'ında yüksek oranda bulunmaktadır. K-RAS mutasyonu sıklığı FTK'da artmaktadır. Bir tümör süpressör gen olan PTEN mutasyonu sıklığı ATK'da artmış olmakla birlikte, PTK ve FTK'da da artmıştır (50-57).

Genetik yatkınlığın tiroid tümörlerinin gelişimindeki rolü en iyi MTK'da gösterilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık olarak % 25'i Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip 2A, MEN tip 2B ve Familyal Medüller Tiroid Karsinomu'dur. APC gen mutasyonu ile ilişkili bir sendrom olan Familyal Adenomatöz Polipoziste(FAP) PTK görülme sıklığı, PTEN gen değişiklikleri ile ilişkili Cowden Sendromu'nda ise FTK görülme sıklığı artmıştır.

RET protoonkogen mutasyonları gerek sporadik, gerekse familial karsinomların gelişmesinde rol oynar (58-60).

Tablo 2.2. Tiroid Malignitelerinde Protoonkogenlerin Rolü

Proto-onkogen	Kromozomal lokasyon	Mutasyon tipi	Etki mekanizması	İlişkili olduğu tiroid karsinomları
BRAF	7q14	V600E	Hücre siklusunun kontrol yollarını kullanarak hücre proliferasyonunun aktivasyonu	PTKKV(%30-80) , PTKTCV(>80), PTKKHV(%35), AK(%25) FK(%10), ADTK(nadir)
RAS	12p12.1	12.kodon	RAS onkogenini kodlayıp MAPK yolunu kullanarak mitotik aktivite artışı	FTK(%50) , AK(%40) PTKKV(nadir), PTKFV(% 40) ADTK (%10)
RET	10q11.21	Nokta mutasyon	Tirozin kinaz reseptörünün sürekli aktivasyonu	Ailesel MTK (>%90) Sporadik MTK, PTKDSV(>90) PTKKV(%30), FTK(%10), ADTK(%10), AK(nadir)
RET/PTC	10q11.21	Yeniden düzenlenme	Kontrol edilemeyen tirozin kinaz reseptör proteini sentezleterek hücrelerin transformasyonu	PTKKV(%30-40), PTKFV(nadir) ADTK(%10-20), AK(nadir)
NRTK-1	1q22	Nokta mutasyon	Tirozin kinaz reseptörünün sürekli aktivasyonu	PTK(%5-25)

Tablo.2.1. Tiroid Malignitelerinde Tümör Süpresör Genlerin Rolü

Tümör supresör gen	Kromozomal lokasyon	Fonksiyon	İlişkili olduğu tiroid karsinomları
pTEN	10q22-23	PI3K/Akt yolağının negatif düzenleyicisi pTEN'in mutasyonu sonucu inaktive olması	PTK(nadir) FK(nadir) AK(%20)
RASSF1A	3p21.31	RASSF1A'nın mutasyonu sonucu hücre döngü progresyonunun ve apoptoz yolağının kontrolünün ortadan kalkması	AK(%80) MTK(%80) FTK(%70) PTK(%60)
PAX/PPAR-γ	2q13/3p25	PAX8 geninin PPAR-γ genine füzyonu sonucu PAX8/PPAR- γ yeniden düzenlenmesi ile supressör bir gen olan PPAR-γ 'ın inaktivasyonu	FTK(%40) PTKFV(%35)
P53	17p	Hasarlı DNA'nın onarılmasında ve apoptozda düzenleyici etkileri olan p53 genindeki nokta mutasyonlar sonucu inaktivasyonu	AK(%25-80) ADTK (%10)

2.5.4.2.1. Papiller Tiroid Karsinomu(PTK):

2.5.4.2.1.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik:

PTK tiroid karsinomlarının en sık görülen tipi olup tüm tiroid malignitelerinin % 80'ini oluşturur. En sık görülme aralığı 20-50 yaş arası olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Kadınlarda erkeklere oranla 4 kat fazla görülür. 20 yıllık sağ kalım oranları %90'ın üzerinde olup prognozu mükemmeldir. Tüm dünyada PTK görülme sıklığı artmaktadır. Bunda en önemli rol tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte küçük tümörlerin görülme sıklığının artmasıdır (2, 4).

Dünyada PTK insidansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Otopsi serilerinde yapılan çalışmalarda PTK prevalansı %0,4-35 arasında olduğu bildirilmiştir (4, 61-64).

Tiroid tümörleri kısmında detaylı anlatıldığı gibi RET/PTC ve TRK yeniden düzenlemeleri ile BRAF ve RAS mutasyonları PTK'larında en sık görülen moleküler genetik değişikliklerdir. Radyasyona maruz kalan kişilerin büyük bölümünde bu genetik değişikliklerden en az bir tanesi görülür (27).

APC geninin mutasyonu ile ilişkili Familial Adenomatöz Polipozis(FAP)'de tiroid karsinomu %1-2 oranında gelişmekte olup bunların neredeyse tamamı PTK'dur (60).

Hashimoto Tiroiditi ile PTK arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu ilişkinin, PTK'un otoimmün cevabı arttırması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (65).

PTK tiroid içinde veya Servikal Lenf Nodu(SLN)'nda ağrısız kitle olarak kendini belli eder. SLN'nda izole bir metastaz bulunmasının prognoz üzerine bir etkisi yoktur. Hastaların az bir kısmında tanı anında en sık akciğerlere olmak üzere hematojen metastaz vardır. Genel olarak yaşlı hastalar ve ekstraintiroidal yayılım veya uzak metastazı olan hastalar dışında prognozu iyidir.

Ultrasonografide tek, solid ve düzensiz sınırlı lezyonlar, tiroid sintigrafisinde ise soğuk nodüller olarak karşımıza çıkarlar. PTK'da tiroid bezinin fonksiyonları nadiren etkilenir, bu yüzden TSH ile tiroid fonksiyon testleri (T3 veT4) tanıda etkili olmaz. Bununla birlikte total tiroidektomi sonrası radyoaktif iyot(RAI) tedavisi almış hastalarda rekürrens veya uzak metastazı göstermede serum tiroglobülin (TG) seviyelerinin ölçülmesi faydalıdır (4, 66, 67).

2.5.4.2.1.2. Sitopatoloji:

İnce İğne Aspirasyonu Sitolojisi'nde (İİAS) 'Malignite Bulguları' tanısı, tüm tiroid İİAS'lerinin %4-8'ini oluşturur ve bunların çoğu PTK'dur. İİAS ile PTK tanısı konulan olguların histolojik izlemlerinde %95'in üzerinde oranlarda PTK görülür. Papiller Tiroid Karsinomunun Klasik Varyantı (PTKKV)'nda İİAS'de folliküller; papillalar, sinsityal tek katlı tabakalar ve üç boyutlu kümeler halinde dağılım gösterir. Bazen girdaplaşan tabakalar görülür. Follikül hücreleri karakteristik nükleer özellikler sergilerler. İri, oval ya da düzensiz şekilli nükleuslar, uzunlamasına nükleer yarıklar, intrasitoplazmik psödoinklüzyonlar, tozsu kromatin içeren soluk nükleus, nükleus kenarına yerleşmiş bir veya birden fazla mikronükleol varlığı bunlardan en çok göze çarpanlarıdır. Ayrıca yaymalarda psammom cisimcikleri ve multinükleer dev hücreler görülebilir. Kolloid azalmıştır.

PTK'un Foliküler Varyantı'nda (PTKfV), PTKKV'da görülen karakteristik nükleer özellikler değişik derecelerde görülürken, papiller veya sınırsız yapıların yerine mikrofollikül yapıları izlenir.

PTK'un Onkositik Varyantı'nda (PTKOV), PTKKV'daki karakteristik nükleer özellikler görülmekle birlikte tümör esas olarak bol granüler sitoplazmalı poliglona hücreler (onkositler)'den oluşmaktadır.

PTK'un Warthin Benzeri Varyantı'nda, PTKKV'daki karakteristik nükleer özellikleri bulunmakla birlikte neoplastik hücreler onkositiktir ve papiller dağınık hücreler şeklinde bulunur. Zeminde lenfoplazmositik hücreler bulunur.

PTK'un Tall Cell Varyantı'nda (PTKTCV), PTKKV'nın nükleer özelliklerini içeren elonge şekilli, boy/en oranı en az 3 olan hücreler papiller fragmanlar halinde dağılım göstermektedir. Bu varyantta nükleer kromatin daha az tozsu olup, bir nükleusta sıklıkla birden fazla intrasitoplazmik psödoinklüzionlar bulunur.

PTK'un Kolumnar Hücreli Varyantı'nda (PTKKHV), papiller ve tübüler yapılanmalar gösteren, elonge çok katlı nükleuslar izlenir. PTKKV'nın tipik nükleus özellikleri görülmekle birlikte daha az dikkat çekicidir.

PTK'un başka histolojik varyantları da bulunmakla birlikte bunların İİAS'deki özellikleri çok az tanımlanmıştır (68).

2.5.4.2.1.3. Histopatoloji

Makroskopik olarak PTK'ları genellikle gri-beyaz renkte solid kitlelerdir. Sınırları sıklıkla düzensiz olup çevre tiroid dokusunu invaze eder. Bazen tümör tama yakın kistik dejenerasyon gösterebilir. Tümör çapı birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir ve tümör birden fazla odakta görülebilir.

Mikroskopik olarak PTKKV, santral fibrovasküler kora sahip, bazısı 'hobnail'(kabara çivisi) özellikler gösterebilen tek sıralı veya stratifiye küboidal hücrelerle döşeli sıklıkla kompleks, dallanan ve gelişigüzel yönelen papiller yapılar içerir. Değişik oranda folliküler alanlar da içerebilir. PTK'u oluşturan hücrelerin nükleusları normal follikül epitel hücrelerine göre 2-3 kat büyüktür ve karakteristik nükleer özelliklere sahiptir. Bunlar:

-Folikül hücrelerinin 'buzlu cam' görüntüsü (çok soluk tozsuz kromatin paterni)

-Folikül hücrelerinde "overlapping" ve 'crowding' bulgusu (nükleer üst üste binme ve kalabalıklaşma)

-Folikül hücrelerinde 'intranükleer psödoinklüzyon' varlığı (nükleer membranın nükleus içine invajinasyonu olup düzgün sınırla çevrilidir. Sitoplazma içerdiğinden sitoplazma rengindedir.)

-Folikül hücrelerinde intranükleer "groove" varlığı (nükleer yarıklanma)

-Folikül hücrelerinde nükleer membran düzensizliği (asimetrik, anguler veya yarımay şeklinde)

-Folikül hücrelerinde kalın nükleer membran izlenmesi

-Folikül hücrelerinin nükleer membranına yerleşen periferik nükleol varlığı

-Folikül hücrelerinin "elonge"(iğsilenme) şekilde olması ve nükleer çentiklenme göstermesi

Nekrotik tümör hücrelerinin üzerine kalsiyum çökmesi sonucu meydana gelen psammom cisimcikleri PTK'da sıklıkla görülür. Klasik tip ve tüm varyantlarda görülmekle birlikte en sık PTKDSV'da, en az sıklıkla PTKFV'da görülür.

PTK lenfatik yolla yayılır ve en sık metastazını SLN'larına yapar. SLN yayılımı prognozu etkilemez. SLN'da psammom cisimciklerinin görülmesi PTK açısından güçlü bir kanıttır. Mitoz azdır veya yoktur. Kolloid dens eozinofilik veya kristalize olup görülmeyebilir. Olguların bazılarında skuamöz differansiasyon görülebilir. Dağınık lenfositler tümörün invaziv kenarlarında yaygındır. Stroma ödemli, miksoid veya hyalinize olabilir. PTK aynı bez içinde multifokal odaklar halinde de ortaya çıkabilir. PTK'ların tamamına yakını Grade 1 olduğu için histolojik derecelendirme kullanılmaz. PTK iyi diferansiye olarak kabul edilir (2, 4, 69, 70).

PTK farklı histopatolojik görünimleri, prognozları ve klinik seyirleri nedeniyle alt tiplere ayrılmaktadır. Bu alt tiplere PTK'un varyantları denir (27, 71).

2.5.4.2.1.3.1. Papiller Mikrokarsinom(PMK): Çapı 1 cm'den küçük olan PTK'lara PMK denir. Çogu otopsi veya başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon materyalinde rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Vakaların yaklaşık %20'si multifokaldır. PMK için subkapsüler tümör yerleşimi, multifokalite, fibrozis ve BRAF gen mutasyonu bulunması agresivite açısından risk faktörleridir. Histopatolojik olarak PTK ile aynı özelliklere sahiptir (2, 27, 72).

2.5.4.2.1.3.2. Folliküler Varyant(PTKFV): Gerçek papiller yapılar olmadan değişik büyüklüklerde düzensiz şekilli folliküllerden oluşan PTK'dur. Follikülleri çevreleyen hücreler PTK'un klasik nükleer özelliklerini gösterir (2, 27).

PTKKV ile PTKFV 'lı hastalar benzer klinik ve prognostik özelliklere sahiptir. Her ikisi için de benzer tedavi stratejileri uygulanır. Bu nedenle PTKFV'ın diğer folliküler lezyonlardan ayrımı oldukça önemlidir. PTKFV'da SLN metastazı PTKKV'a göre daha az, hematojen metastaz ise daha sık görülmesine rağmen, prognozu PTKKV ile aynıdır. En sık uzak metastaz PTKKV'da olduğu gibi akciğerleredir (1, 27, 75).

Moleküler profillerine bakıldığında enkapsüle PTKFV tümörleri, daha çok FA ve FTK'larında görülen RAS mutasyonu veya PAX8/PPAR gama 1 yeniden düzenlenmesi ile karakterizedir (27, 76, 77).

Kapsül invazyonu veya vasküler invazyon olmayan enkapsüle PTKFV tümörleri için Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün Endokrin Organların Tümörleri 2017 sınıflamasında ayrı bir antite bulunmaktadır. Lezyonun mükemmel prognozuna vurgu yapmak amacıyla 'Papiller Benzeri Nükleer Değişiklikler İçeren Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi(NIFT-P) terimi kullanılmaktadır. NIFT-P tanısı, PTK'nun nükleer özelliklerini barındıran, folliküler paternde gelişim gösteren, kapsüllü / iyi sınırlanmış noninvaziv folliküler neoplazinin varlığına dayanmaktadır. Yüksek mitotik aktivite, diğer PTK varyantlarına ait morfoloji, nekroz, vasküler/kapsüler invazyon ve psammom cisimciği varlığı NIFT-P kategorisindeki bir tümörü dışlar. Kapsüler veya vasküler invazyonun tanımlanması subjektif olması nedeniyle NIFT-P' in teşhisinde belirli bir derecede farklılık beklenebilir.

Kapsül veya damar invazyonunun görüldüğü PTK'a özgü nükleer değişiklikler gösteren enkapsüle Folliküler Varyant tümörler ise 'İnvaziv Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinom' olarak adlandırılmaktadır.

Folliküler yapılanmanın hakim olduğu, PTK'a özgü nükleer değişikliklerin bariz veya şüpheli olarak izlendiği ve kapsül veya damar invazyonun şüpheli olduğu enkapsüle vakalar için 'Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör(MPBİDT)' terimi kullanılmaktadır. Bu tümörlerde görülen genetik değişiklikler folliküler ve papiller karsinomlarda görülen değişiklikler gibidir. (27, 78).

PTK'a özgü nükleer değişikliklerin şüpheli olduğu ancak kapsül veya damar invazyonu gösteren tümörler ise 'İyi Diferansiye Karsinom' olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2.3. DSÖ 2017 Tiroid Tümörleri sınıflamasında PTK'na özgü nükleer özellikler ve kapsül/damar invazyonu varlığına göre enkapsüle tümörlerin sınıflaması

		Kapsül veya Damar İnvazyonu		
		VAR	ŞÜPHELİ	YOK
Papiller Tiroid Karsinomu'na özgü nükleer değişiklikler	VAR	İnvaziv enkapsüle PTKFV	Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör (MPBİDT)	Papiller Benzeri Nükleer Değişiklikler İçeren Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFT-P)
	ŞÜPHELİ	İyi Diferansiye Karsinom		
	YOK	Folliküler Tiroid Karsinomu (FTK)	Malignite Potansiyeli Belirsiz Folliküler Tümör (MPBFT)	Folliküler Adenom (FA)

2.5.4.2.1.3.3. Onkositik Varyant (PTKOV):

Follikül epitel hücreleri geniş, sınırları belirsiz, granüler ve oksifilik özellikte sitoplazmaya sahip olmakla birlikte PTK'a özgü nükleer özellikler içerir. Kapsüllü

olabilir. Papiller veya folliküler tarzda büyüme paterni olabilir. Papiller tarzda büyüme gösteren, tipik nükleer özelliklere sahip, onkositik sitoplazmaları bulunan ve çarpıcı lenfositik infiltrasyonu içeren PTKOV tümörler, tükrük bezinin warthin tümörüne benzediği için ‘Warthin Benzeri Varyant’ olarak isimlendirilir (1, 27, 79, 80).

2.5.4.2.1.3.4. Tall-Cell Varyant (PTKTCV):

PTKTCV ileri yaştaki erkek hastalarda görülme eğilimindedir. BRAF gen mutasyonu sıklıkla görülür. Boyu genişliğinin en az 2-3 katı olan yüksek silindirik hücrelerden oluştuğu için bu ismi alır. Hücreler genellikle bol miktarda eozinofilik sitoplazma ve PTK’un tipik olan nükleer morfolojisine sahiptir. PTKTCV tanısı koymak için yüksek silindirik hücreler, tümör hücrelerinin %30’undan fazlasını temsil etmelidir. PTKKV ve diğer varyantlarla kıyaslandığında oldukça kötü prognoza sahiptirler (1, 27, 79).

2.5.4.2.1.3.5. Kolumnar Hücreli Varyant(PTKKHV):

Bu varyantta hücreler stratifiye görünümde elonge hücrelerden kuruludur. Hücrelerin sitoplazmalarında berraklaşma olabilir. Diğer varyantların aksine bu varyantta nükleusta berraklaşma ve psödoinklüzyonlar genelde görülmez. Büyüme paterni sıklıkla papiller tarzda olmakla birlikte folliküler, solid veya kribriform tarzda da olabilir. Prognozu kötüdür (1, 27, 80).

2.5.4.2.1.3.6. Kribriform-Morular Varyant (PTKKMV):

PTK’un nükleer özelliklerini gösteren, sklerotik septalarla kısmen lobüllere ayrılan, kribriform, trabeküler, solid ve/veya folliküler paternlerde gelişme gösteren bir varyanttır. Skuamöz adalar (morula) içerebilir ve morulalar tümörü oluşturan paternler arasına serpilmiş görünümündedir. Tümör hücrelerinde nükleolus varlığı belirgindir, mitoz sıklıkla izlenmektedir. Hyalen bodyler görülebilir. Oldukça kötü prognoza sahiptir. Sporadik olarak da görülebilmekle birlikte genelde FAP ile birlikte görülür. Her iki durumda da APC gen mutasyonu vardır (1, 27, 81).

2.5.4.2.1.3.7. Diffüz Sklerozan Varyant (PTKDSV):

Bu varyantta papiller yapılanmalar ve PTK’un karakteristik nükleer özellikleri görülmekle birlikte tümör yaygın infiltrasyon göstermekte, yoğun stromal

fibrozis ve sklerozis, bol psammom cisimciği, değişken derecelerde skuamöz metaplazi alanları ve yoğun lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. Genellikle gençlerde görülür ve bilateralite sıktır. İntratiroidal lenfatiklere yayılım genellikle izlenir. SLN metastazı hemen her zaman görülür (1, 27, 82).

2.5.4.2.1.3.8. Nodüler Fasiitis Benzeri Stromalı Varyant:

Oldukça nadir görülen bu varyantta tümör stromal ve epitelyal komponentten oluşmaktadır. Stromal komponent yumuşak dokunun ‘nodüler fasiitis’ ine benzer şekilde belirgin nükleoluslu, nükleer belirginleşme gösteren iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Epitelyal komponent PTK’un nükleer özelliklerini gösteren follikül epitellerinden oluşan papiller ve glandüler yapılardan oluşmaktadır. Sellüler, fasiküler, miksoid stroma içinde gevşek dağılımlı iğsi hücreler ve dens keloid benzeri kollajenize alanlar gösterebilir. İğsi hücreler arasına inflamatuvar hücreler serpilmiş görünümündedir (1, 27, 83).

2.5.4.2.2. Folliküler Tiroid Karsinomu (FTK):

2.5.4.2.2.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik:

FTK tüm tiroid maligniteleri arasında ikinci sıklıkla görülen tip olup, olguların yaklaşık %15’ini oluşturur. Genellikle PTK’dan daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. FTK insidansı diyetle iyot eksikliği olan yerlerde artmıştır. FTK USG’de soliter, sintigrafide soğuk nodüller olarak karşımıza çıkar. Bazen hiperfonksiyonel olup T3 ve T4 düzeylerinde artışa sebep olabilirler. PTK’un aksine SLN’larına metastaz sık değildir. Kan yoluyla akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedirler (4).

FTK’da en sık izlenen genetik mutasyonlar PAX8/PPAR-gama 1 füzyonu, RAS mutasyonu ve PTEN mutasyonudur (54).

2.5.4.2.2.2. Sitopatoloji:

İİAS'lerinde NG, FA ve FTK'ları birbirleriyle örtüşen ve tek başına İİAS ile kesin olarak ayırt edilemeyen sitomorfolojik özelliklere sahip 'folliküler lezyonlar'dır. Diğer bir folliküler lezyon olan PTKFV ise; PTK'na özgü nükleer özellikleri sayesinde ayırt edilebilirler. Bu nedenle PTKFV dışında kalan folliküler lezyonlara ait İİAS'lerine 'Folliküler Neoplazi Şüphesi'(FNŞ) tanısı verilir. Bu lezyonlar içinde FTK oranı oldukça az olmakla birlikte; FNŞ tanısı verilerek hastanın klinik takibi ve tedavisinin atlanmaması amaçlanmaktadır.

FNŞ çoğu belirgin hücresel kalabalıklaşma ve mikrofollikül oluşumu ile karakterize yapısal değişiklik gösteren follikül hücrelerinden ibaret sellüler yaymaları ifade eder. Folliküler hücre mimarisinde kalabalıklaşma, mikrofolliküller ve dağınık izole hücreler ile karakterize belirgin bir yapılanma vardır. Follikül hücreleri normal veya normale yakın büyüklüktedir. Nükleuslar yuvarlak, hafif hiperkromatik olabileceği gibi oldukça büyük boyutlarda da olabilir. Nükleoller bazen belirgin hale gelebilir (68).

2.5.4.2.2.3 Histopatoloji:

FTK, farklı klinik sonuçlar gösteren minimal invaziv ve yaygın invaziv tipler olarak sınıflandırılır.

2.5.4.2.2.3.1. Minimal İnvaziv Folliküler Tiroid Karsinomu:

Makroskobik olarak genelde iyi sınırlı, belirgin kapsüllü, FA'a benzer tek bir nodül olarak görülür. Mikroskobik olarak tümör düzgün, küçük yuvarlak folliküller içeren mikrofolliküler veya trabeküler bir yapılanma gösterir. PTK için tanımlanan nükleer özellikleri taşımazlar. Hemoraji alanları ve mitoz izlenebilir, ancak bütün bu mikroskobik özellikleri ve belirgin kapsülüyle FA'a benzerler. FTK tanısı tamamen kapsül ve/veya damar invazyonu ile konulur (1, 27).

Damar invazyonu için tümör içindeki değil, tümör kapsülünde veya hemen kapsül dışındaki venöz vasküler yapılar incelenir. En az bir venöz yapıdaki damarda lümene protrüde olmuş tümör varlığı damar invazyonunu gösterir. Kapsül invazyonu içinse tümörün kendi kapsülünü tam kat olarak geçip geçmediğine bakılır. Tümör kapsülünde tam kat tümör invazyonu varlığı, tıpkı damar invazyonu gibi 'Minimal

İnvaziv FTK' tanısı koydurur. Kapsülün intakt izlenip, kapsül dışında tümör adası görülmesi halinde seri kesitlerle kapsülün rüptüre olduğu alanın gösterilmesi gerekir. Tümöre İİAS uygulaması sırasında kapsülün zedelenmesi ve kapsül rüptürünün olması yanlışlıkla FTK tanısı almasına sebep olabilir. Bazen de bir alanda tümörün mantar gibi ekspansif genişlemesi bu alandan alınan tanjansiyel kesitlerde kapsül invazyonu izlenimi yaratabilir. Enkapsüle folliküler lezyonlarda kapsülün tamamının örneklenmesi ile tanı daha güvenilir şekilde konulur (1, 27, 84, 85).

Kapsül invazyonu veya vasküler invazyonu şüpheli olan ve PTK'a özgü nükleer değişiklikleri olmayan tümörler için 'Malignite Potansiyeli Belirsiz Folliküler Tümör'(MPBFT) tanısı kullanılmaktadır. (27).

2.5.4.2.2.3.2. Yaygın İnvaziv Folliküler Tiroid Karsinomu:

Makroskobik olarak solid görünümde olup kapsülleri yoktur. Mikroskobik olarak invaziv bir yayılma paternine sahiptirler. Vasküler invazyon sıklıkla izlenir. Yüksek oranda mitotik aktivite gözlenir. Metastaz; Yaygın İnvaziv FTK'larda %80, kapsül ve damar invazyonu gösteren Minimal İnvaziv FTK'da %5, yalnızca kapsül invazyonu gözlenen Minimal İnvaziv FTK'da %1'in altındadır (1, 27).

FTK'ların kendisini oluşturan hücrelerin özelliklerine göre iki varyantı bulunmaktadır: Onkositik Varyant ve Berrak Hücreli Varyant.

-Onkositik Varyant FTK:

Klasik kaynaklarda FTK'nun varyantı olarak yer alsa da Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)'nün Endokrin Organların Tümörleri 2017 sınıflamasında Hurthle Hücreli Adenom'la birlikte ' Hurthle Hücreli Tümör' diye ayrı bir başlık altında incelenmektedir. Tümörü oluşturan hücrelerin tümü veya büyük kısmı (>%75) onkositik hücreler(Hurthle hücreleri)'den oluşan follikül hücre kökenli malign neoplazidir. Makroskobik olarak tam veya kısmi kapsüllü, kahverenkli kesit yüzeyine sahip tek lezyon olarak izlenir. Mikroskobik olarak iyi gelişmiş folliküllerden solid/trabeküler paterne kadar değişik görünüm sergileyebilir. Değişik oranlarda kolloid içerebilir. Morfolojik olarak büyük boyutta, belirgin hücre sınırları, çok miktarda granüler sitoplazma, büyük nükleuslar ve belirgin nükleolus ile

karakterizedir. Hurthle hücrelerinin sitoplazmik granüllerinin hücreyi dolduran büyük mitokondrilerden oluştuğu ve hücrelerin yüksek düzeylerde oksidatif enzim içerdiği gösterilmiştir.

Nasıl ki PTKOV'ta kullanılan genel tanısal kriterler PTKKV'da kullanılanlarla aynıysa; Onkositik Varyant Folliküler Tiroid Karsinom için kullanılan genel tanısal kriterler de Minimal İnvaziv FK'dakilerle aynıdır. Onkositik Varyant FK (diğ er adıyla 'Hurthle Hücreli Karsinom') tanısı kapsüler ve/veya vasküler invazyonun olmasıyla konur (70, 85).

-Berrak Hücreli Varyant FTK:

Berrak hücre değ iş iklikleri birçok tiroid neoplazmlarında görülebilir. Sitoplazmik vezikül, glikojen, lipid, tiroglobülin veya müsin birikimini içeren çeş itli mekanizmalar sonucu berrak hücreler meydana gelir. Spesifik bir tümörden ziyade genelde FTK meydana gelen berrak hücre değ iş ikliklerinin, tümörün tamamına ya da tamamına yakınına hâkim olması durumunda bu antite kullanılır. Berrak Hücreli Varyant FTK tanısı özellikle Paratiroid Adenom'larının ve Renal Hücreli Karsinom metastazlarının ayırıcı tanısında akıldan çıkarılmamalıdır (86).

2.5.4.2.3. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK):

2.5.4.2.3.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik:

Medüller Tiroid Karsinomu(MTK) tiroidin parafolliküler hücrelerinden (C hücreleri) köken alan nöroendokrin neoplazilerdir. MTK olgularının %80'i sporadiktir. Geri kalan %20'si Multiple Endokrin Neoplazi Sendromları tip2a ve tip2 b (MEN 2A ve MEN 2B) ve İzole Ailesel Medüller Tiroid Karsinom Sendromu (İAMTKS) olan hastalarda ortaya çıkar (4).

Sporadik ve İAMTKS ile ilişkili olgular sıklıkla eriş kin bireylerde görülürken, MEN 2a ve MEN 2b Sendromları'nda görülen olgular genç yaş taki bireylerdir (27).

MEN'in parçası olan(MEN 2A ve MEN 2B) ya da olmayan(İAMTKS) ailesel MTK'ların oluşmasında farklı RET gen mutasyonları önemli rol oynar. MEN 2A'da 10. ve 11. ekzonda, MEN 2B'de 16. ekzonda, İAMTKS'da ise 10, 11, 13, 14 ve 15. ekzonda gen mutasyonları vardır. Sporadik olgularda ise RET gen mutasyonları 13, 15 ve 16. ekzondadır (1, 27, 58, 59).

Hem sporadik hem de herediter vakalar semptomatiktir ve benzer klinik bulgular gösterir. MTK hızlı büyüyen bası etkisi yapan kitle olarak ortaya çıkar. Sintigrafide soğuk nodüller olarak görülürler. Kalsitonin üretimi nedeniyle hastaların serum kalsitonin düzeyleri oldukça yüksektir. SLN ve mediastinal lenf nodu ile başta akciğer, karaciğer ve kemik olmak üzere uzak organ metastazı sıktır. Tanı anında vakaların %50'sinde SLN metastazı, %15'inde uzak metastaz vardır. MEN 2B ile birlikte olanların prognozu en kötüdür. MEN 2B hastalarının birinci derece yakınlarına yapılan genetik tarama sonucu pozitif çıkanlara profilaktik total tiroidektomi önerilir (87, 88).

2.5.4.2.3.2. Sitopatoloji:

MTK'na ait İİAS'lerinde örnekler belirgin sellülerite gösterir. Oranları olgudan olguya değişen tek tek ve sınırsız kümeler halinde çok sayıda hücre görülür. Hücreler plazmasitoid, poliglona, yuvarlak ve/veya iğsi şeklindedir. Neoplastik hücreler genellikle hafif-orta derecede pleomorfizm gösterir. Nadiren bizaar dev hücreler görülebilir. Nükleuslar yuvarlak ve sıklıkla eksantrik yerleşimli olup kaba granüler kromatine sahiptir(tuz-biber). Nükleer psödoinklüzyonlar görülebilir. Binükleasyon ve multinükleasyon sıktır. Nükleoller genellikle dikkat çekici değildir. Sitoplazma değişik büyüklükte ve granüler yapıdadır. Amiloid sıklıkla mevcuttur ve kolloide benzeyen dens, amorf bir materyal şeklindedir (68).

2.5.4.2.3.3. Histopatoloji:

Makroskobik olarak solid, sert ve kapsülsüz; fakat nispeten iyi sınırlı, gri-sarı kesit yüzüne sahip tümörlerdir. MEN ile ilişkili vakalarda multifokalite ve bilateralite sıktır. Rezidü glandda her zaman 'C hücre Hiperplazisi' mevcut olup, bu durum MEN Sendromlarıyla ilişkili olgularda olası başlatıcı lezyonun bu olduğunu gösterir. Mikroskobik olarak oldukça fibrovasküler bir stromaya sahip, hyalinize kollajen ve

amiloid ile ayrılmış, granüler sitoplazmalı orta büyüklükte hücrelerden kuruludur. Tümör hücreleri nükleusun periferiye yerleşmesi nedeniyle plazmasitoid bir görünüm alabilir. Yuvarlak, poliglona, iğsi veya onkositik görünümde olabilir. Stromada yapısal değişikliğe uğramış kalsitonin moleküllerinden kaynaklanan amiloid depolanması karakteristik olmakla birlikte vakaların hepsinde görülmeyebilir (1, 4, 27).

2.5.4.2.4. Anaplastik Tiroid Karsinomu(ATK)

2.5.4.2.4.1. Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Klinik:

Anaplastik Tiroid Karsinomu(ATK) insanda görülen en agresif tümörlerden biridir. Malign tiroid tümörlerinin çok nadir görülen bir türüdür. Çoğunlukla yaşlılarda ve özellikle endemik bölgelerde görülür. Hastalarda sert, nodüler bir tiroid bezi ve hızlı büyüyen kitle mevcuttur. Tedaviye rağmen hızlı büyürler. Uzak metastaz sıktır. Olguların çoğu hızlı büyüyen kitlenin boyundaki hayati yapıları tehdit etmesi sonucu bir yıl içinde hayatını kaybeder (1, 4, 27).

ATK vakalarının bazılarında eşlik eden iyi diferansiye bir tiroid karsinomu öyküsü bulunmaktadır. Tall-Cell Varyant PTK ve Onkositik Varyant FTK bunlar arasında en sık görülenlerdir (89).

ATK'larda en sık görülen mutasyon TP53 gen mutasyonudur. Beta-katenini kodlayan CTNNB1 ile RAS ve BRAF mutasyonları görülen diğer başlıca mutasyonlardır. Son yıllarda bazı vakalarda PIK3CA 'nın ekzon 9 ve 20 mutasyonları da bildirilmiştir (54, 57, 90).

2.5.4.2.4.2. Sitopatoloji:

ATK'ların İİAS'lerinde, tümörün gösterdiği belirgin fibrozis ve hyalinizasyon nedeniyle sellülaritesi değişen oranlarda yaymalar izlenebilir. Esas olarak değişik boyutlardaki iğsi morfolojideki tümör hücrelerinin bazen storiform

yapılar yaparak bir arada bulunmasıyla karakterizedir. Epiteloid karakterde hücreler de sıklıkla izlenir. Tümör hücrelerinin gerek sitoplazma, gerekse de nükleus boyutları değişkenlik gösterir. Tümör nekrozu, nötrofilden zengin yoğun inflamasyon, osteoklast benzeri dev hücreler izlenebilir (68).

2.5.4.2.4.3. Histopatoloji:

ATK tiroidin büyük kısmını kaplayan, tiroid çevresindeki boyun dokularına hızlı yayılan, geniş nekrozlu, hemorajik, solid, büyük kitle olarak karşımıza çıkar. Mikroskopik olarak bu neoplaziler üç belirgin morfolojik patern gösteren hücrelerden oluşur: Sarkomatoid görünümde içsi hücreler, büyük pleomorfik hücreler ve epiteloid hücreler. Sıklıkla bu üç paternin karışımı izlenmekle birlikte dağılım oranları vakadan vakaya değişmektedir. İçsi hücreler ince ya da kalın olabilir. Büyük pleomorfik hücreler bizaar nükleuslar içerebilir. Epiteloid alanlar skuamöz özellikler sergileyebilir. Mitoz sıktır. Osteoklast benzeri dev hücreler görülebilir (1, 4, 27).

2.5.4.2.5. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu (ADTK)

2.5.4.2.5.1. Epidemiyoloji, Etyoloji ve Klinik:

Tiroid neoplazmlarının geleneksel şemasında follikül epitelinden kaynaklanan tümörler iyi diferansiye (PTK ve FTK ile bunların varyantları) ve kötü diferansiye(ATK) tümörler olarak ayrılır. ADTK (diğer adıyla İnsuler Karsinom) hem morfolojik olarak, hem de klinik davranış bakımından bu iki grup arasında kalan, genellikle ileri yaş grubunda seyreden invaziv bir tümördür. Genellikle 3 cm'den büyük, sintigrafide soğuk görünen tümörlerdir. Çevre tiroid parankimine ve çevre dokulara yaygın invazyonun yanı sıra, SLN metastazı ve uzak metastaz sıktır (27).

Moleküler çalışmalarda RAS, p53 gen mutasyonları ve RET/PTC ve NTRK1 yeniden düzenlemeleri bulunmuştur (54).

2.5.4.2.5.2. Sitopatoloji:

Sellüler ve kolloidden fakir yaymalar dar sitoplazmalı, bazısı uniform, bazısı nükleus/sitoplazma oranı artmış değişken nükleer atipi gösteren hücrelerden oluşur. Apoptoz, mitoz ve nekroz sıktır. Sitomorfolojik özellikleri folliküler neoplazilere benzer. Vakaların büyük kısmı ‘FNŞ’, daha az bir kısmı PTK tanısı alır

2.5.4.2.5.3. Histopatoloji:

Makroskobik olarak büyük gri-beyaz renkte, infiltratif görünümlü, nekroze ve hemorajik alanlar içeren lezyonlar görülür. Tiroid parankimi içerisinde satellit tümör nodülleri görülebilir. Mikroskobik olarak üç farklı patern tanımlanmıştır:

-insular patern: Tümör ince fibrovasküler septalarla birbirinden ayrılan yuvalar oluşturan hücrelerden kuruludur.

-Trabeküler Patern: Tümör hücreleri uzun kordonlar oluşturacak şekilde dizelenir.

-Solid Patern: Tümör hücreleri herhangi bir organizasyon yapmaksızın diffüz hücre tabakaları halinde izlenir.

ADTK, PTK’un konvansiyonel nükleer özelliklerinin olmadığı, küçük uniform görünümlü kıvrıntılı nükleuslara sahip hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite yüksektir. Nekroz sıktır. Kıvrıntılı nükleus, yüksek mitotik aktivite ve nekrozdan en az biri mutlaka bulunur (27, 91).

ATK’na benzer şekilde iyi diferansiye bir karsinomdan gelişebileceği gibi yapılan değişik kesitlerde iyi diferansiye bir karsinom da tümöre eşlik edebilir (91).

2.5.4.2.6. Mukoepidermoid Karsinom:

Tiroid bezinin mukoepidermoid karsinomları çok nadir görülen düşük dereceli tümörlerdir. Ağrısız kitle olarak ortaya çıkarlar. Radyolojik olarak tek, solid ve soğuk nodül olarak izlenirler. Tümör fibröz stromayla çevrili skuamotoid/epidermoid hücrelerin ve mukozitlerin karışımıyla oluşan kümelerden oluşur. Kuboidal veya goblet benzeri müköz hücreler, duktusları ve glandüler

boşlukları döşer. Skuamöz bileşende keratin incileri, tek hücre keratinizasyonları ve intersellüler köprüleşmeler görülür. İntrasitoplazmik ve lüminal epitelyal müsün tüm vakalarda görülür. Tümöre eşlik eden lenfositik infiltrat vakaların büyük kısmında vardır. Bazen eozinofilik infiltrat da eşlik edebilir. Fokal nekroz görülebilir (92, 93).

2.5.4.2.7.Eozinofili Gösteren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom:

Eozinofilden zengin infiltrata sahip sklerotik stromayla karakterlidir. Tümör nükleer plemorfizm gösteren, belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşan adalar ve anastomozlaşan kordonlardan oluşmaktadır. Müsin sekrete eden hücreler ve müsün gölcükleri ile epidermoid nestlerin karışımından oluşur (93).

2.5.4.2.8. Müsinöz Karsinom:

Nadir bir tiroid tümörü olup bildirilen birkaç vaka bulunmaktadır. Geniş, düzgün nükleusa ve belirgin nükleolusa sahip tümör hücre kümelerinin bol müsün içeren gölcükler içerisinde bulunmasıyla karakterizedir (1).

2.5.4.2.9. Skuamöz Hücreli Karsinom(SHK):

Tiroid bezi skuamöz epitel içermemekle birlikte çok nadir de olsa SHK görülebilmesi ile ilgili birtakım teoriler ileri sürülmektedir. Bunlardan biri tiroglossal kanal veya timik epitelden kaynaklanan embriyolojik kalıntılardan ortaya çıkmış olmasıdır. Bir diğer teori Hashimoto Tiroiditi'nin ve diğer durumların stimüle ettiği skuamöz diferansiasyonun karsinoma dönüşmesidir. Tüm tiroid karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Hastalar ileri yaşta olup prognozu kötüdür. Kesitlerde intersellüler köprüler ve keratin tıkaçlarının izlendiği atipik skuamöz epitel hücrelerden oluşan tümöral oluşum izlenmektedir. Perinöral invazyon ve vasküler invazyon siktir. ATK'larındaki skuamöz farklılaşmadan, NG ve Lenfositik Tiroidit'teki skuamöz metaplaziden ve diğer organların skuamöz tümör metastazlarından ayırt edilmelidir (94, 95).

2.5.4.2.10. Mikst Medüller ve Folliküler Tiroid Karsinomu:

Aynı tümörde MTK ve FTK'a özgü histopatolojik komponentler birarada izlenir. İmmünohistokimyasal olarak bu komponentler hem Kalsitonin hem de Tiroglobülin ile pozitif boyanırlar. Klasik MTK'un çevresinde görülen nonneoplastik folliküler hücrelerden farklı olarak, uzamış büyük hiperkromatik nükleuslu atipik folliküler hücreler görülür. Bazen folliküler hücreler PTK'daki nükleer özelliklere sahip olabilir, bu durumda papiller yapılar olsun(PTKKV) ya da olmasın (PTKFV) tümör Medüller-Papiller Mikst Tümör olarak adlandırılır (96).

2.5.4.2.11. Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinom (CASTLE):

CASTLE boyun yumuşak dokuları ve tiroid bezini içeren nadir görülen bir tümördür. Ektopik timustan veya boyundaki brankiyal kese kalıntılarından kaynaklanır. Ekspansif bir büyüme paterni vardır. Lobüle görünümde kesit yüzeyleri dikkat çeker. Mikroskobik olarak lenfosit ve plazmositten zengin desmoplastik bir stroma içerisinde kalın fibröz septalarla ayrılan lobüller, nestler ve trabeküler yapılardan oluşur. Tümör skuamoid veya sinsityal görünümlü, soluk eozinoifilik sitoplazmalı, nükleolusları belirgin atipik hücrelerden oluşmaktadır. İHK olarak CD5 pozitifdir (97).

2.5.4.2.12. Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör (SETTLE):

SETTLE bronkiyal poş veya timik diferansiasyondan gelişen nadir bir tümördür. Tümör genellikle çocukların ve ergenlerin tiroid bezi veya boyun lateral kısımlarında görülür. Mikroskobik olarak fibröz bantlarla ayrılan değişik yönlerde seyreden iğsi hücrelerden oluşur. Glandüler komponent tübüler, papiller yapılar; kordlar, adalar ve skuamöz epitelle döşeli kistik boşluklar oluşturabilir. Glandüler hücreler bazen goblet veya silya içeren kolumnar veya kuboidal epitelden oluşur (98).

2.6. İmmünohistokimyasal Belirteçler

2.6.1. Galektin-3

Galektinler ağırlıklı olarak sitoplazmada lokalize olup perinükleer membran ve/veya nükleusa transloke olabilen lektin ailesinin bir üyesidir. Galektin-3 hücre-hücre ilişkisi, hücre-matriks ilişkisi, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon, kanser hücrelerinin metastazı gibi pek çok patofizyolojik olayda görev alır. Birçok yüzey epiteli hücresinde bulunan Galektin-3; laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanır. Artmış Galektin-3 ekspresyonu tümörojenik hücrenin metastaz potansiyeli ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle PTK'larında artmış Galektin-3 ekspresyonu izlenmektedir (99, 100).

2.6.2. CK-19

CK-19 epitelyal hücrelerde bulunan bir filament protein olup en düşük ağırlıklı sitokeratindir. Tümöral olmayan tiroid follikül epitelini boyamakla birlikte PTK'larında çok daha güçlü sitoplazmik ve membranöz boyanmaktadır (101, 102).

2.6.3. HBME-1

HBME-1 hücre yüzeyinde bulunan, adhezyon ve sinyalizasyondan sorumlu olan bir glikoproteindir. Tiroid malignitelerinde follikül epitel hücre membranlarını boyar. Bazen follikül lümenine doğru saçaklanma şeklinde boyanabilir. PTK'larında yaygın, FTK'larında daha fokal boyanma görülür (9, 10).

2.6.4. CD 56

Tiroid follikül epitel hücrelerinde normalde eksprese edilen, hücreler arası adhezyonu sağlayan bir glikoproteindir. Membranöz boyanma göstermekte olup CD56 ekspresyonunun kaybı, tiroid karsinomlarıyla ilişkilendirilmiştir (17, 103).

2.6.5. Emerin

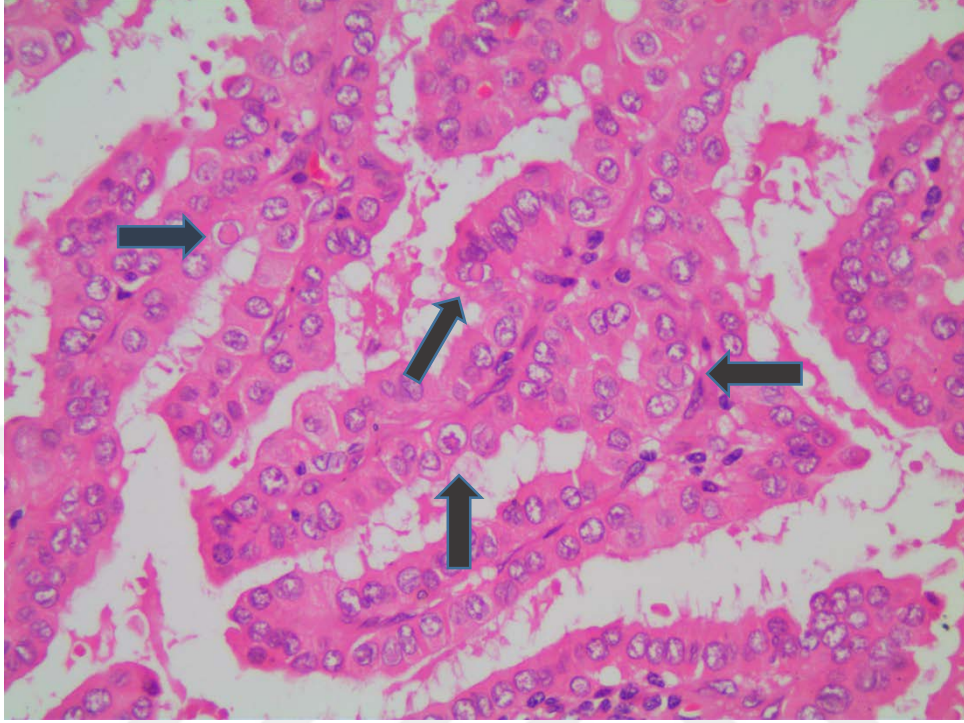
Tiroid follikül epitel hücrelerinin nükleer membranında farklı oranlarda bulunan nükleer membran proteinidir. Sadece nükleer iskeletin oluşmasında değil, aynı zamanda follikül epitel hücrelerinin fonksiyonlarında da rol aldığı gösterilmiştir.

Non-papiller tiroid karsinomlarıyla karşılaştırıldığında, PTK'larında (hem klasik, hem de folliküler varyant), nükleer membranın longitudinal yarıklanması (groove), intranükleer inklüzyonlar (psödoinklüzyonlar), nükleus etrafındaki çelenk benzeri kıvrıntılar(garlands), nükleer membranın kıvrımlanmasıyla oluşan yıldızsı nükleus görüntüsü(star-like), nükleusun hilal biçimini alması(kresent), nükleer tomurcuklanmalar meydana gelir. Son zamanlarda neoplastik tiroid follikül epitel hücrelerinde görülmesi beklenen nükleer membran değişikliklerinin belirlenmesinde Emerin antikoru kullanışlı bir belirteç olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Emerin, tiroid glandına ait stromal elemanların nükleer membranlarını ve inflamatuvar hücreleri boyamayıp (ya da çok zayıf boyayıp), follikül epitel hücrelerinin nükleer membranlarını seçici olarak boyamakta ve böylece nükleusta meydana gelebilecek değişiklikleri detaylı olarak göstermektedir (104).

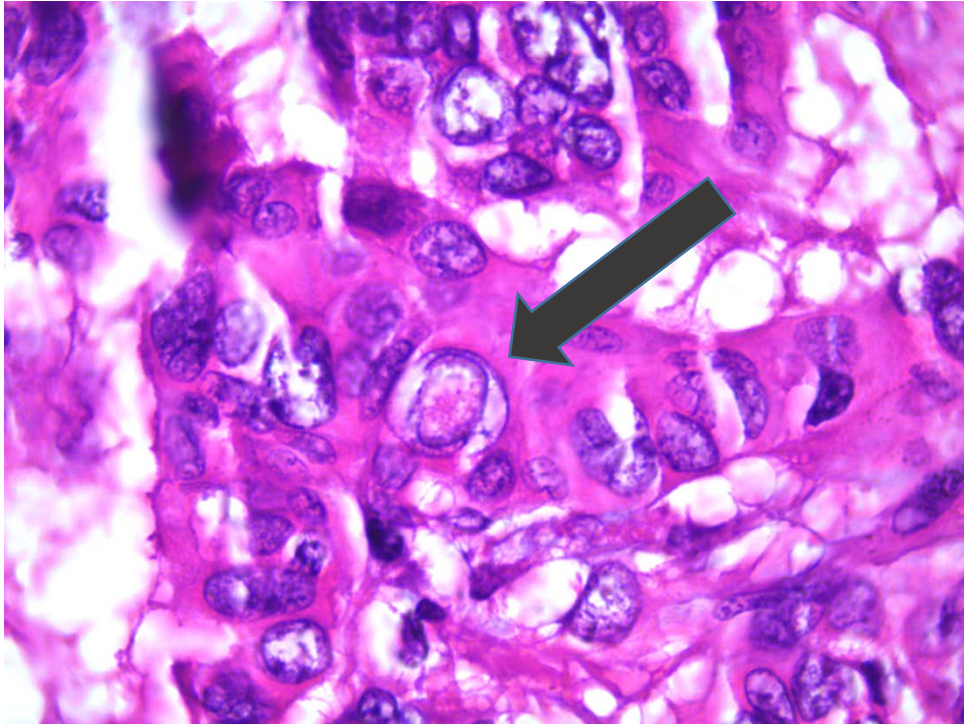
2.6.6. Caveolin-1

Caveolin-1 vasküler endotelial hücrelerde, adipositlerde, düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda bolca bulunan ve plazma membranının veziküler invajinasyonlar gösteren kaveola ailesine mensup bir proteindir. Çeşitli sinyal molekülleriyle intrasellüler sinyal transdüksiyonunu inhibe eder. Tiroid dokusunda endotelial hücreler ve fibroblastların boyanması iç kontrol itibariyle önemlidir (20, 105)

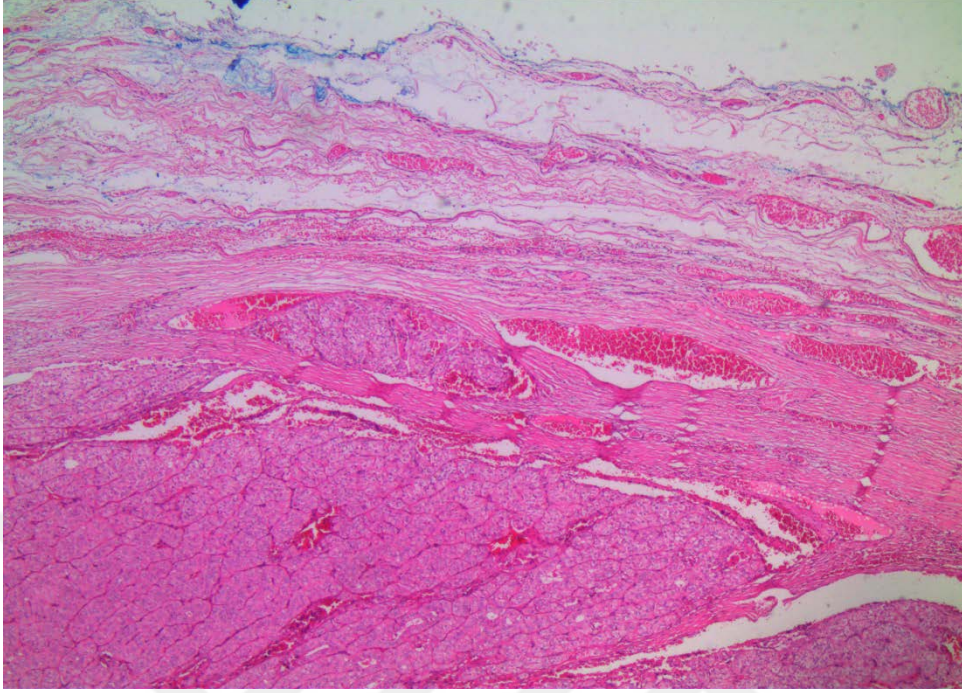
Resim 2.1. PTKOV, (H&E X 20), intranükleer psödoinklüzyonlar okla işaretli



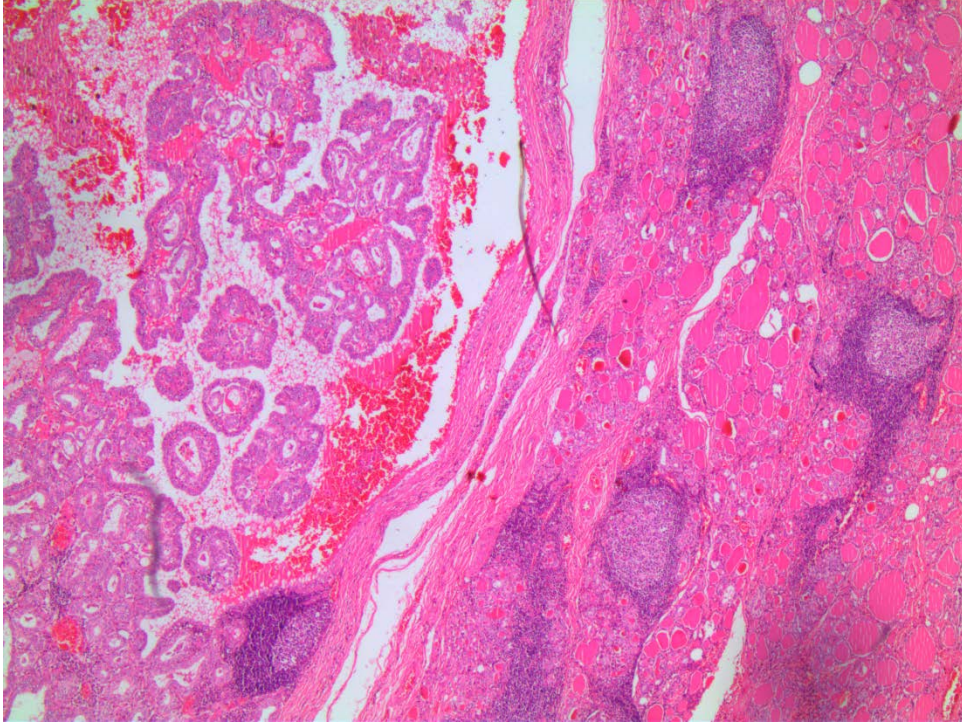
Resim 2.2. PTKOV, (H&E x 100), intranükleer psödoinklüzyon okla işaretli



Resim 2.3. Folliküler Karsinom, (H&E x4), Kapsül içinde damar invazyonu



Resim 2.4. PTK ve Lenfositik Tiroidit birlikteliği, (H&E x4)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2007-2017 yılları arasında tiroide ait benign ve malign tanılı uygun ve yeterli dokusu bulunan 114 olguya ait Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı hazır preparatlar çıkarılarak yeniden incelendi. DSÖ'nün 2017 Endokrin Organların Tümörleri'nin Klasifikasyonu dikkate alınarak enkapsüle PTKFV'ları yeniden sınıflandırıldı. PTK'n özgü nükleer değişikliklere sahip, kapsül ve damar invazyonu bulunmayan, papiller yapı ve psammom cisimcikleri içermeyen, yüksek mitotik aktivite, diğer PTK varyantlarına ait morfoloji ve nekroz barındırmayan tümörler NİFT-P kategorisinde değerlendirildi.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

114 olguya ait H&E preparatları incelenerek her olgu için lezyonu, varsa lezyona ait kapsülü ve normal tiroid dokusunu içeren en uygun 1 adet parafin blok seçildi. Seçilen parafin bloklara Galektin-3, CK-19, HBME-1, CD56, Caveolin-1(poliklonal) ve Emerin immünohistokimyasal belirteçleri uygulanmak üzere her bir olgu için 6 adet 3 mikron kalınlığında kesitler yapılarak Poly-L-Lysine camlara alındı. Galektin-3 Leica, 9c4 klon, kullanıma hazır antikor; CK-19 Leica, b170 klon, kullanıma hazır antikor; HBME-1 Thermo, hbme-1 klon, kullanıma hazır antikor; CD56 Leica, cd564 klon, kullanıma hazır antikor; Caveolin-1 Novus poliklonal 1/100 dilüe antikor; Emerin Leica 4g5 kolon 1/20 dilüe antikor kullanıldı. Leica Bond Max model tam otomatik immünohistokimya cihazı ile boyandı.

Tümörler; Galektin-3, CK-19, HBME-1, CD56 ve Caveolin-1 ile boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre skorlandı. Galektin-3 için sitoplazmik ± nükleer; CK-19 için membranöz ± sitoplazmik, HBME-1 için membranöz, CD56 için membranöz, Caveolin-1 için membranöz ±sitoplazmik boyanma gerçek pozitiflik kabul edildi. Her bir olguya ait preparatta immünohistokimyasal boyanma yaygınlığı ve şiddeti ayrı ayrı skorlanıp bu iki skor immünohistokimyasal boyanma skoru olarak tek bir veriye dönüştürüldü. Bu skorlama aşağıda detaylandırıldığı şekilde yapıldı.

İmmünohistokimyasal belirleyiciler boyanma şiddetine göre; boyanma olmayanlar (0), hafif boyanma olanlar(+1), orta derecede boyanma olanlar(+2), şiddetli boyananlar(+3) olarak skorlandı(Tablo 3.1). Boyanma yaygınlığına göre ise; boyanma yüzdesi tümör hücrelerinin %5'inden daha az olanlar (0) , tümör hücrelerini %5'i ile %50 arasında boyayanlar (+1), tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasını boyayanlar (+2) olarak skorlandı(tablo 3.2).

İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığı skorları birlikte değerlendirilerek total skor oluşturuldu. Buna göre boyanma şiddeti ve yaygınlığı sırasıyla +1/0, +2/0, +3/0 ve +1/+1 olanların total skoru: 0 kabul edildi. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı sırasıyla +2/+1, +3/+1 ve +1/+2 olanların total skoru:1 kabul edildi. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı sırasıyla +2/+2 ve +3/+2 olanların total skoru:2 kabul edildi(tablo 3,3).

Total Skoru:0 olanlar NEGATİF, Total Skoru:1 olanlar: ZAYIF POZİTİF, Total Skoru:2 olanlar: GÜÇLÜ POZİTİF olarak değerlendirildi (Tablo 3,3).

Tablo 3.1. Boyanma Şiddeti ve Skoru

Boyanma Şiddeti	Boyanma Şiddeti Skoru
Boyanma yok	0
Hafif boyanma	+1
Orta derecede boyanma	+2
Şiddetli boyanma	+3

Tablo 3.2. Boyanma Yaygınlığı ve Skoru

Boyanma Yaygınlığı	Boyanma Yaygınlığı Skoru
< %5	0
% 5-50	+1
>%50	+2

Tablo 3.3. Total Skor

Boyanma Şiddeti ; Boyanma Yaygınlığı Skoru	Total Skor
(1;0) (2;0) (3;0) (1;1)	0 (NEGATİF)
(2;1) (3;1) (1;2)	1 (ZAYIF POZİTİF)
(2;2) (3;2)	2 (GÜÇLÜ POZİTİF)

Emerin ile değerlendirmede intranükleer psödoinklüzyonlar ve groove yapıları oluşturan nükleer invajinasyonlar ile kresent ve yıldızsı görüntü gibi nükleer şekil değişiklikleri incelendi. Her bir vaka için aynı bloktan hazırlanan tümörün özelliklerini en iyi yansıtan 10 Büyük Büyütme Alanı(BBA) önce H&E, sonra Emerin ile incelendi. 10 BBA'daki intranükleer psödoinklüzyon bulunan, groove yapısı bulunan ve nükleer şekil değişikliği gösteren tirositler ayrı ayrı sayıldı. Bulunan değerler 10'a bölünerek 1 BBA'daki ortalama intranükleer psödoinklüzyon bulunan hücre sayısı, groove yapısı bulunan hücre sayısı ve nükleer şekil değişikliği gösteren hücre sayısı hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS sürüm 17,0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. İmmünohistokimyasal belirleyicilerin prognostik faktörlerle karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, ikiden fazla gruplar arasında karşılaştırılırken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Patolojik Bulgular:

Toplam 114 adet olgu değerlendirilmiş olup bunlardan 75'i malign(%65,8), 28'i benign(%24,6), 11'i malignite potansiyeli belirsiz tümörler(%9,6)' den oluşmaktaydı.

Malign olguların 36'si PTKKV(%48), 19'u PTKFV(%25,3), 8'i PTKOV(%10,7), 8'i FTK(%10,7), 4'ü MTK(%5,3)'du. PTKFV tanılı olgulardan 11'i(%57,8) enkapsüle olup; bunlardan kapsül ve damar invazyonu göstermeyen, nekroz, mitoz ve psammom cisimciği bulunmayan 7'si(%36,8) NİFT-P kategorisinde tümörlerdir. Benign olguların tamamı(%100) FA'du. Malignite potansiyeli belirsiz tümörlerin 7'si MPBFT(%63,6), 4'ü MPBİDT(%36,4)'dü.

Tüm olguların 89'u kadın(%78), 25'i erkekti(%22). Malign olguların 60'ı kadın(%80), 15'i erkekti(%20). Benign olguların 23'ü kadın(%82,1), 5'i erkekti(17,9). Malignite potansiyeli belirsiz olguların 6'sı kadın(%54,5), 5'i erkekti(%45,5).

PTKKV tanılı vakaların en büyük tümör çapı 5,2 cm, en küçük tümör çapı 0,3 cm olup; ortalama tümör çapı $1,45 \pm 1,28$ 'dir. PTKFV tanılı vakaların en büyük tümör çapı 2,5 cm, en küçük tümör çapı 0,3 cm olup; ortalama tümör çapı $0,84 \pm 0,60$ 'dır. PTKOV tanılı vakaların en büyük tümör çapı 4,4 cm, en küçük tümör çapı 0,5 cm olup; ortalama tümör çapı $1,78 \pm 1,26$ 'dir. FTK tanılı vakaların en büyük tümör çapı 4,8 cm, en küçük tümör çapı 0,8 cm olup; ortalama tümör çapı $2,37 \pm 1,28$ 'dir. MTK tanılı vakaların en büyük tümör çapı 2,3 cm, en küçük tümör çapı 1,4 cm olup; ortalama tümör çapı $1,97 \pm 0,4$ 'dir. FA tanılı vakaların en büyük tümör çapı 3 cm, en küçük tümör çapı 0,2 cm olup; ortalama tümör çapı $1,33 \pm 0,75$ 'dir. MPBİDT tanılı vakaların en büyük tümör çapı 6 cm, en küçük tümör çapı 1,2 cm olup; ortalama tümör çapı 4,1'dir. MPBFT tanılı vakaların en büyük tümör çapı 8 cm, en küçük tümör çapı 0,3 cm olup; ortalama tümör çapı 2,75'dir.

PTKKV'larının 6'sında(%16,6), PTKOV'larının 2'sinde(%25), MTK'ların 1(%25)'inde ekstratiroidal yayılım izlendi. Diğer olgularda ekstratiroidal yayılım izlenmedi.

PTKKV'larının ortalama tümör çapı 1,45 cm olup, ekstratiroidal yayılım gösteren PTKKV'larının ortalama tümör çapı 2,45cm'di. PTKOV'larının ortalama tümör çapı 1,78 cm olup, ekstratiroidal yayılım gösteren PTKOV'larının ortalama tümör çapı 1,9 cm'di.. MTK'larının ortalama tümör çapı 1,97 cm olup, ekstratiroidal yayılım gösteren tek olgunun tümör çapı 2,2cm'di.

PTKKV'larının 10'u (%28) fibröz bir kapsülle çevriliydi. Enkapsüle PTKKV vakalarının ise 7'si(%70) kapsül invazyonu göstermekteydi. PTKFV'larının 11'i(%57,9) fibröz bir kapsülle çevriliydi. Enkapsüle PTKFV vakalarının ise 4'ü(%36,3) kapsül invazyonu göstermekteydi. PTKOV'larının 2'si(%25) fibröz bir kapsülle çevriliydi. Enkapsüle PTKOV'larının ise 1'i(%50) kapsül invazyonu göstermekteydi.

MTK vakalarının 1'i(%25) fibröz bir kapsülle çevrili olup kapsül invazyonu göstermekteydi. Bu vaka aynı zamanda ekstratiroidal yayılım ve vasküler invazyon gösteren tek MTK olgusuydu.

FTK'lu olguların 6'sında(%75) yalnız kapsül invazyonu, 1'inde(%12,5) yalnız damar invazyonu, 1'inde(%12,5) hem kapsül hem damar invazyonu izlendi.

PTKKV'larının 5'i(%13,9) multifokalite, 4'ü(%11,1) bilateralite göstermekteydi. PTKFV'larının 2'si(%10,5) multifokalite, 1'i bilateralite göstermekteydi(%5,2). PTKOV'larının 1'i(%12,5) multifokalite, 1'i(%12,5) bilateralite, 1'i(%12,5) hem multifokalite hem bilateralite göstermekteydi. MTK'lu vakaların 1'i(%25) hem multifokalite, hem bilateralite göstermekteydi.

PTKKV'larının yalnızca 1'i(%2,7) hem bilateralite hem ekstratiroidal yayılım göstermekteydi. Bu vaka aynı zamanda kapsül invazyonu gösteren enkapsüle bir tümördü.

PTKKV'larının 11'i(%30,1), PTKFV'larının 1'i(%5,2), PTKOV'ların 2'si(%25) lenfosittik tiroiditle birliktelik gösteriyordu. FTK'ların 2'si(%25), FA'ların 6'sı(%21,4) lenfosittik tiroiditle birliktelik göstermekteydi.

PTKKV'lı bilateralite gösteren olguların 3'ü(%75) aynı zamanda lenfosittik tiroiditle birliktelik göstermekteydi.

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1. Galektin-3 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

Galektin-3 ile 63 adet PTK olgusunun 52'si pozitif(%82,5), 11'i negatif(%17,5) boyandı. PTK ve varyantları olarak incelediğimizde; PTKKV tanılı 36 olgunun tamamı(%100), PTKFV tanılı 19 olgunun 13'ü(%68,4), PTKOV tanılı 8 olgunun tamamı(%100) pozitif boyandı.

28'i FTK ve 8'i FA olmak üzere 36 adet folliküler lezyonun hiçbirisi(%0) güçlü pozitif boyanmadı. MTK vakalarının 1'i(%25) güçlü pozitif, 1'i(%25) zayıf pozitif, 2'si(%50) negatif boyandı.

PTK dışındaki lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde(malignite potansiyeli belirsiz olanlar hariç) 40 vakanın yalnızca 1'i(%2,5) güçlü pozitif boyandı. MPBİDT tanılı 4 olgunun hiçbirisi(%0) güçlü pozitif boyanmadı. MPBFT tanılı 7 olgunun 1'i(%12,5) güçlü pozitif boyandı. PTK, FTK ve MTK tanılı 75 malign olgunun 13'ü(%17,3) negatif, FA tanılı 28 benign olgunun 20'si(%71,4) negatif boyandı.

Tablo 4.1 Galektin-3 ile İmmünohistokimyasal Bulgular

TANI	TOTAL SKOR			TOPLAM VAKA
	-(NEGATİF)	+(ZAYIF POZİTİF)	++(GÜÇLÜ POZİTİF)	
PTKKV	0	3(%8,3)	33(%91,7)	36
PTKFV	6(%3,5)	5(%26,3)	8(%42,2)	19
PTKOV	0	3(%37,5)	5(%62,5)	8
FTK	5(%62,5)	3(%37,5)	0	8
MTK	2(%50)	1(%25)	1(%25)	4
FA	20(%71,4)	8(%28,6)	0	28
MPBİDT	3(%75)	1(%25)	0	4
MPBFT	4(%57,1)	2(%28,5)	1(%14,4)	7

4.2.2. CK-19 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

CK-19 ile 63 adet PTK olgusunun 60'ı pozitif(%95,2), 3'ü negatif (%4,8) boyandı. PTK ve varyantları olarak incelediğimizde; PTKKV tanılı 36 olgunun tamamı(%100), PTKFV tanılı 19 olgunun 17'si(%89,4), PTKOV tanılı 8 olgunun 7'si(%87,5) pozitif boyandı.

28'i FTK ve 8'i FA olmak üzere 36 adet folliküler lezyonun hiçbirisi güçlü pozitif boyanmadı(%0). MTK vakalarının 1'i(%25) güçlü pozitif, 1'i(%25) zayıf pozitif, 2'si(%50) negatif boyandı. PTK dışındaki lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde(malignite potansiyeli belirsiz olanlar hariç) 40 vakanın yalnızca 1'i(%2,5) güçlü pozitif boyandı. MPBİDT tanılı 4 olgunun hiçbirisi(%0) ve MPBFT tanılı 7 olgunun hiçbirisi(%0) güçlü pozitif boyanmadı.

Tablo 4.2 CK-19 İle İmmünohistokimyasal Bulgular

TANI	TOTAL SKOR			TOPLAM VAKA SAYISI
	-(NEGATİF)	+(ZAYIF POZİTİF)	++(GÜÇLÜ POZİTİF)	
PTKKV	0	8 (%22,2)	28 (%77,8)	36
PTKFV	2 (%10,5)	5 (%26,3)	12 (63,2)	19
PTKOV	1 (&12,5)	1 (12,5)	6 (%75)	8
FTK	4 (%50)	4 (%50)	0	8
MTK	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	4
FA	22 (%78,5)	6 (21,5)	0	28
MPBİDT	3 (%75)	1 (%25)	0	4
MPBFT	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0	7

4.2.3. HBME-1 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

HBME-1 ile 63 adet PTK olgusunun 56'sı pozitif(%88,8), 7'si negatif(%11,2) boyandı. PTK ve varyantları olarak incelediğimizde; PTKKV tanılı 36 olgusunun 33'ü(%91,6), PTKFV tanılı 19 olgusunun 17'si(%89,4), PTKOV tanılı 8 olgusunun 6'sı(%75) pozitif boyandı.

FA'lu 28 olgusunun 2'si güçlü pozitif(%7,14) boyanırken, FTK'lu 8 olgusunun hiçbirisi(%0) güçlü pozitif boyanmadı. MTK'lu vakaların 3'ü negatif(%75), 1'i zayıf pozitif(%25) boyandı. PTK dışındaki lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde (malignite potansiyeli belirsiz olanlar hariç) 40 vakanın yalnızca 2'si pozitif(%5) boyandı. Bu iki vaka da FA tanılıydı. 8'i FTK ve 4'ü MTK olmak üzere 12 olgusunun hiçbirinde(%0) güçlü pozitif boyanma izlenmedi. MPBİDT tanılı 4 olgusunun tamamı negatif boyandı. MPBFT tanılı 11 olgusunun 1'i(%9,1) güçlü pozitif boyandı.

Tablo 4.3 HBME-1 ile İmmünohistokimyasal Bulgular

TANI	TOTAL SKOR			TOPLAM VAKA SAYISI
	-(NEGATİF)	+(ZAYIF POZİTİF)	++(GÜÇLÜ POZİTİF)	
PTKKV	3 (%8,4)	9 (%25)	24 (%66,6)	36
PTKFV	2 (%10,6)	7 (%36,8)	10 (%52,6)	19
PTKOV	2 (%25)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	8
FTK	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0	8
MTK	3 (%75)	1 (%25)	0	4
FA	21 (%75)	5 (%17,8)	2 (%7,2)	28
MPBİDT	4 (%100)	0	0	4
MPBFT	5 (%71,4)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	7

4.2.4. CD56 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

CD56 ile 63 adet PTK olgusunun 20'si pozitif(%31,7), 43'ü negatif(%68,3) boyandı. PTK ve varyantları olarak incelediğimizde; PTKKV tanılı 36 olgunun 10'u(%27,7), PTKFV tanılı 19 olgunun 6'sı(%31,5), PTKOV'ları tanılı 8 olgunun 2'si(%25) pozitif boyandı.

FA'lu 28 olgunun 26'sı pozitif(%92,8), 17'si güçlü pozitif(%60,7) boyanırken; FTK'lu 8 olgunun 7'si pozitif(%87,5), 5'i güçlü pozitif(%62,5) boyandı. MTK tanılı 4 olgunun tamamı(%100) güçlü pozitif. PTK dışındaki lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde (malignite potansiyeli belirsiz olanlar hariç) 40 vakanın 37'si(%92,5) pozitif boyandı. MPBİDT tanılı 4 olgunun tamamı(%100), MPBFT tanılı 7 olgunun 6'sı(%85,7) pozitif.

Tablo 4.4 CD56 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

TANI	TOTAL SKOR			TOPLAM VAKA SAYISI
	-(NEGATİF)	+(ZAYIF POZİTİF)	++(GÜÇLÜ POZİTİF)	
PTKKV	26 (%72,2)	8 (%22,2)	2 (%5,6)	36
PTKFV	11 (%57,8)	4 (%21,1)	4 (%21,1)	19
PTKOV	6 (%75)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	8
FTK	1(%12,5)	2 (%25)	5 (%62,5)	8
MTK	0	0	4 (%100)	4
FA	2 (%7,1)	9 (%32,1)	17 (%60,8)	28
MPBİDT	0	0	4 (%100)	4
MPBFT	1 (%14,3)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	7

4.2.5. Caveolin-1 ile İmmünohistokimyasal Boyanma

Caveolin-1 ile 63 adet PTK olgusunun 27'si (%42,8) güçlü pozitif , 15'i(%23,7) zayıf pozitif , 21'(% 33,5) negatif boyandı. PTKKV'lı 36 vakanın 18'i (%50) güçlü pozitif, 10'u(%27,7), zayıf pozitif 8'i(%22,3) negatifti.

FTK'lu 8 olgunun 1'i(%12,5) güçlü pozitif. FA ve MTK'lu vakaların hiçbirisi güçlü pozitif boyanmadı. PTK dışındaki lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde (malignite potansiyeli belirsiz olanlar hariç) 40 vakanın 38'i(%95) negatif boyanıyordu. MPBİDT tanılı 4 olgunun tamamı (%100), MPBFT tanılı 7 olgunun 6'sı(%85,7) negatifti.

Tablo 4.5. Caveolin-1 ile İmmünohistokimyasal Bulgular

TANI	TOTAL SKOR			TOPLAM VAKA SAYISI
	-(NEGATİF)	+(ZAYIF POZİTİF)	++(GÜÇLÜ POZİTİF)	
PTKKV	8 (%22,3)	10 (%27,7)	18 (%50)	36
PTKFV	10 (%52,7)	5 (%26,3)	4 (%21)	19
PTKOV	3 (%37,5)	0	5 (%62,5)	8
FTK	6 (%75)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	8
MTK	4 (%100)	0	0	4
FA	28 (%100)	0	0	28
MPBİDT	4 (%100)	0	0	4
MPBFT	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0	7

4.2.6. Emerin İle İmmünohistokimyasal Boyanma

PTKKV'lı 36 olgunun 19'unda H&E kesitlerinde intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise yine 19 olguda intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiş olup, olguların tamamı H&E kesitleriyle aynı bloktan hazırlanan olgulardır. H&E ile tüm PTKKV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi sayısı ortalama 0,43 olup; Emerin ile tüm PTKKV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücre sayısı ortalama 0,93 'tür.

PTKfV'lı 19 olgunun 6'sında H&E kesitlerinde intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise yine 6 olguda intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiş olup olguların tamamı H&E kesitleriyle aynı olgulardır. H&E ile tüm PTKfV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi sayısı ortalama 0,16 olup; Emerin ile tüm PTKfV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücre sayısı ortalama 0,25'tir.

PTKOV'lı 8 olgunun 7'sinde H&E kesitlerinde intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise yine 7 olguda intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi tespit edilmiş olup olguların tamamı H&E kesitleriyle aynı olgulardır. H&E ile tüm PTKOV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücre sayısı ortalama 0,52 olup; Emerin ile tüm PTKOV olguları birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücre sayısı ortalama 0,61'dir.

FTK, FA, MTK, MPBİDT ve MPBFT tanımlı olguların hiçbirinde H&E ve Emerin boyalı kesitlerde intranükleer psödoinklüzyona sahip epitel hücresi görülmemiştir.

PTKKV'lı 36 olgunun tamamında hem H&E kesitlerinde hem de Emerin boyalı kesitlerinde groove yapısı gösteren follikül epitel hücresi görülmüştür. H&E kesitlerinde 1 BBA'nda görülen groove yapısı gösteren epitel hücresi sayısı ortalama 1,98 olup, Emerin boyalı kesitlerde görülen groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 3,02'dir.

PTKFV'lı 19 olgunun tamamında hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde groove yapısı gösteren epitel hücresi görülmüştür. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücresi sayısı ortalama 2,91 olup, emerin boyalı kesitlerde groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 4,14'tür.

PTKOV'lı 8 olgunun tamamında hem H&E kesitlerinde hem de Emerin boyalı kesitlerde groove yapısı görülmüştür. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücresi sayısı ortalama 1,72 olup, Emerin boyalı kesitlerde görülen groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 2,97'dir.

FTK'lu 8 olgunun 4'ünde H&E kesitlerinde groove yapısı gösteren epitel hücresi tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise 3 olguda groove yapısı gösteren epitel hücre tespit edilmiştir. H&E ile tüm FTK'lu olgular birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,18 olup, Emerin boyalı kesitlerde tüm FTK'lu olgular birlikte değerlendirildiğinde groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı 0,42'dir.

FA'lu 28 olgunun 14'ünde H&E kesitlerinde groove yapısı gösteren epitel hücre tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise 15 olguda groove yapısı gösteren epitel hücre tespit edilmiştir. H&E ile tüm FA'lu olgular birlikte değerlendirildiğinde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,35 olup, Emerin boyalı kesitlerde tüm FA'lu olgular birlikte değerlendirildiğinde groove yapısı gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,48'dir.

MPBİDT tanılı 4 olgunun tamamında hem H&E, hem de Emerin boyalı kesitlerde groove yapısı gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücresi sayısı ortalama 0,30 olup, emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen groove yapısı gösteren epitel hücresi sayısı ortalama 0,55'tir.

MPBFT tanılı 7 olgunun 5'inde H&E kesitlerinde groove yapısı tespit edilmiştir. Emerin boyalı kesitlerde ise 6 olguda groove yapısı tespit edilmiştir.

MTK'lu 4 olgunun hiçbirinde groove yapısı gösteren epitel hücresi izlenmemiştir.

PTKKV'lı olguların 32'sinde hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 1,27'dir. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise 2,07'dir.

PTKFV'lı olguların 18'inde hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 1,06'dır. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 1,12'dir.

PTKOV'lu 8 olgunun tamamında hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücreleri izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,83'dür. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 1,07'dir.

FTK'lu 8 olgunun 4'ünde hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,05'dir. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 0,10'dur.

FA'lu 28 olgunun 21'inde hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,19'dur. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA'da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 0,25'dir.

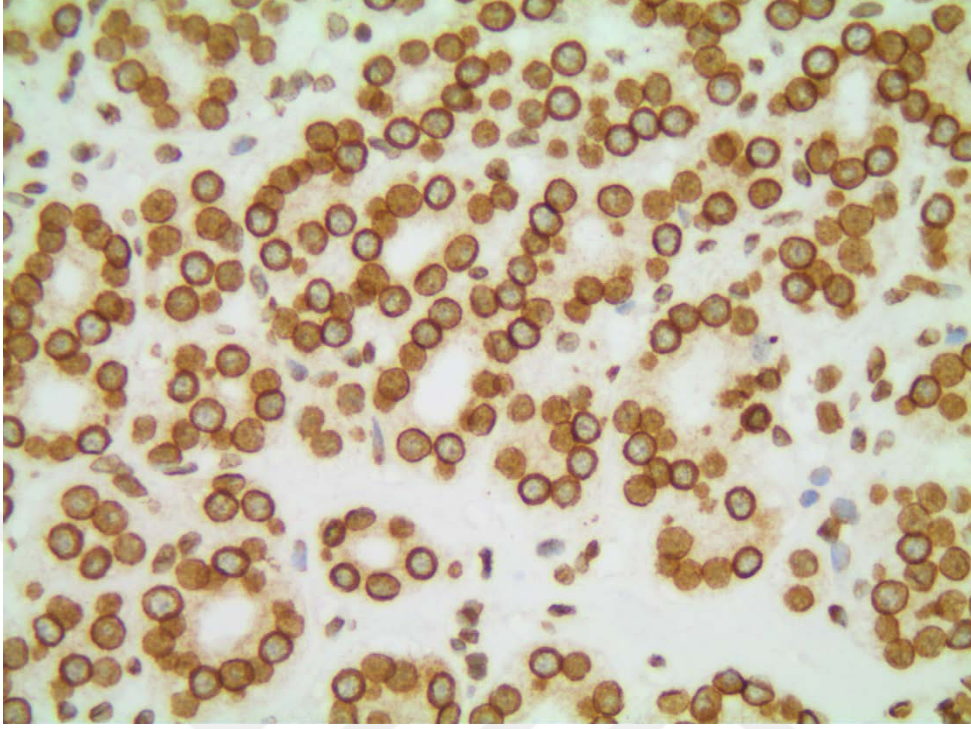
MPBİDT tanı 4 olgunun tamamında hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsa görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücreleri izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA’da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,12’dir. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA’da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 0,15’dir.

MPBFT tanı 7 olgunun 6’sında hem H&E kesitlerinde, hem de Emerin boyalı kesitlerde kresent veya yıldızsı görünüme sahip nükleer değişiklik gösteren epitel hücresi izlenmiştir. H&E kesitlerinde 1 BBA’da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ortalama 0,22’dir. Emerin boyalı kesitlerde 1 BBA’da görülen nükleer değişiklik gösteren epitel hücre sayısı ise ortalama 0,26’dır.

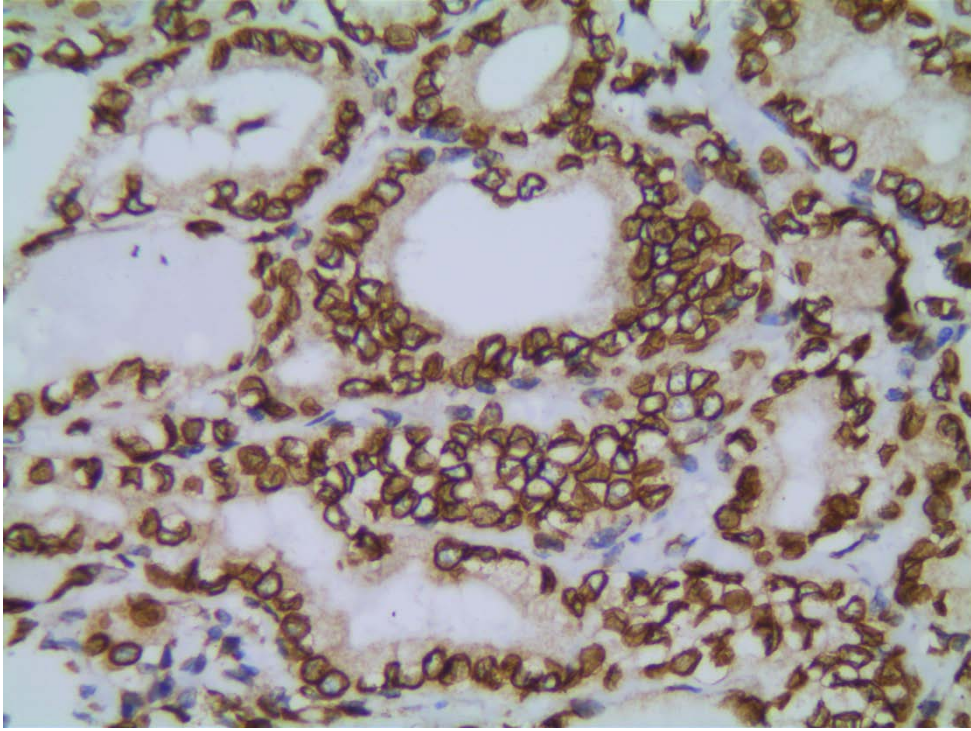
Tablo 4.6 Emerin ile İmmünohistokimyasal Bulgular

	1 BBA’daki İntranükleer Psödoinklüzyon Gösteren Ortalama Hücre Sayısı		1 BBA’daki Groove Yapısı Gösteren Ortalama Hücre Sayısı		1 BBA’daki Nükleer Şekil Değişikliği Gösteren Ortalama Hücre Sayısı	
	H&E	Emerin	H&E	Emerin	H&E	Emerin
PTKKV	0,43	0,93	1,98	3,02	1,27	2,07
PTKFV	0,16	0,25	2,91	4,14	1,06	1,12
PTKOV	0,52	0,61	1,72	2,97	0,83	1,07
FTK	0	0	0,18	0,42	0,05	0,10
FA	0	0	0,35	0,48	0,19	0,25
MTK	0	0	0	0	0	0
MPBİDT	0	0	0,30	0,55	0,12	0,15
MPBFT	0	0	0,90	1,25	0,22	0,26

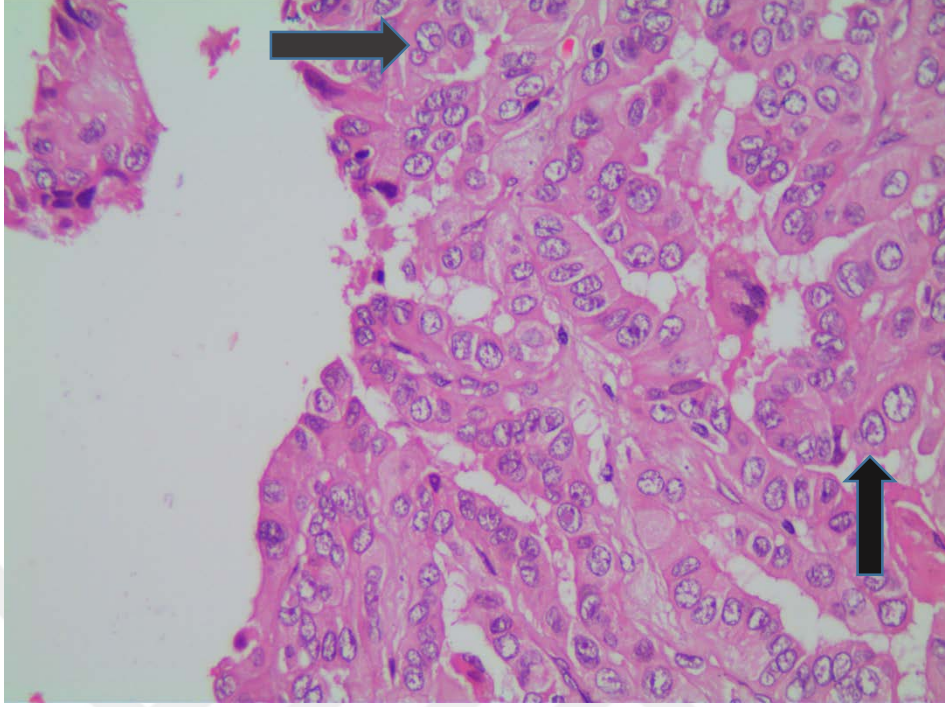
Resim 4.1. Folliküler Adenom, (Emerin x40), yuvarlak,düzgün kenarlı tirositler



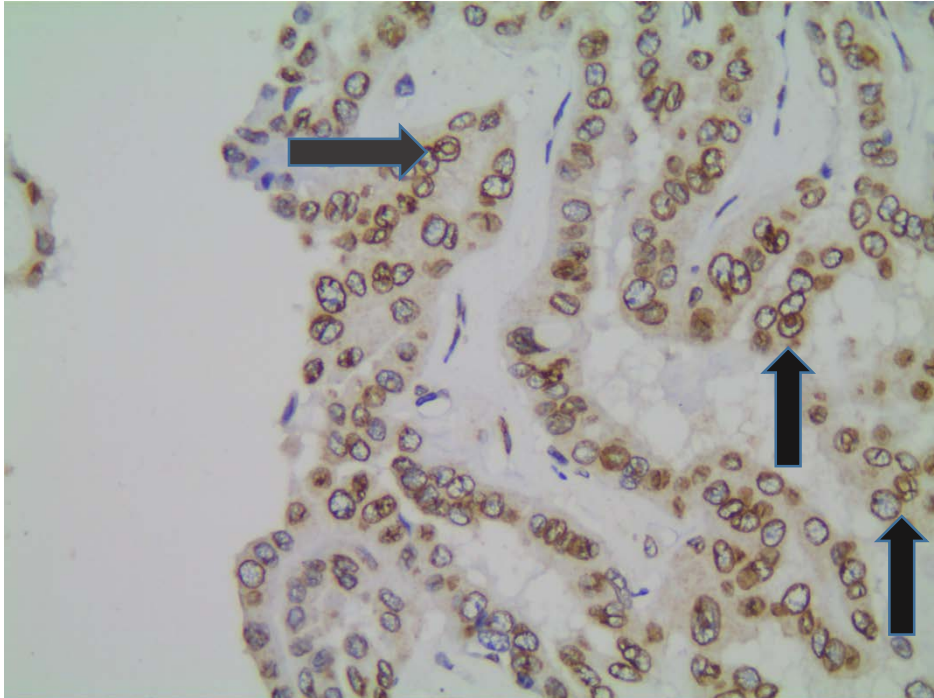
Resim 4.2. PTKKV, (Emerin x20), tirositlerde kresent görünümü



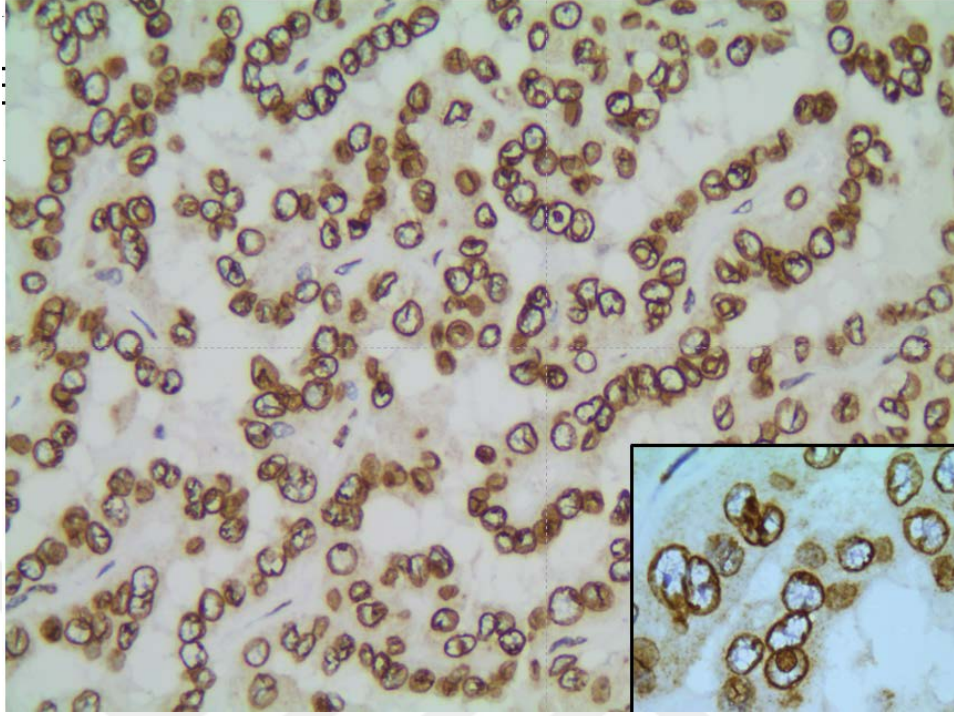
Resim 4.3. PTKOV, (H&E x20), intranükleer psödoinklüzyonlar okla işaretli



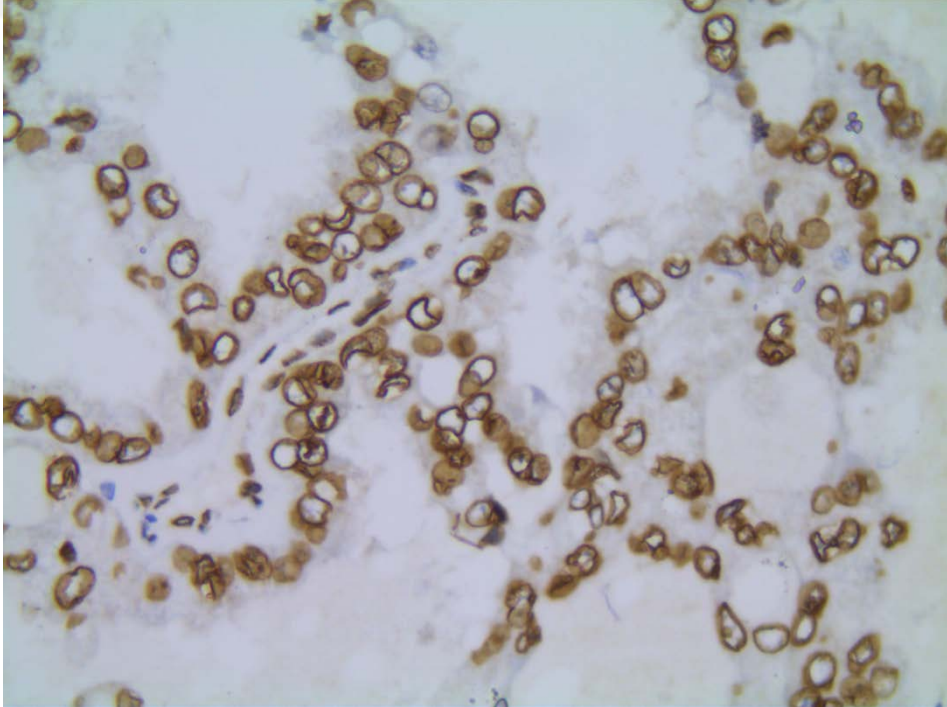
Resim 4.4. PTKOV, (Emerin x20), intranükleer psödoinklüzyonlar okla işaretli



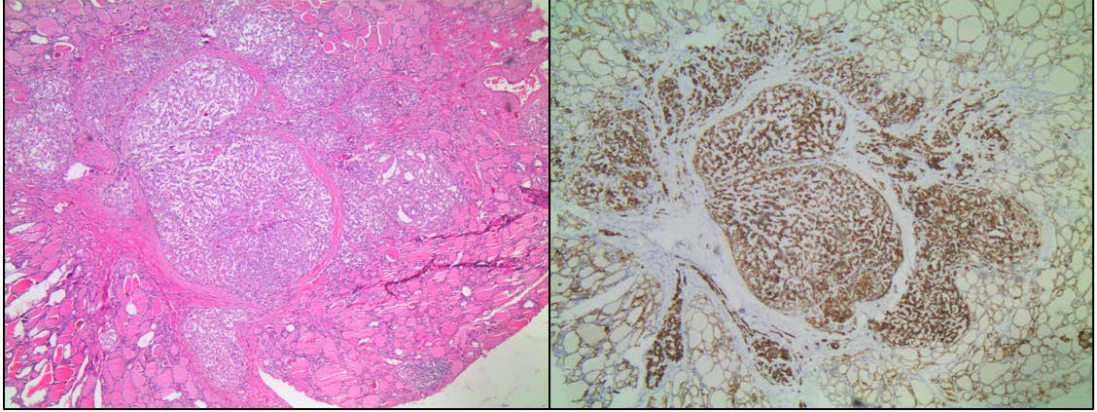
Resim 4.5. PTKKV, (H&E x40 ve x100), intranükleer psödoinklüzyonlar, groove yapıları



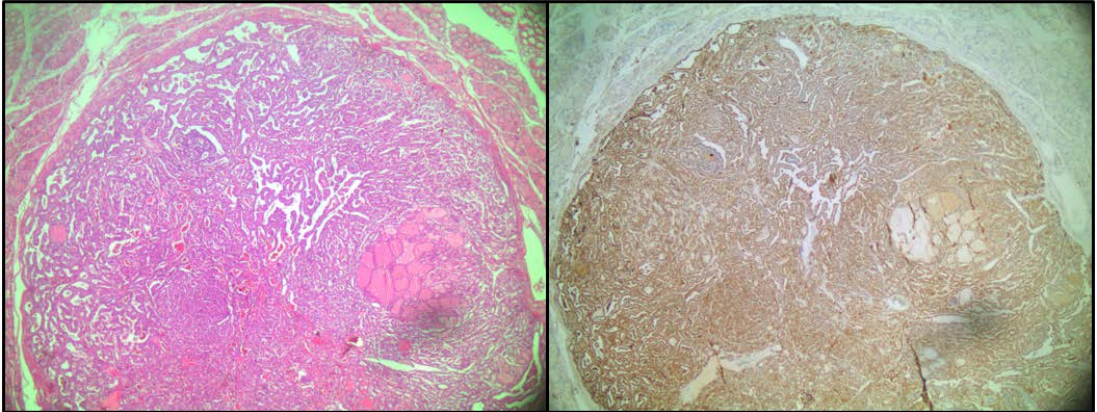
Resim 4.6. PTKKV, (H&E x40), tirosit nükleuslarında kresent ve çelenk oluşumları



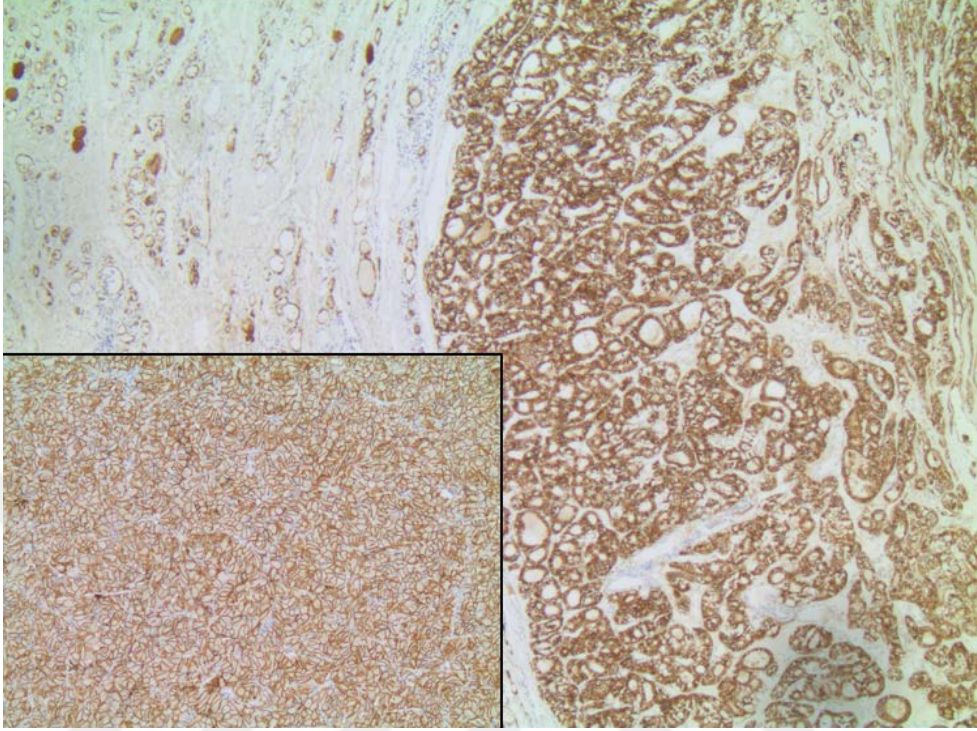
Resim 4.7. PTK (H&E ve CK-19 x4)



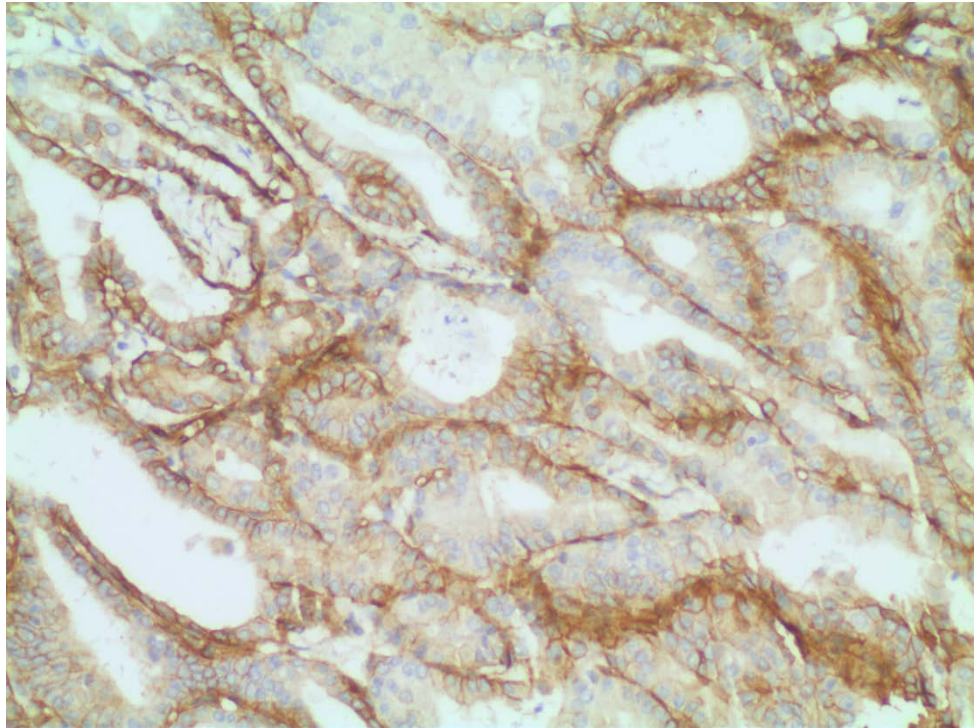
Resim 4.8. PTK (H&E ve Galektin-3 x4)



Resim 4.9. Folliküler Adenom, (CD56 x4 ve x 10)



Resim 4.10. PTK, (Caveolin-1 x20)



5.TARTIŞMA

Tüm tiroid karsinomları arasında PTK'larının görülme sıklığı %80 civarındadır. PTK'ları en sık(% 50-75) Klasik Tip'te görülmekte olup, ikinci sıklıkla Folliküler Varyant izlenmektedir (%15-20). Bizim çalışmamızda 114 olgunun 75'i tiroid karsinomlarından oluşmaktadır. Bunlardan 63'ü PTK tanısı almıştır(%84). Bizim çalışmamızda 63 PTK olgusunun 36'sı(%57,1) Klasik Tip, 19'u(%30,1) Folliküler Varyant, 8'i (%12,8) Onkositik Varyant'tı.

PTK olgularının %74'ü 40 yaş üzerinde olup, yaş ortalaması 49,8'di. Bulgularımız literatür bulgularıyla uyumludur.

PTK tanılı 4 hasta 30 yaş altında olup bu hastaların yaş ortalaması 22,5 ve tümör çapları ortalama 2,8 cm'di. Tümörün görülme yaşı düştükçe tümör çapında belirgin bir artış izlendi.

PTKfV olgularının %94,1'i, PTKOV olgularının ise tamamı 40 yaşın üzerindeydi. PTKKV olgularıyla karşılaştırıldığında; PTKfV ve PTKOV görülme yaşı daha ileri yaşlardadır.

Tiroid neoplazileri kadınlarda erkeklerden en az 2-4 kat sıklıkla görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kadınlarda görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur.114 olgunun 24'ü erkek, 90'ı kadındır(K/E = 3,7).

Tümör çapı ile ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Machens ve ark. (106) yapmış olduğu bir çalışmada tümör çapı 2cm'den büyük olan PTK vakalarında ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazın daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm PTK vakalarında ortalama tümör çapı 1,4 olup; ekstratiroidal yayılım gösteren vakalarda ortalama tümör çapı 2,4 bulunmuştur. Bulgular literatürle uyumludur ($p<0,001$).

Papiller Mikrokarsinom çapı ortalama 0,2-0,4 cm olarak bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda 1cm'den küçük PTK'larının çapı ortalama 0,6 cm olarak bulunmuştur.

Tiroid Karsinomlarında en önemli prognostik faktörlerden birisi multifokalite ve bilateralitedir. Qu ve ark. (107) multifokalite arttıkça ekstratiroidal yayılım riskinin

arttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bilateralite veya multifokalite gösteren 12 olgudan 1'inde(%8,3) servikal lenf nodu metastazı, 1'inde(%8,3) ise ekstratiroidal yayılım izlenmiş olup, ekstratiroidal yayılım ile bilateralite/multifokalite arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur ($p = 0,105$). Bizim çalışmamızda dikkat çeken noktalardan birisi bilateralite ve/veya multifokalite gösteren 12 olgunun 5'inde(%41,6) lenfositik tiroidit varlığıdır.

Lenfositik Tiroidit ile PTK arasında ilişki olduğu çoğu kez gösterilmiştir (65). Bizim çalışmamızda 63 olgunun 17'sine(%26,9) Lenfositik Tiroidit eşlik etmektedir. Tümörün lenfositik zeminde uyarılma sonucu mu ortaya çıktığı, yoksa tümöre yanıt olarak lenfositik tiroidit mi geliştiği belirsizliğini korumaktadır.

Lenfovasküler invazyon tiroid karinomlarındaki bir diğer prognostik faktördür. Değişik çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiş olmakla birlikte PTK'larının %5-15'inde lenfovasküler invazyon tespit edilmiştir. Falvo ve ark. (108) yapmış olduğu 400 vakalılık bir çalışmada lenfovasküler invazyonun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yer alan tüm tiroid malignitelerinin (PTK, FTK ve MTK) %6,3'ünde lenfovasküler invazyon izlendi. FTK tanılı 8 olgunun 6'sında(%75) yalnızca kapsül invazyonu, 1'inde(%12,5) yalnızca damar invazyonu, 1'inde(%12,5) ise hem kapsül hem damar invazyonu izlenmiştir.

FTK'larında vasküler invazyon sıklıkla görülmektedir. Ancak kapsül invazyonu görülmediği durumlarda FTK tanısı verilebilmesi için kapsül dışı damar invazyonu görülmesi şarttır. Uzak metastaz yalnızca kapsül invazyonu gözlenen Minimal İnvaziv FTK'da %1'in altındayken, kapsül ve damar invazyonunu birlikte gösteren Minimal İnvaziv FTK'da %5'tir (1, 27).

PTK'larında tümörü çevreleyen kapsül varlığı iyi prognozla ilişkilidir. Moreno ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada vakaların %15,3'ü kısmen veya tamamen kapsülle çevrilidir. Bizim çalışmamızda ise tüm PTK olgularının %38'i kısmen veya tamamen kapsül ile çevrilidir. Yalnızca PTKFV olguları dikkate alındığında ise bu oran %57,8'dir.

Bazı yayınlarda özellikle enkapsüle PTKFV'larda kapsül invazyonunun prognoza etkisi olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda enkapsüle PTK tanılı 26

olgunun 13'ünde kapsül invazyonu izlenmiştir. Bu 13 olgunun yalnızca 1'inde ekstratiroidal yayılım izlenmiştir. Ekstratiroidal yayılım gösteren PTK tanılı enkapsüle 2 olgudan 1'inde kapsül invazyonu izlenmiş olup, diğerinde izlenmemiştir. Enkapsüle PTK'larında kapsül invazyonu ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p=0,351$). Enkapsüle PTKKV'ların %54,4'ü kapsül invazyonu gösterirken; enkapsüle PTKFV'ların ise %45,4'ü kapsül invazyonu göstermektedir. Tüm PTKFV tanılı tümörler içinde NİFT-P kategorisindeki tümörlerin oranı %36,8'dir.

FTK'lu 8 olgunun 6'sı yalnızca kapsül, 1'i hem kapsül hem damar invazyonu göstermektedir. 1 olguda ise kapsül invazyonu izlenmemiştir. 7 olguya şüpheli kapsül invazyonları nedeniyle MPBFT tanısı verilmiştir.

İmmünohistokimyasal çalışmaların büyük çoğunluğunda Galektin-3 'ün tiroidin benign ve malign neoplazmlarını ayırt etmede önemli bir belirteç olduğu belirtilmiştir (109).

Park ve ark. (100) yapmış olduğu 295 vakalık bir çalışmada aralarında tiroidin malign ve benign lezyonlarını ayırt etmede HBME-1 ve CK-19'un da bulunduğu altı belirteç arasında en özgül ve en duyarlı olarak Galektin-3 bulunmuştur.

Weber ve ark. (110) yapmış olduğu 46 vakalık bir çalışmada Galektin-3'ün duyarlılığı PTK için %92, FTK için %44 bulunmuştur.

Nechifor-Boila ve ark. (111) yapmış olduğu 53 vakalık bir çalışmada, klasik ve folliküler varyant birlikte değerlendirildiğinde PTK'nun tiroidin benign lezyonlarından ayırt edilmesinde duyarlılığı %100, özgüllüğü % 43 bulunmuştur. Sumana ve ark. (6) yapmış olduğu 50 vakalık bir çalışmada ise tiroidin benign ve malign lezyonlarını ayırmadaki duyarlılığı %86, özgüllüğü %85 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda Galektin-3 ile güçlü pozitif boyanan 49 olgunun 48'i(%97,9) 'malign' tanısı almış olup, yalnızca 1'i MPBFT(%2,1) tanısı almıştır. FA tanılı 28 vakanın hiçbiri güçlü pozitif boyanmamıştır.

Galektin-3 ile boyamada benign ve malign neoplazmlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

PTKKV, PTKFV ve PTKOV tanıılı olgular birlikte değerlendirildiğinde güçlü pozitif boyanma oranları sırasıyla %91,7 ; %42,2 ve %62,5'tir.

PTKFV tanıılı 19 vakanın 5'i(%26,3) Galektin-3 ile negatif boyanırken, PTKKV ve PTKOV tanıılı hiçbir vaka negatif boyanmamıştır. PTKKV'lı olguların %91,6'sı, PTKFV'lı olguların % 62,5'i, PTKOV'lı olguların %47,3'ü Galektin-3 ile güçlü pozitif boyanmıştır.

Enkapsüle PTKFV tanıılı vakalardan NİFT-P kategorisindeki 7'sinden 3'ü(%42,8) Galektin-3 ile negatif boyanmıştır. İnvaziv enkapsüle PTKFV kategorisindeki 4 vakanın ise 1'i(%25) negatiftir.

Kapsülü bulunan PTKKV tanıılı 11 olgunun tamamı pozitif boyanırken, kapsülü bulunan PTKFV tanıılı 11 olgunun ise 4'ü(%36,3) negatif boyanmıştır.

Kapsül invazyonu gösteren PTKKV'lı 8 olgunun tamamı Galektin-3 ile pozitif boyanırken, kapsül invazyonu gösteren PTKFV'lı 4 olgunun 3'ü(%75) Galektin-3 ile pozitif boyanmıştır. Diğer taraftan Galektin-3 ile negatif boyanan PTK tanıılı 5 olgunun 4'ünde kapsül varlığı saptanmış olup, bunlardan 1'inde kapsül invazyonu vardır. Kapsül varlığı gösteren PTKKV ve PTKFV ile Galektin-3 arasında zayıf bir korelasyon izlenmiştir.

Tüm PTK'ları birlikte değerlendirildiğinde kapsül invazyonu ile Galektin-3 boyanma skoru arasında anlamlı bir ilişki yoktur($p=0,185$).

Galektin-3 ile FA tanıılı vakaların %92,8'i, FTK tanıılı olguların %75'i negatif boyanmıştır. Ayrıca FA veya FTK tanıılı hiçbir olgu güçlü pozitif boyanmamıştır. FTK tanıılı 8 olgunun 2'sinde(%25) Galektin-3 ile zayıf pozitiflik izlenmiştir. Bu olgulardan 1'inde yalnızca kapsül invazyonu, 1'inde yalnızca damar invazyonu izlenmiştir. MPBFT tanıılı 7 olgunun 1'i Galektin-3 ile güçlü pozitif boyanmıştır. Galektin-3 ile boyamada FA ve FTK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,156$).

Galektin-3 ile kapsülü bulunan PTKFV tanıılı 11 olgunun 4'ü(%36,4) negatif, FA tanıılı 28 vakanın 2'si(%7,1) zayıf pozitif boyanmış olup, diğerleri negatiftir.

Galektin-3 ile boyamada, FA ve enkapsüle PTKFV(invaziv enkapsüle PTKFV + NİFT-P) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0,003$).

Scognamiglio ve ark. (102) yapmış olduğu 138 vakalık tamamı enkapsüle lezyonlardan oluşan bir çalışmada vakalara CK-19, HBME-1, Galektin ve CITED1 belirteçleri çalışılmıştır. CK-19 ile PTKKV vakalarının tamamı, PTKFV vakalarının %90'ı, FA vakalarının ise % 14'ü pozitif boyanmıştır. PTK ile FA'ların ayırt edilmesindeki duyarlılığı %96'dır. Aynı oran Galektin için %94, HBME-1 için %87 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada vakaların 11 tanesi 'Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör' tanısı almış vakalar olup bunlardan 6 tanesi en az üç belirteçle pozitif boyanmıştır. Bu vakaların muhtemelen enkapsüle PTKFV olduğu bildirilmiştir. Bunlardan yalnızca 1 tanesinde CK-19 negatif olup, diğer 5 tanesinde pozitifdir.

Miettinen ve ark. (112) yapmış olduğu bir çalışmada 137 PTK vakasının tamamı CK-19 ile pozitif boyanmıştır. Bunlardan 130 tanesi diffüz ve güçlü pozitiflik göstermektedir. FTK tanılı 28 vakanın 25'i (%89) pozitif olup, 14'ü(%50) diffüz ve güçlü boyanmıştır. FA'larda boyanma yüksek oranda görünmekle birlikte genelde zayıf ve/veya fokal boyanma şeklindedir.

Liu ve ark. (78) yapmış olduğu 115 vakalık bir çalışmada CK-19, HBME-1 ve Galektin-3; PTK, FTK, FA ve MPBİDT tanısı almış vakalara uygulanmıştır. CK-19 ile klasik tip PTK'lu vakaların %70'i, enkapsüle PTKKV'ların %80'i, enkapsüle PTKFV'ların %50'si, FA'ların %31'i, FTK'ların %37'si, MPBİDT'lerin %33'ü pozitif boyanmıştır. Aynı çalışmada MPBİDT tanılı 30 vakanın 13'ü(%43,3) üç belirteçten hiç biri ile boyanmamıştır. 17'si(%56,7) ise en az bir belirteçle pozitif boyanmıştır. Her üç belirteçle boyanan vaka sayısı 5'tir(%16,6).

Bose ve ark. (101) yapmış olduğu bir çalışmada CK-19 ile PTK vakalarının tamamı diffüz ve güçlü pozitif boyanmıştır. PTKKV ve PTKFV arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. CK-19 ile FA tanılı vakaların %75'i fokal ve zayıf pozitif, geri kalanı negatiftir.

Mataracı ve ark. (113) yapmış olduğu 105 vakalık bir çalışmada ise tiroid lezyonları kabaca benign ve malign lezyonlar olarak ikiye ayrılmıştır. CK-19 ile

malign lezyonların %74'ü diffüz ve güçlü pozitif boyanırken, benign lezyonların %66'sı negatif veya fokal-zayıf pozitif boyanmıştır.

Bizim çalışmamızda CK-19 ile güçlü pozitif boyanan vakaların tamamı 'malign' tanılıdır. 'Malign' tanılı hastaların ise %85,3'ü CK-19 ile pozitif boyanmıştır. CK-19 ile boyamada benign ve malign neoplazmlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

CK-19 ile PTKKV olgularının %89,4'ü, PTKFV olgularının %100'ü, PTKOV olgularının %87,5'i pozitif boyanmıştır. PTK varyantları ile CK-19 arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktur($p=0,487$).

PTK tanılı 63 olgunun 46'sında(%73) CK-19 ile güçlü pozitiflik izlenmiştir. Kapsülü bulunan 24 adet PTK tanılı olgunun ise 14'ü(%58,3) CK-19 ile güçlü pozitiflik göstermektedir. CK-19 ile negatif boyanma gösteren 3 adet PTK olgusu mevcut olup, bunlardan 2'si(%66,6) enkapsüledir.

Kapsül invazyonu gösteren PTKKV'lı 8 olgunun tamamı CK-19 ile pozitif boyanırken, kapsül invazyonu gösteren PTKFV'lı 4 olgunun 3'ü(%75) CK-19 ile pozitif boyanmıştır. CK-19 ile negatif boyanan kapsül invazyonu gösteren PTKFV tanılı olgu ile Galektin-3 ile negatif boyanan kapsül invazyonu gösteren PTKFV tanılı olgu aynıdır.

Enkapsüle PTKFV tanılı tümörlerden NİFT-P kategorisindeki 7'sinden 6'sı(%85,7) CK-19 ile pozitifken; invaziv enkapsüle PTKFV kategorisindeki 4'ünden 3'ü(%75) pozitifti.

CK-19 ile güçlü pozitif boyanma gösteren olguların oranı; kapsül invazyonu olan olgularda, kapsül invazyonu olmayan hastalara göre daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır($p:0,019$).

FA tanılı 28 olgunun 27'si(%96,4) CK-19 ile negatif boyanma gösterirken, FTK tanılı 8 olgunun 5'i negatif(%62,5), 3'ü(%37,5) zayıf pozitif boyanmıştır. Zayıf boyanma gösteren bu 3 olgunun 2'si Galektin-3 ile de zayıf boyanma göstermiştir. FTK tanılı olguların zayıf pozitif olma oranı, FA tanılı olgulara göre daha yüksektir ($p:0,009$). MPBFT tanılı hastaların tamamını CK-19 ile negatif boyanmıştır.

Enkapsüle PTKFV tanılı 11 olgunun 9'u(%81,8) CK-19 ile pozitif boyanmıştır. FA tanılı 28 olgunun 27'si (%96,4) CK-19 ile negatif boyanmıştır.

CK-19 ile boyamada FA ve enkapsüle PTKFV arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p=0,006$). MPBİDT tanılı vakaların tamamı negatif boyanma göstermiştir.

Chen ve ark. (114) yapmış olduğu ve hastaların yaklaşık yarısının PTK olduğu 206 hastalık bir çalışmada, tüm PTK vakalarının % 77 si ile HBME-1 değişik oranlarda pozitiflik göstermiştir.

Abd-El Raouf ve ark. (10) yapmış olduğu bir çalışmada HBME-1'in PTKKV vakalarında boyanma oranı %94, PTKFV vakalarında %80, FTK vakalarında %80 olarak bulunmuştur. Benign lezyonların tamamında ise bu oran %22,7'dir.

De Matos ve ark. (99) yapmış olduğu 170 vakalık bir çalışmada HBME-1 tüm PTK vakalarının %94'ünü diffüz pozitif boyamaktadır. PTKKV ve PTKFV ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu oranlar %97 ve % 84 bulunmuştur. Aynı çalışmada FTK tanısı alan vakaların %63'ü pozitif boyanmıştır. Pozitif boyananların çoğu diffüz boyanma göstermektedir. FA'ların %55'i HBME-1 ile pozitif boyanmış olmakla birlikte boyananların çoğu fokal boyanma göstermektedir.

İto ve ark. (115) yapmış olduğu 428 vakalık bir çalışmada FTK'lu 138 vakanın 84'ü(%60'ı) HBME-1 ile pozitif boyanmıştır. Bunların büyük kısmı diffüz ve güçlü pozitifdir. FA'lu 155 vakanın ise 47'si (%30'u) pozitif boyanmıştır. Bunların büyük kısmı fokal ve zayıf pozitifdir. HBME-1'in FA/FTK ayırımında duyarlılığı %60, özgüllüğü %69 bulunmuştur. PTK'lu vakaların ise tamamı güçlü diffüz pozitifdir.

Choi ve ark. (116) yapmış olduğu 134 vakalık bir çalışmada HBME-1 ile PTK'lu vakaların %91'i diffüz, %6'sı fokal pozitiflik gösteriyordu. FTK'lu vakaların %97'si diffüz, %3'ü fokal pozitifti. Hurthle Hücreli Karsinom(HHK) tanısı alan vakaların ise %67'si fokal pozitif, %33'ü negatifti. Benign tümörlerin ise %11'i güçlü pozitif, %22'si fokal pozitif, %67'si negatifti.

Cheung ve ark. (117) yapmış olduğu 232 vakalık bir çalışmada HBME-1 ile PTKKV'lı vakaların %70'i, PTKFV'lı vakaların ise % 45'i pozitifti. FTK'lu vakaların % 50'si, HHK'ların %29'u pozitifti. FA tanılı 35 vakanın hiçbirisi pozitif boyanmadı.

Zhu ve ark. (118) yapmış olduğu 238 vakalık bir çalışmada HBME-1 ile PTK vakalarının %95'i, FTK vakalarının %81'i, FA vakalarının % 50' si pozitif boyanmıştır. Aynı alışmada PTKKV vakalarının %83'ü, PTKFV vakalarının %85'i, Onkositik, Tall-cell ve Diffüz Sklerozan Tip PTK'larının tamamı HBME-1 ile pozitif boyanmıştır.

Papotti ve ark. (119) yapmış olduğu, PTK'na ait karakteristik nükleer özelliklerin şüpheli olarak bulunduğu, kapsüllü olup kapsül invazyonu bulunmayan 'Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Differansiye Tümör(MPBİDT)' tanılı 13 vaka ile PTK'na ait karakteristik nükleer özelliklerin bulunmadığı, vasküler invazyonu bulunmayan, kapsüllü olup kapsül invazyonu şüpheli olan 'Malignite Potansiyeli Belirsiz Folliküler Tümör (MPBFT)' tanılı 8 vakadan oluşan bir çalışmada Galektin-3 ve HBME-1 ile boyanma açısından bu vakalar değerlendirilmiştir. Ayrıca kontrol grubu olarak 14 adet PTKFV ve 15 adet FA vakası aynı belirteçlerle çalışılmıştır. PTKFV vakalarının tamamı HBME-1 ile orta şiddette veya güçlü pozitif boyanmıştır. FA vakalarının ise yalnızca 1'i fokal zayıf pozitif, diğerleri negatif boyanmıştır. MPBİDT tanısı alan 13 vakanın 4'ü güçlü pozitif, 5'i zayıf fokal pozitif, 4'ü negatif boyanmıştır. MPBFT tanısı alan 8 vakanın 1'i orta şiddette pozitif, 4'ü fokal zayıf pozitif, 3'ü negatif boyanmıştır. Tüm vakalar tek tek değerlendirildiğinde Galektin-3 ile HBME-1'in boyanma paterninin her bir vakada genel olarak örtüştüğü görülmüştür. Bu alışmada H&E ile MPBİDT tanısı alan vakalar yeniden değerlendirildiğinde; HBME-1 ve Galektin-3 birlikte uygulandığında her ikisi de pozitiflik gösteren vakalarda PTKFV, her ikisi de negatiflik gösteren vakalarda FA tanısına yönelebilineceğı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada H&E ile MPBFT tanısı alan vakalara HBME-1 ile Galektin-3 birlikte uygulandığında negatiflik göstermesi durumunda FA tanısı tercih edilebileceğı belirtilmiştir.

Bizim alışmamızda HBME-1 ile PTKKV tanılı 36 olgunun 23'ü(%63,8) güçlü pozitif, 9'u(%25) zayıf pozitif, 4'ü(%11,2) negatif boyanmıştır. PTKFV tanılı 19 vakanın 11'i(%57,8) güçlü pozitif, 7'si(%36,8) zayıf pozitif, 1'i(%5,4) negatif boyanmıştır. PTKOV tanılı 8 olgunun 3'ü(%37,5) güçlü pozitif, 3'ü(%37,5) zayıf pozitif, 2'si(%25) negatif boyanmıştır.

HBME-1 ile PTK varyantları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0,383$).

Kapsül varlığı izlenen ve kapsül invazyonu gösteren PTK'ları ile HBME-1 arasındaki ilişki incelenmiştir. Kapsül varlığı gösteren PTKKV tanılı 11 olgunun 7'si(%63,6) güçlü pozitif, 1'i(%9,1) zayıf pozitif, 3'ü(%27,3) negatif boyanmıştır. Kapsül varlığı gösteren PTKFV tanılı 11 olgunun 6'sı(%54,5) güçlü pozitif, 4'ü(%36,3) zayıf pozitif, 1'i(%9,2) negatif boyanmıştır. Kapsül varlığı gösteren PTKOV tanılı 2 olgunun ise 1'i güçlü pozitif, 1'i negatif boyanmıştır.

Kapsül invazyonu gösteren PTKKV tanılı 8 olgunun 6'sı(%75) HBME-1 ile güçlü pozitif, 1'i zayıf pozitif(%12,5), 1'i(%12,5) negatif boyanmıştır. İnvaziv enkapsüle PTKFV kategorisindeki 4 olgunun 1'i(%25) HBME-1 ile güçlü pozitif, 2'si(%50) zayıf pozitif, 1'i(%25) negatif boyanmıştır. NİFT-P kategorisindeki 7 olgunun ise 4'ü(%57,1) güçlü pozitif, 2'si(%28,6) zayıf pozitif, 1'i(%14,3) negatif boyanmıştır.

Kapsül invazyonu gösteren PTKOV tanılı 1 olgu mevcut olup bu vaka HBME-1 ile güçlü pozitif boyanmıştır.

Kapsül varlığı gösteren PTK'larında kapsül invazyonu ve HBME-1 ile boyanma arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir($p=0,171$).

HBME-1 ile FA tanılı 28 olgunun 24'ü(%85,8) negatif, 2'si(%7,1) zayıf pozitif, 2'si (%7,1) güçlü pozitif boyanma göstermiştir. HBME-1 ile güçlü pozitif boyanan 2 olgu aynı zamanda Galektin-3 ile zayıf boyanma gösteren olgulardır. Bu 2 olgu CK-19 ile negatif boyanmıştır. FTK tanılı 8 olgunun tamamı HBME-1 ile negatif boyanmıştır. MPBFT tanılı 7 olgunun tamamı HBME-1 ile negatif boyanmıştır.

FA tanılı olguların %85,8 i HBME- ile negatif boyanırken, enkapsüle PTKFV olgularının %9,2'si negatif boyanmıştır. MPBİDT tanılı vakaların tamamı HBME-1 ile negatif boyanmıştır.

Dunderovic ve ark. (103) yapmış olduğu 201 vakalık bir çalışmada tüm PTK vakalarının %25'i, PTKFV vakalarının %38'i, FTK vakalarının % 73'ü, FA vakalarının %90'ı CD56 ile pozitif boyanmıştır. Tüm vakalar benign/malign diye

ayrıldığında benignlerin %92'si, malignlerin %42'si pozitifdir. Yine bu çalışmada PTKFV ile FA ayırımı açısından CD56 ile anlamlı fark bulunmuştur.

Ceyran ve ark. (17) yapmış olduğu 181 vakalık bir çalışmada PTK vakalarının %8'i, FA'ların da bulunduğu benign lezyonların % 91'i, MPBİDT tanılı hastaların %35'i CD56 ile pozitif boyanmıştır. Aynı çalışmada CD56 ile Galektin-3, CK19 ve HBME-1 karşılaştırılmış olup PTK'larının değerlendirilmesinde en duyarlı belirteç CD56, en özgül belirteç Galektin-3 bulunmuştur. CD56 ve Galektin-3 birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %96 ve 85 olarak bulunmuştur.

El Atti ve ark. (120) yapmış olduğu 96 vakalık bir çalışmada FA'ların %91'i, MPBFT tanılı hastaların tamamı CD56 ile diffüz güçlü pozitif boyanmıştır. Tüm PTK vakalarının %82'si, PTKKV vakalarının %84'ü, PTKFV vakalarının % 81'i negatif boyanmıştır. Pozitif boyananların ise tamamı fokal pozitiflik göstermektedir.

CD56 ile ilgili Mokhtari ve ark. (121) yapmış olduğu yarısı PTK, diğer yarısı folliküler lezyonlardan oluşan (FA, FK, HHA, HHK) 146 vakalık bir çalışmada PTK'u, folliküler lezyonlardan ayırmada duyarlılığı %96, özgüllüğü % 95 bulunmuştur.

Park ve ark. (122) yapmış olduğu 148 vakalık bir çalışmada; PTK'lu vakaların %1'i pozitif, %6'sı fokal zayıf pozitif, %93'ü negatif boyanmıştır. FTK'lu vakaların %70'i pozitif, %13'ü fokal zayıf pozitif, %4'ü negatif boyanmıştır. FA'lu vakaların %93'ü pozitif, %7'si negatif boyanmıştır. MTK'lu vakaların tamamı pozitifdir.

Nechifor-Boila ve ark. (18) yapmış olduğu 22'si MPBİDT tanılı, 7'si MPBFT tanılı toplam 29 vakalık bir çalışmada, aralarında CD56'nın da bulunduğu immünohistokimyasal belirteçler vakalara uygulanmıştır. HMBE-1 ile pozitif, CD56 ile negatif boyanma 'malignite' lehine; HMBE-1 ile negatif, CD56 ile pozitif boyanma 'benignite' lehine değerlendirilmiştir. MPBİDT tanılı vakalar yeniden değerlendirildiğinde 7'si malignite, 7'si benignite lehine yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda CD56 ile 'malign' tanılı 75 olgunun 46'sı(%61,3) negatif boyanırken, 'benign' tanılı 28 olgunun 25'i(%89,2) pozitif boyanmıştır.

Benign ve malign neoplazmları ayırmada CD56 ile boyama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p<0,001).

PTKKV tanılı 36 olgunun 26'sı(%72,2)negatif, 8'i(%22,2) zayıf pozitif, 2'si(%5,6) güçlü pozitif boyanmıştır. PTKFV tanılı 19 olgunun 12'si(%63,2) negatif, 4'ü(%21) zayıf pozitif, 3'ü(%15,8) güçlü pozitif boyanmıştır. PTKOV tanılı 8 olgunun 7'si(%87,5) negatif, 1'i(%12,5) güçlü pozitif boyanma göstermiştir.

CD56 ile boyamada PTK varyantları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0,625$).

PTK tanılı 63 olgunun 45'i(%71,4) CD56 ile negatif boyanırken; FTK tanılı 8 hastanın 1'i(%12,5), FA tanılı 28 olgunun 3'ü(%10,7) CD56 ile negatif boyanma göstermiştir. MTK tanılı 4 olgunun tamamı CD56 ile güçlü pozitiflik göstermektedir.

CD56 ile PTK ve FTK arasındaki ilişki anlamlı($p=0,012$), PTK ve FA arasındaki ilişki anlamlı olup($p=0,010$); FTK ve FA arasındaki ilişki anlamlı değildir($p=0,789$).

PTKKV tanılı 11 olguda tümör kapsülle çevrili olup, CD56 ile 8'i(%72,8) negatif, 3'ü(%27,2) pozitif boyanma göstermiştir. CD56 ile pozitif boyanan PTKKV tanılı 10 olgunun 3'ü(%30) kapsüllü, 7'si(%70) kapsülsüzdür.

PTKFV tanılı 11 vakada tümör kapsülle çevrili olup, CD56 ile 7'si(%63,6) negatif, 4'ü(36,4) pozitif boyanmıştır. CD56 ile pozitif boyanan PTKFV tanılı 7 olgunun 5'i kapsüllü(%71,4), 2'si kapsülsüzdür(%28,6).

Enkapsüle PTKFV tanılı tümörlerden invaziv enkapsüle PTKFV kategorisindeki 4 vakanın 3'ü(%75) negatif, 1'i(%25) zayıf pozitif boyanırken; NİFT-P kategorisindeki 7 vakanın 3'ü negatif(%42,9), 1'i(%14,2) zayıf pozitif, 3'ü(%42,9) güçlü pozitif boyanmıştır.

Kapsül invazyonu gösteren PTKKV tanılı 8 olgunun 1'i(%12,5) CD56 ile güçlü pozitif, 2'si(%25) zayıf pozitif, 5'i(%62,5) negatif boyanmıştır. Kapsül invazyonu gösteren PTKFV tanılı 4 olgunun 1'i(%25) zayıf pozitif, 3'ü(%75) negatif boyanmıştır. Kapsül invazyonu gösteren PTKOV tanılı 1 olgu mevcut olup CD56 ile negatif boyanmıştır.

CD56 ile boyamada; kapsülü bulunmayan PTK ile kapsülü bulunan ancak kapsül invazyonu bulunmayan PTK'ları arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır($p=0,256$). Ayrıca kapsülü bulunan ancak kapsül invazyonu bulunmayan PTK'ları ile kapsül invazyonu bulunan enkapsüle PTK'ları arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0,314$).

MPBFT tanılı 7 olgunun 6'sı(%85,7), MPBİDT tanılı 4 olgunun tamamı CD56 ile pozitif boyanmıştır. CD56 ile boyamada MPBFT ile FA arasındaki ilişki ve MPBFT ile FTK arasındaki ilişki anlamlı değildir($p=0,737$ ve $p=0,875$).

MPBİDT tanılı 4 olgunun tamamı CD56 ile pozitif boyanmıştır. CD56 ile boyamada MPBİDT ile FA arasındaki ilişki ve MPBİDT ile enkapsüle PTKFV arasındaki ilişki anlamlı değildir($p=0,302$ ve $p=0,166$).

PTK'lu ekstratiroidal yayılım gösteren vakalar ile ekstratiroidal yayılım göstermeyen vakalar karşılaştırıldığında; Galektin-3, CK-19, HBME-1 ve Caveolin-1 ile boyamada benzer özellikler izlenmiştir. CD56 ile boyamada ise ekstratiroidal yayılım göstermeyen vakaların %64,2'si negatifken, ekstratiroidal yayılım gösteren vakalarda bu oran %100'dür.

İto ve ark. (20) yapmış olduğu 161 vakalık bir çalışmada PTK tanılı vakaların %67'si Caveolin-1 ile pozitif boyanmıştır. Yalnızca 1cm'den küçük PTK'ları (Papiller Mikrokarsinomlar) dikkate alındığında bu oran % 100 bulunmuştur. FTK ve FA'larda ise hiçbir vaka pozitif boyanmamıştır. PTK'ların FA ve FTK'lardan ayırımında Caveolin-1 önemli bir immünohistokimyasal belirteçtir. PTK'un erken fazlarında daha yaygın ve güçlü eksprese edilirken, tümörün agresifliği arttıkça ekspresyonunu azalmaktadır.

İto ve ark. (105) yapmış olduğu 119 vakalık başka bir çalışmada vakaların tamamı FTK ve PTKFV tanılı vakalardan oluşmaktadır. Caveolin-1 ile FTK tanılı 67 vakanın 66'sı negatif, 1'i zayıf pozitif boyanmıştır. PTKFV tanılı 52 vakanın 19'u güçlü pozitif, 31'i zayıf pozitif, 2'si negatif boyanmıştır. Sonuç olarak PTKFV vakalarının %92'si pozitifken, FTK'ların %1'inde pozitif boyanma izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda 'benign' tanılı 28 olgunun tamamı Caveolin-1 ile negatif boyanma göstermiştir. Caveolin-1 ile 'malign' tanılı 75 olgunun 28'i(%37,3) güçlü pozitif, 16'sı(%21,3) zayıf pozitif, 31'i(%41,4) negatif boyanmıştır. C

Caveolin-1 ile boyamada tiroid neoplazileri yalnızca ‘benignite’ ve ‘malignite’ yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$).

Caveolin-1 ile PTKKV tanılı 36 olgunun 18’i (%50) güçlü pozitif, 10’u(%27,7) zayıf pozitif, 8’i(%22,3) negatif boyanmıştır. PTKFV tanılı 19 olgunun 4’ü(%21) güçlü pozitif, 5’i(%26,3) zayıf pozitif, 10’u(%52,7) negatif boyanmıştır. PTKOV tanılı 8 olgunun 5’i(%62,5) güçlü pozitif, 3’ü(37,5) negatif boyanmıştır.

Caveolin-1 ile boyamada PTK varyantları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p=0,032$).

Caveolin-1 ile boyamada dikkat çekici bir özellik çapı 1cm’den küçük PTK’larıyla(Papiller Mikrokarsinom) ilgili olmuştur. PTKKV tanılı 1cm’den büyük tümör çapına sahip 23 olgunun 4’ü(%17,3) güçlü pozitif, 11’i zayıf pozitif(%47,9), 8’i(%34,8) negatif boyanma gösterirken, 1cm’den küçük tümör çapına sahip 13 olgunun 6’sı(%46,1) güçlü pozitif, 7’si(%53,9) zayıf pozitif boyanmıştır.

FA tanılı 28 olgunun tamamı Caveolin-1 ile negatif boyanma gösterirken, FTK tanılı 8 olgunun 1’i(%12,5) güçlü pozitif, 1’i(%12,5) zayıf pozitif, 6’sı(%75) negatif boyanmıştır.

Caveolin-1 ile boyanma açısından FA ve FTK arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur($P=0,025$).

Kapsülle çevrili PTKKV tanılı 11 olgunun 2’si(%18,2) Caveolin-1 ile güçlü pozitif, 4’ü(%36,4) zayıf pozitif, 5’i(%45,4) negatif boyanmıştır.Kapsülle çevrili PTKFV tanılı 11 olgunun 3’ü(%27,2) Caveolin-1 ile güçlü pozitif, 6’sı(%54,5) zayıf pozitif, 2’si(%18,3) negatif boyanmıştır.

Kapsül invazyonu gösteren enkapsüle PTKKV tanılı 8 olgunun 3’ü(37,5) güçlü pozitif, 3’ü(%37,5) zayıf pozitif, 2’si(%25) negatif boyanmıştır. Kapsül invazyonu gösteren enkapsüle PTKFV tanılı 4 olgudan 1’i(%25) güçlü pozitif, 2’si(%50) zayıf pozitif, 1’i(%25) negatif boyanmıştır. NİFT-P kategorisindeki tümörlerden 1’i(%14,2) Caveolin-1 ile güçlü pozitif boyanmıştır.

İpek Çoban ve ark. (104) yapmış olduğu 340 vakalık bir çalışmada PTK tanısı alan hastaların neoplastik nükleus özellikleri gösteren follikül epitel hücre sayısı

Emerin ile birlikte değerlendirildiğinde, yalnızca H&E ile değerlendirilmeye göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Klasik tip PTK'lar; H&E ve Emerin ile ayrı ayrı boyanıp karşılaştırıldığında; H&E ile vakaların %43'ünde intranükleer psödoinklüzyonlar tespit edilmiş olup, Emerin ile boyandığında vakaların %71'inde intranükleer psödoinklüzyonlar tespit edilmiştir(%43/%71). Aynı oran groove yapılarını göstermede %100/%100, çelenk benzeri kıvrıntıları göstermede %67/%81, yıldızsı nükleus görüntüsünü göstermede %71/%85, kresent görünümünü göstermede %69/%87 olarak bulunmuştur. PTKFV'larda H&E ve Emerin ile ayrı ayrı boyanıp karşılaştırıldığında H&E ile vakaların %20'sinde intranükleer psödoinklüzyonlar tespit edilmiş olup, Emerin ile boyandığında vakaların % 56'sında intranükleer psödoinklüzyonlar tespit edilmiştir(%20/%56). Aynı oran groove yapılarını göstermede %100/%100, çelenk benzeri kıvrıntıları göstermede %76/%84, yıldızsı nükleus görüntüsünü göstermede %67/%77, kresent görünümünü göstermede %88/%86, nükleer ovalleşmeyi göstermede %68/%68 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda PTKKV tanılı 36 olgunun 19'unda(%52,7) intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKKV tanılı olgular birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 0,43 adet intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 0,93 olarak bulunmuştur. PTKFV tanılı 19 vakanın 4'ünde(%21) intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKFV tanılı olgular birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 0,16 adet intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 0,25 olarak bulunmuştur. PTKOV tanılı 8 olgunun 7'sinde(%87,5) intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKOV tanılı vakalar birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 0,52 adet intranükleer psödoinklüzyon yapıları gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 0,61 olarak bulunmuştur.

PTK'ların tüm varyantları karşılaştırıldığında intranükleer psödoinklüzyon gösteren tirositleri gösterme açısından Emerin ile boyamada boyanma skoru PTKKV'da en yüksektir.

Ayrıca en yüksek oranda intranükleer psödoinklüzyon gösteren tirositlere sahip vaka bulunan tip PTKOV'dır.

Bizim çalışmamızda PTKKV tanılı 36 olgunun tamamında groove yapısı gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKKV tanılı olgular birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 1,98 adet groove yapısı gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 3,02 olarak bulunmuştur. PTKFV tanılı 19 olgunun tamamında groove yapısı gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKFV tanılı vakalar birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 2,91 adet groove yapısı gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 3,02 olarak bulunmuştur. PTKOV tanılı 8 olgunun tamamında groove yapısı gösteren tirositler izlenmiştir. Tüm PTKOV tanılı vakalar birlikte değerlendirildiğinde H&E kesitlerinde 1 BBA'da ortalama 1,72 adet groove yapısı gösteren tirositler saptanırken; bu sayı Emerin ile boyanan kesitlerde 1 BBA'da ortalama 2,97 olarak bulunmuştur.

Emerin ile boyamada boyanma skoru PTKKV'da en yüksektir.

Bizim çalışmamızda Emerin ile boyamada çelenk benzeri oluşumlar, yıldızsı nükleus ve kresent oluşumu gibi nükleer şekil değişikliği gösteren tirositler incelenmiştir. PTKKV tanılı olgularda H&E kesitlerinde 1 BBA'da çelenk benzeri oluşum, yıldızsı nükleus ve kresent oluşumu gibi bariz nükleer şekil değişikliği gösteren tirosit sayısı 1 BBA'da ortalama 1,27'dir. Bu sayı Emerin ile boyalı kesitlerde 2,07 olarak bulunmuştur. PTKFV tanılı olgularda H&E kesitleriyle Emerin boyalı kesitleri karşılaştırıldığında bu sayılar sırasıyla 1,06/1,12 olarak bulunmuştur. PTKOV tanılı olgularda H&E kesitleriyle Emerin boyalı kesitleri karşılaştırıldığında ise bu sayılar sırasıyla 0,83/1,07 olarak bulunmuştur.

Nükleer şekil değişikliklerini göstermesi açısından Emerin ile boyamada PTK'larının varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0,359$).

PTK tanılı olgular dışında hiçbir olguda H&E ve Emerin boyalı kesitlerde intranükleer psödoinklüzyon gösteren tiroosit saptanmamıştır. FTK tanılı olgularda H&E kesitlerinde 1 BBA'da saptanan ortalama grove yapısı gösteren tiroosit sayısı 0,18'ken, bu sayı Emerin boyalı kesitlerde 0,42 olarak bulunmuştur. FA tanılı olgularda H&E kesitlerinde 1 BBA'da saptanan ortalama grove yapısı gösteren tiroosit sayısı 0,35'ken, bu sayı Emerin boyalı kesitlerde 0,48 olarak bulunmuştur. Dikkat çeken bir diğer nokta FTK tanılı 8 vakanın 6'sında(%75); FA tanılı 28 olgunun 15'inde(%53,5) groove yapısı gösteren tiroosit varlığı izlenmiş olmasıdır.



6. SONUÇ

2007-2017 yılları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen tiroid bezine ait PTKKV, PTKFV, PTKOV, FA, FTK, MTK, MPBİDT ve MPBFT tanılı 114 vaka yeniden incelendi.

Bu çalışmada herbir vakanın Galektin-3, CK-19, HBME-1, CD56 ve Caveolin-1 belirteçleri ile boyanma skorları, ekstrasitirodal yayılım ile boyanma skorları arasındaki ilişki, MPBFT tanılı vakalarda bu belirteçlerle yeniden değerlendirilerek FA veya FTK tanısı verilip verilemeyeceği, MPBİDT tanılı vakalarda bu belirteçlerle yeniden değerlendirilerek FA veya enkapsüle PTKFV tanısı verilip verilemeyeceği, bilateralite veya multifokalite ile lenfositik tiroidit varlığı arasındaki ilişki, lenfositik tiroidit ile PTK arasındaki ilişki, hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, tümör çapı ile immünohistokimyasal belirteçlerin ilişkisi, tümör kapsülü varlığının, kapsül varlığı durumunda kapsül invazyonunun immünohistokimyasal belirteçlerle olan ilişkisi, servikal lenf nodu varlığının tanıyla ve immünohistokimyasal belirteçlerle ilişkisi araştırıldı.

Emerin ile boyamada ise intranükleer psödoinklüzyon, groove yapıları, yıldızsı, çelenk benzeri veya kresent görünümü gibi nükleer özellikler değerlendirildi.

Çalışmamızda 114 olgunun 90'ı kadın, 24'ü erkektir (K/E= 3,7). Literatürle uyumlu olarak tiroid neoplazileri kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir.

PTK vakalarının görülme yaşı 49,8 ortalamasıyla literatürle uyumluydu. PTKKV olgularıyla karşılaştırıldığında; PTKFV ve PTKOV görülme yaşının daha ileri yaşlarda olduğu görülmüştür.

PTK'larında ortalama tümör çapı 1,4 cm'di. Yalnızca ekstrasitiroidal yayılım gösteren PTK vakalarında ise ortalama tümör çapı 2,4 cm'di. Bu tümör çapı arttıkça ekstrasitiroidal yayılımın arttığı bilgisini desteklemektedir.

Tümör görülme yaşı düştükçe tümör daha büyük çapta görülmektedir.

PTK tanılı olguların %26,9'unda lenfositik tiroidit eşlik etmektedir. Bu sonuç literatür bulgularıyla uyumludur.

Bizim çalışmamızda dikkat çeken bir başka husus bilateralite veya multifokalite gösteren PTK'larının %41,6'sında lenfosittik tiroidit eşlik etmesidir.

PTK, FTK ve MTK tanılı olgular birlikte değerlendirildiğinde lenfovasküler invazyon oranı literatürle uyumlu olarak %6,3 bulunmuştur.

FTK tanılı 8 olgunun 6'sında yalnızca kapsül invazyonu, 1'inde yalnızca damar invazyonu, 1'inde ise hem kapsül hem damar invazyonu izlenmiştir.

PTKfV'lı olgularda PTKKv ve PTKOV'lı olgulara oranla kapsül varlığı çok daha sık karşılaşılmıştır.

PTK'larında tümör kapsülü varlığı iyi prognoz, kapsül invazyonu kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda enkapsüle PTK'larında kapsül invazyonu ile ekstratiroidal yayılım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır($p=0,351$).

Ekstratiroidal yayılım gösteren PTK tanılı vakaların tamamı CD56 ile negatif boyanırken, ekstratiroidal yayılım göstermeyen vakalarda bu oran %64,2'dir.

Galektin-3, CK-19, HBME-1, CD56, Caveolin ve Emerin ile immünohistokimyasal boyamada benign ve malign neoplazmlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda Galektin-3'ün PTK tanılı olgulardaki duyarlılığı %90,4, özgüllüğü %67,5 olarak bulunmuştur.

Galektin-3 ile PTK varyantarı arasında en sık ve en güçlü boyanma PTKKv'lı olgularda görülmüştür.

Galektin-3 ile enkapsüle PTK tanılı olgularda kapsül invazyonu ile Galektin-3 boyanma skoru istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,156$).

PTK varyantarı arasında en sık ve en güçlü boyanma PTKKv'lı olgularda görülmüştür.

Çalışmamızda CK-19'un PTK tanılı olgulardaki duyarlılığı %95,2, özgüllüğü %70 olarak bulunmuştur.

CK-19 ile enkapsüle PTK tanılı olgularda kapsül invazyonu ile CK-19 boyanma skoru istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,212$).

HBME-1 ile PTK varyantları arasında en sık ve güçlü boyanma PTKKV'lı olgularda görülmüştür.

Çalışmamızda HBME-1'in PTK tanılı olgulardaki duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %77,5'tir.

Enkapsüle PTK'larında kapsül invazyonu ve HBME-1 ile boyama arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir($p=0,171$).

PTK tanılı olgular arasında Galektin-3, CK-19 ve HBME-1 ile boyamada her üç belirteç ile de en sık ve en güçlü pozitif boyanma PTKKV'lı vakalarda görülmüştür.

PTK tanılı olgular arasında Galektin-3, CK-19 ve HBME-1 ile boyamada her üç belirteçle de güçlü pozitif boyananların oranı %36,5; en az iki belirteçle güçlü pozitif boyananların oranı %77,7'dir. En az iki belirteçle pozitif boyananlar arasında en sık kombinasyon Galektin-3 ve CK-19 ile birlikteliktir.

FA tanılı hiçbir olgu Galektin-3 ve CK-19 ile güçlü pozitif boyanmazken, HBME-1 ile olguların % 7,1'i pozitif boyanmıştır.

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde CD56 ile boyamada 'benign' ve 'malign' tanılı vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır($p<0,001$).

Enkapsüle PTKFV tanılı olgularda CD56 ile boyanma, enkapsüle PTKKV tanılı olgulara göre daha fazladır.

NİFT-P kategorisindeki enkapsüle PTKFV tanılı olgular, invaziv enkapsüle PTKFV kategorisindeki tümörlere oranla daha yüksek oranda CD56 ile pozitif boyanma göstermiştir.

CD56 ile immünohistokimyasal boyamada PTK ve FTK arasındaki ilişki anlamlıdır($p=0,012$).

CD56 ile immünohistokimyasal boyamada PTK ve FA arasındaki ilişki anlamlıdır.(p=0,010),

CD56 ile immünohistokimyasal boyamada literatür bilgilerinin aksine FTK ve FA arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır(p=0,789).

Çalışmamızdaki belirteçlerden hiçbirisi FA ve FTK ayırımında yarar sağlamamıştır.

CD56 ile PTK tanılı vakaların negatif boyanması beklenirken; vakaların %9,5'i güçlü pozitifdir. Bu vakaların tamamı Galektin-3, CK-19 ve HMBE-1'den en az biriyle zayıf pozitif veya negatif boyanmıştır.

Caveolin-1 ile boyamada PTK varyantları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p=0,032)

Caveolin-1'in PTK'larını göstermede duyarlılığı %66,6, özgüllüğü %95'tir.

Caveolin-1 ile boyamada dikkat çekici bir özellik PTKKV tanılı 1cm'den büyük tümörlerde güçlü pozitiflik %17,3'ken, 1 cm'den küçük tümörlerde(Papiller Mikrokarsinom) güçlü pozitiflik %46,1'dir. PTKKV'lı vakalarda tümör çapı arttıkça Caveolin-1 ekspresyonunun azalma gösterdiği görülmüştür.

Galektin-3, CK-19 ve HBME-1 ile kombine halde zayıf ekspresyon veya negatiflik gösteren özellikle 1 cm'den küçük çaptaki PTK şüpheli olgularda Caveolin-1'in tanıya yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

PTK tanılı olguların %52,7'sinde literatür bilgileriyle uyumlu olarak intranükleer psödoinklüzyon gösteren tiroisitler izlenmiştir. PTK varyantları arasında ise %87,5 oranıyla en sık intranükleer psödoinklüzyon gösteren PTKOV tanılı olgulardır.

PTK tanılı olgularda H&E kesitleri ile Emerin boyalı kesitler karşılaştırıldığında intranükleer psödoinklüzyon, groove yapısı ve diğer nükleer özelliklerin görüldüğü vaka sayıları aynıdır. Ancak bu vakalarda H&E ile kıyaslandığında daha fazla sayıda intranükleer psödoinklüzyon, groove ve diğer nükleer özellikler gösteren tiroisitler dikkati çekmektedir.

Emerin ile boyamanın özellikle PTK'na ait şüpheli nükleer özelliklerin daha dikkatli değeriendirilmesi gereken durumlarda tanı kaymada kolaylık sağlayacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. **Nikiforov Y.** Thyroid tumors: classification and general considerations. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*, **2009**; 94-102.
2. **Baloch ZW, Livolsi VA.** Pathology of thyroid and parathyroid disease. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*, **2004**; 4: 558-619.
3. Rosai J, *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10 ed. 2011, Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
4. Tseung J, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 2005, LWW.
5. **Al-Sharakly DR, Younes SF.** Sensitivity and Specificity of Galectin-3 and Glypican-3 in Follicular-Patterned and Other Thyroid Neoplasms. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, **2016**; 10: EC06.
6. **Sumana B, ShaShidhar S, Shivarudrappa A.** Galectin-3 Immunohistochemical expression in thyroid neoplasms. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, **2015**; 9: EC07.
7. **Mateša-Anić D, Moslavac S, Mateša N, Čupić H, Kusić Z.** Intensity and distribution of immunohistochemical expression of galectin-3 in thyroid neoplasms. *Acta clinica Croatica*, **2012**; 51: 237-241.
8. **Liu Z, Li X, Shi L, Maimaiti Y, Chen T, Li Z, Wang S, Xiong Y, Guo H, He W.** Cytokeratin 19, thyroperoxidase, HBME-1 and galectin-3 in evaluation of aggressive behavior of papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Med*, **2014**; 7: 2304-2308.
9. **Chen Y-J, Zhao R-M, Zhao Q, Li B-Y, Ma Q-Y, Li X, Chen X.** Diagnostic significance of elevated expression of HBME-1 in papillary thyroid carcinoma. *Tumor Biology*, **2016**: 1-6.
10. **Abd-El Raouf SM, Ibrahim TR.** Immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 in the differential diagnosis of follicular-derived thyroid nodules. *Pathology-Research and Practice*, **2014**; 210: 971-978.
11. **Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J.** Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Modern Pathology*, **2005**; 18: 541-546.
12. **Ma H, Xu S, Yan J, Zhang C, Qin S, Wang X, Li N.** The value of tumor markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma alone and in combination. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists*, **2014**; 65: 202-209.
13. **Wu G, Wang J, Zhou Z, Li T, Tang F.** Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Improvement in the sensitivity or specificity? *J. Int. Med. Res.*, **2013**: 0300060513490617.
14. **Dunderović D, Lipkovski JM, Boričić I, Soldatović I, Božić V, Cvejić D, Tatić S.** Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagnostic pathology*, **2015**; 10: 1.
15. **El Demellawy D, Nasr A, Alowami S.** Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagnostic pathology*, **2008**; 3: 1.
16. **Radu TG, Mogoantă L, Busuioc CJ, Stănescu C, Grosu F.** Histological and immunohistochemical aspects of papillary thyroid cancer. *Romanian journal of morphology and embryology= Revue roumaine de morphologie et embryologie*, **2014**; 56: 789-795.
17. **Ceyran AB, Şenol S, Şimşek BÇ, Sağiroğlu J, Aydın A.** Role of cd56 and e-cadherin expression in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and

- suspected follicular-patterned lesions of the thyroid: the prognostic importance of e-cadherin. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, **2015**; 8: 3670.
18. **Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Cătană R, Borson-Chazot F, Berger N, Decaussin-Petrucci M.** Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and imunohistochemical analysis of 29 cases. *Pathology-Research and Practice*, **2015**; 211: 320-325.
 19. **Jankovic J, Paskas S, Marecko I, Bozic V, Cvejic D, Savin S.** Caveolin-1 expression in thyroid neoplasia spectrum: comparison of two commercial antibodies. *Disease markers*, **2012**; 33: 321-31.
 20. **Ito Y, Yoshida H, Nakano K, Kobayashi K, Yokozawa T, Hirai K, Matsuzuka F, Matsuura N, Kakudo K, Kuma K.** Caveolin-1 overexpression is an early event in the progression of papillary carcinoma of the thyroid. *Br. J. Cancer*, **2002**; 86: 912.
 21. **Jieying W, Kondo T, Yamane T, Nakazawa T, Oishi N, Kawasaki T, Mochizuki K, Dongfeng N, Katoh R.** Heterogeneous immunoreactivity of emerin, a nuclear envelope LEM-domain protein, in normal thyroid follicles. *Acta Histochemica et Cytochemica*, **2014**; 47: 289.
 22. **Asioli S, Maletta F, Pacchioni D, Lupo R, Bussolati G.** Cytological detection of papillary thyroid carcinomas by nuclear membrane decoration with emerin staining. *Virchows Archiv*, **2010**; 457: 43-51.
 23. Agur AM, Dalley AF, *Grant's atlas of anatomy*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins.
 24. **Arıncı K, Elhan A.** Anatomi ders kitabı. *Güneş kitapevi, Ankara*, **2001**.
 25. Kierszenbaum AL, Tres L, *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
 26. **Jameson J, Weetman A.** Endokrinoloji ve Metabolizma. *Harrison İç Hastalıları Prensipleri. Sağlıker Y, ed. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, **2004**: 2060-2084.
 27. Rosai J, *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
 28. **Tiwari V, Rani A, Diwan R, Verma R, Pankaj A.** AGENESIS OF ISTHMUS OF THYROID GLAND: EMBRYOLOGICAL BASIS—A CASE REPORT. *J. Anat*, **2015**; 23: 31-34.
 29. Hall JE, *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. 2015: Elsevier Health Sciences.
 30. Oppenheimer J, *Molecular basis of thyroid hormone action*. 2012: Elsevier.
 31. **Hazard JB.** The C cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *The American journal of pathology*, **1977**; 88: 213.
 32. **Erdem H, Kadioğlu N, Uzunlar AK, Yıldırım Ü, Oktay M, Şahiner C, Yılmaz S.** Tiroglossal kanal kisti zemininde gelişen tiroid papiller karsinomu; Nadir yerleşimli. *Abant Med J*, **2012**; 1: 86-8.
 33. **ALPAY HC, KAYGUSUZ İ, KARLIDAĞ T, KELEŞ E, YALÇIN Ş, DABAK H.** Tiroglossal Duktus Kist ve Fistülleri: 32 Vakalık Bir İnceleme. *Fırat Tıp Dergisi*, **2007**; 12: 287-289.
 34. **GÜVEN A, DEMİRBAĞ S, Erdal T, ÇALIŞKAN B, ATABEK C, SÜRER İ, ÖZTÜRK H.** Çocuklarda Doğumsal Baş Boyun Kitleleri: 10 Yıllık Deneyimimiz. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, **2009**; 3.
 35. **Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N.** Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev. Infect. Dis.*, **1983**; 5: 108-122.
 36. **AKPOLAT İ.** Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme. **2013**.
 37. **Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR.** Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer*, **1995**; 76: 2312-2318.

38. **Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP.** Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery*, **1999**; 126: 1070-1077.
39. **Ghossein RA, Rosai J, Heffess C.** Dysshormonogenetic goiter: a clinicopathologic study of 56 cases. *Endocr. Pathol.*, **1997**; 8: 283-292.
40. **Lee M, Chen G, Vlantis A, Tse G, Leung B, Van Hasselt C.** Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL. *The Cancer Journal*, **2005**; 11: 113-121.
41. **Takamura N, Orita M, Saenko V, Yamashita S, Nagataki S, Demidchik Y.** Radiation and risk of thyroid cancer: Fukushima and Chernobyl. *The Lancet Diabetes & endocrinology*, **2016**; 4: 647.
42. **Fridman M, Lam AKy, Krasko O.** Characteristics of young adults of Belarus with post-Chernobyl papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up of patients with early exposure to radiation at the 30th anniversary of the accident. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **2016**; 85: 971-978.
43. **Little MP, Kwon D, Zablotska LB, Brenner AV, Cahoon EK, Rozhko AV, Polyanskaya ON, Minenko VF, Golovanov I, Bouville A.** Impact of uncertainties in exposure assessment on thyroid cancer risk among persons in Belarus exposed as children or adolescents due to the Chernobyl accident. *PLoS One*, **2015**; 10: e0139826.
44. **Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice Jr JD.** Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat. Res.*, **1995**; 141: 259-277.
45. **Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E.** Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int. J. Cancer*, **2015**; 136: 2187-2195.
46. **Adamson LA, Fowler LJ, Clare-Salzler MJ, Hobbs JA.** Parvovirus B19 infection in Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma, and anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*, **2011**; 21: 411-417.
47. **Wang J, Zhang W, Liu H, Wang D, Li Y, Wang W, Wang L, He F, Wang Z, Yan Q.** Detection of human parvovirus B19 in papillary thyroid carcinoma. *Br. J. Cancer*, **2008**; 98: 611.
48. **Erdoğan MF, Atlı T, Ekinci C, Genç Y, Gökmen H, Erdoğan G.** Orta derecede iyot eksikliği olan bir bölgede yaşayan yaşlılardaki tiroid hastalıkları spektrumu ve prevalansı. *Turkish Journal of Geriatrics*, **2002**; 5: 49-53.
49. **Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, Takeuchi K, Yamaguchi T, Kameyama K, Kobayashi K, Kami M, Kubo A, Kunii Y.** Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24 553 patients with Hashimoto's disease. *Br. J. Haematol.*, **2011**; 153: 236-243.
50. **Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, Zhu Z, Ciampi R, Roh M, Shedden K.** Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene*, **2005**; 24: 6646.
51. **Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE.** Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma: an unusually high prevalence of ras mutations. *Am. J. Clin. Pathol.*, **2003**; 120: 71-77.
52. **Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, Loda M, Vella V, Giordano C, Trimarchi F.** BRAF (V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, **2008**; 15: 191-205.

53. **Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, Romei C, Miccoli P, Pinchera A, Basolo F.** BRAFV600E mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2008**; 93: 3943-3949.
54. **Nikiforov YE, Nikiforova MN.** Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, **2011**; 7: 569-580.
55. **Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, Clayman GL.** High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, **2009**; 15: 485-491.
56. **Castro P, Rebocho A, Soares R, Magalhaes J, Roque L, Trovisco V, Vieira de Castro I, Cardoso-de-Oliveira M, Fonseca E, Soares P.** PAX8-PPAR γ rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2006**; 91: 213-220.
57. **Özdemir S, Özdemir Ö.** Tiroid kanserinde moleküler etyolojik faktörler. **2013**.
58. **Owens M, Vaidya B, Ellard S.** RET genetic screening in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma: experience of the Exeter Molecular Genetics Laboratory. **2014**.
59. **Wells Jr SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M.** Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2013**; 98: 3149-3164.
60. **Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia M, Cama A, Olschwang S.** Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2000**; 85: 286-292.
61. **Neuhof N, Kaiser H, Kaserer K.** Latent carcinoma of the thyroid in Austria: a systematic autopsy study. *Endocr. Pathol.*, **2001**; 12: 23-31.
62. **Avetisyan I, Petrova G.** Latent thyroid pathology in residents of Kiev, Ukraine. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, **1996**; 15: 239-243.
63. **Chong P.** Thyroid carcinomas in Singapore autopsies. *Pathology*, **1994**; 26: 20-22.
64. **Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabrera R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C.** Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*, **1993**; 71: 4022-4029.
65. **Jankovic B, Le KT, Hershman JM.** Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2013**; 98: 474-482.
66. **Ito Y, Amino N, Yokozawa T, Ota H, Ohshita M, Murata N, Morita S, Kobayashi K, Miyauchi A.** Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid*, **2007**; 17: 1269-1276.
67. **Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer C, Braverman L, Pacini F, Wartofsky L, Haugen B, Sherman S, Cooper D, Braunstein G.** A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2003**; 88: 1433-1441.
68. **Cibas ES, Ali SZ.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.*, **2009**; 132: 658-665.

69. **Ahuja A, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C.** Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin. Radiol.*, **1995**; 50: 229-231.
70. **Livolsi VA.** Papillary neoplasms of the thyroid: pathologic and prognostic features. *Am. J. Clin. Pathol.*, **1992**; 97: 426-434.
71. **DİZBAY SAK S.** Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor. *Turkish Journal of Pathology*, **2015**; 31.
72. **Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH.** Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*, **2003**; 98: 31-40.
73. **Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA.** The history of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2016**; 102: 15-22.
74. **Scharpf J, Kamani D, Sadow PM, Randolph GW.** The follicular variant of papillary thyroid cancer and noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Curr. Opin. Oncol.*, **2017**; 29: 20-24.
75. **Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A.** Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*, **2003**; 97: 1181-1185.
76. **Armstrong MJ, Yang H, Yip L, Otori NP, McCoy KL, Stang MT, Hodak SP, Nikiforova MN, Carty SE, Nikiforov YE.** PAX8/PPAR γ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. *Thyroid*, **2014**; 24: 1369-1374.
77. **Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta JA.** Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, **2013**; 23: 1256-1262.
78. **Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T, Mori I, Taniguchi E, Kakudo K.** Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. *Cancer Sci.*, **2011**; 102: 288-294.
79. **Al-Brahim N, Asa SL.** Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **2006**; 130: 1057-1062.
80. **Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS.** Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type. *Cancer*, **1998**; 82: 740-753.
81. **Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, Ruíz-Ponte C, Soares P, Sobrinho-Simões M.** Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am. J. Clin. Pathol.*, **2009**; 131: 134-142.
82. **Koo JS, Hong S, Park CS.** Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid*, **2009**; 19: 1225-1231.
83. **Lee KH, Chung JH, Yoon JH, Min KW, Choi C, Lee JS.** Thyroid Papillary Carcinoma with Exuberant Nodular Fasciitis-like Stroma. *Korean J. Pathol.*, **2006**; 40: 76-9.
84. **Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, Frommelt RA, Adair CF, Heffess CS.** A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer*, **2001**; 91: 505-524.
85. **Sobrinho-Simoes M, Eloy C, Magalhaes J, Lobo C, Amaro T.** Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, **2011**; 24: S10.
86. **Shi JL, Zhou JQ, Li JP.** Renal clear cell carcinoma with thyroid and parotid metastases: A case report. *Oncol. Lett.*, **2015**; 10: 2617-2619.
87. **Pacini F, Castagna M, Cipri C, Schlumberger M.** Medullary thyroid carcinoma. *Clin. Oncol.*, **2010**; 22: 475-485.

88. **Allen SM, Bodenner D, Suen JY, Richter GT.** Diagnostic and surgical dilemmas in hereditary medullary thyroid carcinoma. *The Laryngoscope*, **2009**; 119: 1303-1311.
89. **Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS.** American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*, **2012**; 22: 1104-1139.
90. **García-Rostán G, Costa AM, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernandez R, Hermsem MJ, Herrero A, Fusco A, Cameselle-Teijeiro J, Santoro M.** Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res.*, **2005**; 65: 10199-10207.
91. **Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG.** Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns. *Cancer*, **2004**; 100: 950-957.
92. **Wenig BM, Adair CF, Heffess CS.** Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor. *Hum. Pathol.*, **1995**; 26: 1099-1108.
93. **Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA.** Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: a report of nine cases. *Modern Pathology*, **2000**; 13: 802.
94. **Tunio MA, Al Asiri M, Fagih M, Akasha R.** Primary squamous cell carcinoma of thyroid: a case report and review of literature. *Head Neck Oncol.*, **2012**; 4: 8.
95. **Makay O, Kaya T, Ertan Y, Icoz G, Akyildiz M, Yilmaz M, Tuncyurek M, Yetkin E.** Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: report of three cases. *Endocr. J.*, **2008**; 55: 359-364.
96. **Jahangir S, Mushtaq S, Loya A.** MIXED MEDULLARY AND PAPILLARY CARCINOMA OF THYROID, A RARE BUT DISTINCT CLINICAL ENTITY. *Journal of Cancer & Allied Specialties*, **2015**; 1.
97. **Patil VR, Patel K, Muzumdar G.** Carcinoma showing thymus like differentiation (CASTLE)-A rare thyroid neoplasm. *Thyroid Research and Practice*, **2016**; 13: 71.
98. **Su L, Beals T, Bernacki EG, Giordano TJ.** Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, **1997**; 10: 510-514.
99. **De Matos P, Ferreira A, de Oliveira Facuri F, Assumpcao L, Metze K, Ward L.** Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology*, **2005**; 47: 391-401.
100. **Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park DJ, Jang H-C, Park SH, Cho BY, Park SY.** Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27kip1 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *J. Korean Med. Sci.*, **2007**; 22: 621-628.
101. **Bose D, Das RN, Chatterjee U, Banerjee U.** Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, **2012**; 33: 107.
102. **Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen Y-T.** Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, **2006**; 126: 700-708.
103. **Dundërović D, Lipkovski JM, Borić I, Soldatović I, Božić V, Cvejić D, Tatić S.** Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular

- cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagnostic pathology*, **2015**; 10: 196.
104. **Coban I, Cakir A, Unal TDK, Bassullu N, Karpuz V, Dogusoy GB, Alper M.** Emerin expression in well differentiated epithelial lesions of thyroid: implications in papillary thyroid carcinoma diagnosis and predicting malignant behavior. *Pathology & Oncology Research*, **2015**; 21: 357-366.
 105. **Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Nakamura Y, Kakudo K.** Caveolin-1 and 14-3-3 sigma expression in follicular variant of thyroid papillary carcinoma. *Pathology-Research and Practice*, **2005**; 201: 545-549.
 106. **Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H.** The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*, **2005**; 103: 2269-2273.
 107. **Qu N, Zhang L, Ji Q-h, Zhu Y-x, Wang Z-y, Shen Q, Wang Y, Li D-s.** Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer*, **2014**; 14: 914.
 108. **Falvo L, Catania A, D'andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E.** Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann. Surg.*, **2005**; 241: 640.
 109. **de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, de Lima Farah M, Del Giglio A, da Silva Pinhal MA.** Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *Diagnostic pathology*, **2012**; 7: 97.
 110. **Weber KB, Shroyer KR, Heinz DE, Nawaz S, Said MS, Haugen BR.** The use of a combination of galectin-3 and thyroid peroxidase for the diagnosis and prognosis of thyroid cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, **2004**; 122: 524-531.
 111. **Nechifor-Boila A, Catana R, Loghin A, Radu TG, Borda A.** Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, **2014**; 55: 49-56.
 112. **Miettinen M, Kovatich AJ, Kärkkäinen P.** Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. *Virchows Archiv*, **1997**; 431: 407-413.
 113. **Mataraci EA, Özgüven BY, Kabukcuoglu F.** Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions. *Pol. J. Pathol.*, **2012**; 63: 58-64.
 114. **Chen Y-J, Zhao R-M, Zhao Q, Li B-Y, Ma Q-Y, Li X, Chen X.** Diagnostic significance of elevated expression of HBME-1 in papillary thyroid carcinoma. *Tumor Biology*, **2016**; 37: 8715-8720.
 115. **Ito Y, YOSHIDA H, TOMODA C, MIYA A, KOBAYASHI K, MATSUZUKA F, KAKUDO K, KUMA K, MIYAUCHI A.** HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res.*, **2005**; 25: 179-182.
 116. **Choi Y-L, Kim MK, Suh J-W, Han J, Kim JH, Yang JH, Nam SJ.** Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. *J. Korean Med. Sci.*, **2005**; 20: 853-859.
 117. **Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL.** Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, **2001**; 14: 338.
 118. **Zhu X, Sun T, Lu H, Zhou X, Lu Y, Cai X, Zhu X.** Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, **2010**; 63: 786-789.

119. **Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J.** Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Modern Pathology*, **2005**; 18: 541.
120. **El Atti RMA, Shash LS.** Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *J. Egypt Natl. Canc. Inst.*, **2012**; 24: 175-184.
121. **Mokhtari M, Eftekhari M, Tahririan R.** Absent CD56 expression in papillary thyroid carcinoma: A finding of potential diagnostic value in problematic cases of thyroid pathology. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, **2013**; 18: 1046.
122. **Park WY, Jeong SM, Lee JH, Kang HJ, Sin DH, Choi KU, Park DY, Huh GY, Sol MY, Lee CH.** Diagnostic value of decreased expression of CD56 protein in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Basic Appl. Pathol.*, **2009**; 2: 63-68.

