

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA
TROP-2 VE MİDKİNE EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE
HBME-1, GALEKTİN-3 VE SİTOKERATİN 19 İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. AFŞIN RAHMAN MÜRTEZAOĞLU

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. HASAN GÜÇER

RİZE-2016

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA
TROP-2 VE MİDKİNE EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE
HBME-1, GALEKTİN-3 VE SİTOKERATİN 19 İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. AFŞIN RAHMAN MÜRTEZAOĞLU

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. HASAN GÜÇER

RİZE-2016

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecimde tecrübelerinden yararlanma şansına eriştiğim, tüm bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Hasan GÜÇER'e,

Uzmanlık eğitimimde yönlendirici olan, patolojinin temel inceliklerini gösteren, deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Dr. Recep BEDİR ve Dr. İbrahim ŞEHİTOĞLU' na,

Kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum şu anda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde görev yapan hocam Dr. Pelin BAĞCI' ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanımız Dr. Cüneyt YURDAKUL ve asistan arkadaşım Dr. Rukiye YILMAZ' a,

Tezimin istatistiği için yardımını esirgemeyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde görev yapan Dr. Gamze ÇAN ve Dr. Bekir BULUT' a,

Tezimin laboratuvar aşamasında desteklerini esirgemeyen başta Büşra DEMİRCAN ve Emel Handan ÖZYILDIZ olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm patoloji personeline,

Hayatımın her aşamasında yoğun çalışma tempolarına rağmen sevgisini ve desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Afşın Rahman MÜRTEZAOĞLU

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

‘Papiller tiroid karsinomunda TROP-2 ve midkine ekspresyonunun araştırılması ve HBME-1, galektin-3 ve sitokeratin 19 ile karşılaştırılması’ başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Afşın Rahman MÜRTEZAOĞLU

ÖZET

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMUNDA TROP-2 VE MİDKİNE EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE HBME-1, GALEKTİN-3 VE SİTOKERATİN 19 İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Afşın Rahman MÜRTEZAOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hasan GÜÇER

Benign ve malign tiroid lezyonlarının çoğunun ayırımı histomorfolojik değerlendirme ile mümkündür. Ayırım yapılamadığında başta immunohistokimyasal tetkikler olmak üzere yardımcı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Bu çalışmada TROP-2 ve midkine immunohistokimyasal belirleyicilerinin benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımındaki değerini, HBME-1, CK19 ve galektin-3 ile karşılaştırdık.

Arşivimizden 20 adet normal tiroid, 23 adet folliküler nodüler hastalık, 17 adet folliküler adenom, 20 adet folliküler varyant papiller karsinom ve 22 adet klasik varyant papiller karsinom olmak üzere 102 adet olgu seçtik. Her bir olgu için dermatolojik punch biyopsi aleti ile 2 adet kor aldık. Tissue microarray yöntemi ile hazırladığımız alıcı parafin bloklara immunohistokimyasal olarak HBME-1, CK19, galektin-3, TROP-2 ve midkine uyguladık.

Klasik varyant papiller karsinom olgularının %100, %95.5, %100, %90.9, %9.1'i sırasıyla HBME-1, CK19, galektin-3, TROP-2 ve midkine ile pozitif. Folliküler varyant papiller karsinom olgularının ise %45, %70, %35, %5'i sırasıyla HBME-1, CK19, galektin-3 ve TROP-2 ile immunreaktif. Midkine ile folliküler varyant papiller karsinom olgularında boyanma izlemedik (0/20). CK19, normal tiroid, folliküler nodüler hastalık ve folliküler adenom olgularında sırasıyla %100, %43.5, %35.3 oranında pozitifken diğer belirleyiciler negatifti. Çalışmayı oluşturan benign ve malign lezyonların ayırımında, midkine dışında, HBME-1, CK19, galektin-3 ve TROP-2 istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Folliküler varyant papiller karsinomlu

olguların folliküler nodüler hastalık ve folliküler adenomdan ayırımında HBME-1 ve galektin-3 istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Sonuç olarak, bu çalışmada, midkine hariç, tüm immunohistokimyasal belirleyicilerin benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında kullanışlı olduğunu saptadık. Folliküler varyant papiller karsinomlu olguların, folliküler nodüler hastalık ve folliküler adenom olgularından ayırımında, CK19, TROP-2 ve midkine'in tanısal yararı yoktur. Maligniteyi belirlemede HBME-1 en yüksek tanısal doğruluğa sahipken CK19 en sensitif belirleyicidir. Belirleyiciler birlikte kullanıldığında sensitivite ve tanısal doğruluklarında azalma görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, ayırıcı tanı, immunohistokimya, TROP-2, midkine

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TROP-2, MIDKINE EXPRESSION IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND COMPARISON WITH HBME-1, GALECTIN-3 AND CYTOKERATIN 19

Dr. Afşın Rahman MÜRTEZAOĞLU

Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine

Department of Pathology

Thesis

Supervisor: Asist. Prof. Dr. Hasan GÜÇER

The distinction between most of benign and malignant thyroid lesions is made with histomorphological evaluation. Ancillary diagnostic procedures, especially immunohistochemical tests are required when it is impossible to make a distinction. In the present study, we compared the value of TROP-2 and midkine immunohistochemical markers in the distinction between benign and malignant thyroid lesions with HBME-1, CK19 and galectin-3.

We selected a total of 102 cases from our archive including 20 normal thyroid, 23 follicular nodular diseases, 17 follicular adenomas, 20 follicular variant papillary carcinomas and 22 classic variant papillary carcinomas. For each case, we extracted two cores of tissue samples from donor blocks by dermatologic punch biopsy instrument. We applied HBME-1, CK19, galectin-3, TROP-2 and midkine to the recipient blocks were prepared by using tissue microarray technique.

HBME-1, CK19, galectin-3, TROP-2 and midkine were positive in %100, %95.5, %100, %90.9, %9.1 of classic variant papillary carcinoma cases, respectively. HBME-1, CK19, galectin-3 and TROP-2 were immunoreactive in %45, %70, %35, %5 of follicular variant papillary carcinoma cases, respectively. We did not determine a positive staining with midkine in cases of follicular variant papillary carcinoma (0/20). CK19 was positive in %100, %43.5, %35.3 of normal thyroid, follicular nodular disease and follicular adenoma, respectively while others were negative. HBME-1, CK19, galectin-3 and TROP-2, except midkine, were statistically significant in the distinction

between benign and malignant thyroid lesions ($p < 0.001$). HBME-1 and galectin-3 were statistically significant in the distinction between cases of follicular variant papillary carcinoma and follicular nodular disease / follicular adenoma ($p < 0.001$).

In this study, we determined that all immunohistochemical markers, except midkine, are useful for the distinction between benign and malignant thyroid lesions. CK19, TROP-2 and midkine do not have any diagnostic benefits for the distinction between cases of follicular variant papillary carcinoma and follicular nodular disease / follicular adenoma. CK19 is the most sensitive marker whereas HBME-1 has the highest diagnostic accuracy in the determination of malignancy. When the markers are used in combination, it is seen that their sensitiveness and diagnostic accuracy decrease.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, differential diagnosis, immunohistochemistry, TROP-2, midkine

KISALTMALAR DİZİNİ

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

H&E: Hematoksilen&Eozin

PAS: Periodic acid schiff

NSE: Nöron spesifik enolaz

CEA: Karsinoembriyonik antijen

HMWCK: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin

LMWCK: Düşük molekül ağırlıklı sitokeratin

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin-Tiroksin

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diyyodotirozin

TBG: Tiroksin bağlayan globülin

TRH: Tirotropin serbestleştirici hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon-Tirotropin

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör-1

TTF-2: Tiroid transkripsiyon faktör-2

PAX-8: Paired box gene 8

HHEX: Hematopoietically expressed homeobox

PTH: Paratiroid hormon

FAP: Ailesel adenomatöz polipozis

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

TNM: Tümör, nod, metastaz

BBA: Büyük büyütme alanı

BRAF: Serine/threonine protein kinaz B-Raf

TPO: Tiroperoksidaz

HBME-1: Hector Battifora Mesothelial Epitope 1

CK19: Sitokeratin 19

CITED-1: CBP/p300 Interacting Transactivators with glutamic acid [E] and aspartic acid [D]-rich C-terminal domain

NIFTP: Papiller karsinom benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tiroid neoplazmı

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

AGES: Age, Grade, Extent, Size

AMES: Age, Distant metastasis, Extent, Size

MACIS: Distant metastasis, Age, Completeness of Resection, Local invasion, Size

NT: Normal tiroid

FNH: Folliküler nodüler hastalık

FA: Folliküler adenom

FVPTK: Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu

KVPTK: Klasik varyant papiller tiroid karsinomu

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

DA: Tanısal doğruluk

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Tiroid karsinomunun TNM sınıflaması

Tablo 2: Papiller tiroid karsinomunda evreleme

Tablo 3: NIFTP tanı kriterleri

Tablo 4: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma şiddetine göre boyanma şiddeti skorları

Tablo 5: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma yüzdesine göre boyanma yaygınlığı skorları

Tablo 6: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığı skoruna göre total skorlarının hesaplanması

Tablo 7: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 8: Olguların yaşa göre dağılımı

Tablo 9: Olguların tümör çapı ortalama değerleri

Tablo 10: Malign olguların histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11: İmmunohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki ekspresyonu

Tablo 12: İmmunohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki total skor ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 13: Olgu grupları ile immunohistokimyasal belirleyicilerin total skor ortalamaları arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri

Tablo 14: Benign lezyonların (FNH+FA) malign lezyonlara (FVPTK+KVPTK) karşı her bir immunohistokimyasal belirleyici ve kombinasyonları için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve tanısal doğruluğu (DA)

Tablo 15: Benign lezyonların (FNH+FA) FVPTK'larına karşı her bir immunohistokimyasal belirleyici için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve tanısal doğruluğu (DA)

Tablo 16: Histopatolojik parametrelerle immunohistokimyasal belirleyicilerin total skor ortalamalarının ilişkisi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	II
ÖZET	III-IV
ABSTRACT	V-VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII-VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
İÇİNDEKİLER	X
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2-44
3.MATERYAL VE METOD	45-47
4.BULGULAR	48-56
5.TARTIŞMA	57-67
6.SONUÇLAR	68
RESİMLER	69-83
KAYNAKLAR	84-92

1.GİRİŞ

Tiroid bezi embriyolojik olarak ilk gelişen, yüzeysel yerleşimli ve en büyük endokrin bezdir (1). Tiroid bezinde nodül oluşumu oldukça sık olup palpabl nodüller genel popülasyonun yaklaşık %20' sinde mevcuttur. Nodüllerin saptanma sıklığı ultrasonografi (USG) yardımıyla %70' lere kadar çıkar (2).

Nodüller benign ya da malign özellikte olabilirler. En yaygın rastlanan benign nodüller hiperplastik nodüllerdir (3). Malign nodüllerin en sık görülen sebebi ise folliküler epitel hücrelerinden köken alan papiller karsinomlardır.

Tiroid karsinomları, endokrin maligniteler içerisinde en yaygın görüldür. Popülasyonun yaklaşık olarak %1.5' unda görülür. %95' den fazlası follikül epitel hücrelerinden köken alır (4). Bütün tiroid kanserlerinin %85-90' ını ise papiller karsinomlar oluşturur (5, 6).

Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı kesitlerin incelenmesi, benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında ve malign tiroid nodüllerinin biyolojik davranışının belirlenmesinde hala altın standarttır. Ne yazık ki, her tiroid nodülünde konvansiyonel teknikler kullanılarak sonuca ulaşmak mümkün olmayabilir. Ayırımın güç olduğu olgularda, deneyimli endokrin patologlar arasında bile tanısal karmaşanın olduğu bilinmektedir (7). Rutin patoloji pratiğinde, tanısal farklılıkları azaltmak ve maligniteyi belirlemek için çeşitli immunohistokimyasal ve moleküler belirleyicilerin yardımına başvurulmuştur. Malignitenin saptanmasında en çok kullanılan ve universal belirleyiciler olarak kabul edilen Hector Battifora Mesothelial Epitope 1 (HBME-1), galektin-3 ve sitokeratin 19 (CK19)'un tanısal yararı hakkında çok sayıda araştırma mevcuttur (8-17). Tiroidin follikül epitel kökenli lezyonlarının ayırımında TROP-2 ve midkine'in etkinliğini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (18-22).

Bu çalışmada, TROP-2 ve midkine immunohistokimyasal belirleyicilerinin papiller tiroid karsinomunun ayırıcı tanısındaki değerini HBME-1, galektin-3 ve CK19'unkiler ile karşılaştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

EMBRYOLOJİ

Tiroid bezi, farinks, akciğer ve üst sindirim sisteminin de köken aldığı ön barsaktan gelişir (4). Embriyolojik olarak ilk gelişen endokrin bezdir. Tiroid ilk olarak bir medial ve iki lateral taslak şeklinde görülür (1). Folliküler hücreler medial tiroid taslağından köken alırken C hücreleri lateral taslaktan gelişir. Medial taslak ilk olarak 3. haftada ön barsağın kranial kısmının endodermal epitelinin kalınlaşmasıyla ortaya çıkar. 4. haftanın ortasında orta hatta, duktus benzeri yapı halinde aşağıya doğru büyüme gösterir. Bu yapı tiroglossal duktus olarak bilinir (4). Tiroglossal duktus ikinci brankial arkten gelişen hyoid kemiğin anteriorunda yer alır ve suprahyoid ve infrahyoid kısımlarına ayrılır (23). Tirositler 5. haftada proliferere olmaya başlar ve tiroid bezinde bilobasyon görülür. 6. haftada isthmus belirir. 7. haftada ise erişkindeki yerleşim yeri olan trakeanın önündeki son lokalizasyonunu alır. 6. ve 8. hafta arasında tiroglossal duktus kaybolmaya başlar (4). Tiroglossal duktus popülasyonun yaklaşık olarak %40'ında isthmustan yukarı doğru uzanım gösteren piramidal lob olarak kalır (1). Medial taslağın hatalı göçü ya da tiroglossal duktusun atrofiye uğramaması sonucu ektopik tiroid dokusu, tiroglossal duktus kisti ve servikal fistüller oluşabilir (1). Ektopik tiroid dokusu %90 oranında dil kökünde (lingual tiroid) bulunur. Diğer ektopik lokalizasyonlar infrahyoid, submandibular, prelaringeal, perikardial, parafaringeal bölgeler ile mediasten, özofagus ve diaframdır (24).

Başlangıçta solid olan tiroid taslağı, gestasyonun 9. haftasıyla birlikte follikül hücre kordları ve plakları oluşturmaya başlar. 10. haftada küçük folliküller oluşur (1). Kolloid ilk olarak 10. ve 12. hafta arasında görülür. Tiroid hormonu 11. ve 12. hafta ile birlikte fetal serumda tespit edilebilir (4). 14. haftayla birlikte lümeninde tiroglobulin pozitif kolloid içeren iyi gelişmiş folliküller görülür. Bu süreç tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), tiroid transkripsiyon faktör-2 (TTF-2), Paired box gene 8 (PAX-8) ve hematopoietically expressed homeobox (HEX) gibi transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir (23). TTF-1, NKX2-1 olarak da bilinir ve kromozom 14q13'de lokalizedir. Tirosit öncüllerinin ve C hücrelerinin hayatta kalması için gereklidir. TTF-2 ise FOXE-1 olarak bilinir. Kromozom 9q22'de yerleşimlidir ve medial taslağın göçünde önemli role sahiptir. PAX-8 kromozom 2q12'de yer alır. TTF-1 ile sinerjistik etkiye

sahip olup medial taslağın idamesi ve follükülerin gelişimi için önemlidir. HHEX kromozom 10q23'de lokalizedir. Fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte TTF-1, TTF-2 ve PAX-8 ekspresyonlarının devamını sağlamada rolü olduğu düşünülmektedir (4).

İki lateral taslak, IV. ve V. brankial poştan köken alan ultimobrankial cisimden gelişir. Ultimobrankial cisim boynun her iki tarafına göç eder ve 8.-9. gestasyon haftasında medial tiroid taslağıyla birleşir ve lateral lobların gelişimini sağlar (1). Füzyon tipik olarak lateral lobların orta kesiminde ya da 1/3 üst kısmında gerçekleşir (4). Ultimobrankial cisim, füzyon sonrası santral ve periferel komponent olmak üzere ikiye ayrılır. Santral komponent kalıntıları solid hücre kalıntısı olarak isimlendirilirken, periferel komponent C hücre gruplarından oluşur (1).

C hücreleri nöral krestten köken alırlar. IV. faringeal poşun ventral parçacıkları nöral krest parçalarıyla birleşerek ultimobrankial cismi oluşturur ve ultimobrankial cisim de kalsitonin salgılayan parafollüküler C hücrelerine farklılaşır (1).

Tiroid bezinin ağırlığı 10. ve 20. hafta arasında 5 mg'dan 500 mg'a kadar çıkar. 2. trimestırda 700-800 mg'a, 40. haftanın sonunda ise 1-4 g'a ulaşır. Follüküler hücre boyutları 12-13 µm arasındadır. Başlangıçta alan başına düşen follükül sayısı artış gösterirken, daha sonra azalır. Kolloid içeriği ve follükül boyutlarında artış görülür. Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksi 10. ve 20. hafta arasında %12-%16 iken doğumla birlikte %0.5'e düşer (4). Doğumdan sonra tiroidin bezinin büyüme hızı gövde büyüme hızı ile orantılıdır. Tiroid bezi erişkindeki ağırlığına 15 yaş civarında ulaşır (1).

ANATOMİ

Tiroid bezi servikal 5- torakal 1 vertebralarda düzeyinde trakea anterioruna gevşek bağ dokusuyla tutunmuş olarak boyun orta hatta yerleşim göstermektedir. İki lateral lob ve onları birbirine bağlayan isthmustan oluşur (25). Anterior ve lateral yüzleri konveks görünümündedir (4). Lateral loblar larinks ve trakeanın ventral ve lateral kısımlarını çevreler, tiroid kartilajın alt yarısını, ikinci, üçüncü ve dördüncü trakeal halkaları kaplar. Her bir lateral lob 2-2.5 cm eninde, 5-6 cm uzunluğunda, 2 cm derinliğindedir. Bir lob diğerine göre daha büyük olabilir (1). İsthmus yaklaşık 1 cm genişlik, 1 cm yüksekliktedir. İsthmus lokalizasyonu değişkendir ancak genellikle ikinci ve üçüncü trakeal halka civarındadır (4). Tiroglossal duktusun inferior kısmının kalıntısı olan piramidal lob, populasyonun %40'ında bulunabilir. İsthmustan dar bir çıkıntı olarak tiroid kartilajın yüzeyinde hyoid kemiğe doğru uzanım gösterir (1). Genellikle isthmusun sol tarafına yakın yerleşimlidir, bazen doğrudan sol loba bağlıdır (4).

Tiroid bezi, erişkin erkeklerde ortalama 18 g, kadınlarda 15 g'dır (4). Glandın ağırlığı, cinsiyet, yaş, kilo, hormonal durum, glandın fonksiyonel durumu ve iyot alımına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Menstruel siklusun sekretuar fazında gland ağırlığının arttığı bilinmektedir (1).

Lobların medial yüzleri tiroid kartilaja ve trakeanın üst kısmına bitişiktir. Superomedial bölümleri inferior faringeal konstriktör kas ve krikotiroid kasın posterior kısmı ile komşudur. Kommon karotid arter, internal juguler ven ve vagus siniri, lobların posterolateral kısmına komşu olarak karotid kılıfı içerisinde seyreder. Rekürren laringeal sinir, lateral lobların posteromedial kısmında trakeoözafageal yarıқта lokalizedir. Eksternal laringeal sinirin superior dalı, lateral lobların üst polunun hemen posteriorundaki krikotiroid kas ile komşudur. Tiroidin hemen önünde sternotiroid kas yer alır. Bu kasın önünde ise tirohyoid, sternohyoid, omohyoid kasının superior kısmı ve sternokleidomastoid kasının anterior kısmı bulunur. Zuckerkandl tüberkülü her iki lobun yanında yerleşik, 1 cm ya da daha büyük boyutlu, cerrahi nirengi noktası olarak kullanılan nodüler bir yapıdır. Rekürren laringeal sinir genellikle bu tüberkülün medialinden geçer. Superior paratiroid bezi de tüberkülün sefalik kısmında yerleşiktir (4).

Tiroidin kan akımı subklavian arterin tiroservikal trunkusundan köken alan inferior tiroid arter ve eksternal karotid arterin dalı olan superior tiroid arterden sağlanır (1). Tiroidea ima, brakiosefalik trunkus, aortik ark veya sol kommon karotid arterden köken alır ve trakeanın ön-orta hat kısmından tiroid isthmusa doğru uzanır (4, 26). Venöz drenaj superior tiroid ven ve orta tiroid ven ile internal juguler vene, inferior tiroid ven ile brakiosefalik vene olur (1, 25). Follikülleri zengin kapiller ağ çevreler (4).

Tiroid loblarının üst kısmı ve isthmusun lenfatik drenajı internal juguler lenf nodlarına; alt kısmı ise pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal lenf nodlarına olur. Pretrakeal lenf nodu, isthmusa yakın yerleşimli olup Delphian lenf nodu olarak bilinir. Diğer lenf nodu istasyonları rekürren laringeal sinir zinciri, retrofaringeal ve retroözofagial nodlardır (1).

Tiroid bezinin parasempatik innervasyonu nervus vagusun dalı olan nervus laringeus rekürrens tarafından sağlanırken, sempatik innervasyonu superior, orta ve inferior servikal ganglialardan sağlanır (1, 25).

HİSTOLOJİ

Tiroidin ana fonksiyonel ünitesi tek tabakalı epitel hücreleriyle çevrili, yuvarlak veya hafifçe oval şekilli, polihedral yapıya sahip folliküllerdir. Folliküllerin lümenini folliküler hücrelerin sekrete ettiği tiroglobulin gibi proteinleri içeren kolloid doldurur (1). Folliküller birbirlerinden kapiller damarlardan zengin ince fibrovasküler stroma ile ayrılır. Normal tiroid bezinde 500.000 - 1.5 milyon follikül bulunur. Folliküllerin büyüklüğü 50 ile 500 µm arasında değişir. Bir follikül ortalama 200 µm çapa sahiptir (4). Büyüklükleri tiroidin fonksiyonuna ve yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir (1). Tiroid lobülleri 20-40 follikülden oluşmaktadır. Lobüller ince fibröz bağ doku ile ayrılmıştır ve her bir lobül küçük arterioller tarafından beslenir (4).

Follikül merkezinde yer alan kolloid, T3 ve T4 öncülü olan tiroglobulin içerir. Amorf eozinofilik bir görünüme sahiptir. H&E boyama yöntemi ile boyanma yoğunluğu farklılıklar gösterir (4). Kolloid, aktif sekresyon yapan folliküllerde açık eozinofilik, istirahatteki folliküllerde ise koyu eozinofilik boyanır (1). Kolloid genellikle homojen görünüme sahiptir ancak içerisinde daha yoğun eozinofilik ya da bazofilik görünümde partikül benzeri kümeler görülebilir. Bu özellik aktif folliküllerde daha yaygındır ancak bu durumun sentezdeki artıştan mı yoksa nonspesifik bir artefaktan mı kaynaklandığı kesin olarak bilinmemektedir (4). Kolloid, bazı folliküllerde muhtemelen tiroglobulin molekülünün içerisindeki asidik grupların miktarının artışı sonucu amfofilik ya da bazofilik boyanabilir. Bu fenomenin yaygın olması lümen içerisindeki materyalin müsin benzeri görünüm oluşturmaya neden olur (1).

Follikül içerisindeki glikoprotein materyal, histokimyasal olarak periodic acid schiff (PAS) ve Alsiyan mavisi ile, immunohistokimyasal olarak tiroglobulin ile pozitifdir. Aktif folliküllerde follikül epiteli ve kolloid arasında rezorbsiyon vakuelleri olarak isimlendirilen küçük vakuoller görülebilir (1). Bu durum endositozun bir işaretidir (4). Ayrıca kolloid içerisinde genellikle boş gözüken fakat kalsiyum okzalat kristalleri de içerebilen yuvarlak veya oval, daha büyük şeffaf boşluklar bulunması da nadir bir durum değildir (1). Bu kristaller çocuklukta görülmeye başlar, erişkin yaşta daha yaygın hale gelir. Tiroid dokusunu paratiroid dokusundan ayırmada yardımcıdır (4, 27).

Folliküler ünitenin temel hücresi tiroisit olarak da bilinen follikül epitel hücreleridir. Folliküler hücreler arasında parafolliküler C hücreleri yer alır.

***Folliküler Hücreler:** Folliküler hücrelerin şekil ve boyutları bezin fonksiyonuna göre değişiklik gösterir. Morfolojik süreçte 3 farklı tip tanımlanmıştır. Basık (endotelioid), kuboidal, kolumnar (silindirik). Basık hücreler inaktiftir. Kuboidal hücreler en fazla sayıdadır ve major fonksiyonları kolloid sekresyonudur. En nadir olan kolumnar hücreler tiroglobulin emilimini yapar, aktif hormonları serbestleştirir ve bu hormonların kan damarına salınımını gerçekleştirir (1).

Hücresel düzeyde bütün folliküler hücreler belirli bir polarite gösterir. Tabanları bazal membranda, apeksleri follikül lümenine doğru yerleşimlidir. Büyüklük, nükleus pozisyonu ve sitoplazma içeriği değişiklik gösterebilir. İnaktif tiroide nükleus yuvarlak veya oval, hücrenin merkezinde yerleşimlidir ve genellikle belli belirsiz nükleol içerir. Granüler kromatine sahiptir. Aktif sekresyonda ise nükleus iridir, bazalde yerleşimlidir, sitoplazma soluk eozinofiliktir. Paratiroid hücrelerinin aksine intrasitoplazmik glikojen ya yoktur ya da çok azdır. Folliküler hücre sitoplazması nadiren sarı kahverenkli lipofuksin pigmenti içerebilir (1).

***C Hücreleri:** C hücreleri tiroid bezinin minör epitelyal komponenti olup parafolliküler hücreler olarak da bilinir. Nöral krest kökenlidir. Nöroendokrin fonksiyona sahip olup kalsitonin üretiminden sorumludur. C hücre terimi bu hormonu sekrete etmesi nedeniyle Pearse tarafından kullanılmıştır. Ancak günümüzde C hücrelerinin küçük miktarlarda diğer hormonları da sekrete ettiği bilinmektedir (1).

H&E boyalı kesitlerde zorlukla seçilebilen C hücreleri poligonal, zayıf eozinofilik granüler sitoplazmalı, follikül hücrelerine göre daha iri ve daha soluk hücrelerdir (1). Şekil olarak yuvarlak ya da iğsi şekilli de olabilir. Yeni doğanlarda ve çocuklarda erişkinlere göre daha iri ve poligonal olmaya eğilimlidir (4).

C hücreleri tek tek ya da küçük gruplar halinde follikül epitel hücreleri arasında yerleşiktir. Bu yüzden parafolliküler teriminin yanlış bir adlandırma olduğu belirtilmiştir (23). Çoğu, özellikle follikül duvarının periferinde bulunur. Bazal membran içerisinde ve follikül lümeniyle ilişkisizdir (1). Ultimobrankial cisim kökenli olduklarından lateral lobların orta ve üst 1/3 kesiminde yerleşimlidirler. Hacim olarak

tüm tiroid hücrelerinin %0.1 kadarını oluştururlar (4). Sayıları bezin gelişimine bağlı olarak değişkenlik gösterir, ileri yaşta ve infantta daha fazla sayıdadırlar (23).

C hücrelerinde 2 tip sekretuar granül tariflenmiştir. Tip 1 granüller ortalama 280 nm çapa sahip olup orta derecede yoğunlukta granüler içeriğe sahipken, tip 2 granüller daha küçük çapta (ortalama 130 nm) ve daha yoğun granül içeriğine sahiptir. Çoğu C hücresinde daha çok tip 1 granül bulunur (1).

Kalsitonin, katakalsin, kalsitonin geni ilişkili peptid, nöron spesifik enolaz (NSE), kromogranin A ve B, sekretogranin II, sinaptofizin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ile immunreaktiftir (23).

***Solid Hücre Yuvaları:** Solid hücre yuvaları, skuamöz ve transizyonel epitele benzeyen, interfolliküler yerleşimli hücre agregatlarıdır. Normal tiroid bezinde bulunurlar ve ultimobrankial cisim artığı olarak kabul edilirler. Bu görüşü, her ikisi arasındaki histolojik ve ultrastrüktürel benzerlikler ve solid hücre yuvaları çevresinde C hücrelerinin bulunması desteklemektedir. Embriyolojik gelişim sürecinde ultimobrankial cismin ve medial tiroid taslağının füzyon yaptığı bölge olan lateral lobların orta ve üst 1/3'ünde yerleşimlidirler (4).

Solid hücre yuvaları mikroskopik bir bulgudur ve görülme şansı örnekleme miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir (4). Boyutları ortalama 0.1 mm'dir ancak nadiren 2 mm büyüklüğe ulaşabilirler. Tek veya multipl olabilirler. Genellikle stroma ile çevrilidirler. Ayrıca çevresinde yağ doku ve kıkırdak bulunabilir (1).

2 tip hücre popülasyonuna sahiptir. Ana komponent ince granüler kromatinli uzamış nükleusa ve asidofilik sitoplazmaya sahip poligonal ve oval şekilli hücrelerden oluşur. Bu hücrelerden bazıları belirgin skuamöz differansiasyon gösterir. İmmünohistokimyasal olarak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWCK), düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (LMWCK), CEA ve p63 ile pozitifler. İkinci hücre popülasyonu ise daha az sayıda, şeffaf sitoplazmalı ve yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşur. İmmünohistokimyasal olarak kalsitonin ve kromogranin ile pozitifler (1).

Ayırıcı tanılarında fokal skuamöz metaplazi, intratiroidal timus kalıntısı, primer veya metastatik skuamöz hücreli karsinom, tiroglossal duktus kisti, papiller mikrokarsinom, C hücre hiperplazisi ve meduller mikrokarsinom düşünülmelidir (4).

FİZYOLOJİ

Tiroid bezinin ana fonksiyonu tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) sentezini gerçekleştirmektir. Bu hormonlar metabolizmayı düzenlerler. Vücudun her organında protein sentezini artırır, oksijen tüketimini yükseltirler. Özellikle santral ve periferik sinir sisteminin normal matürasyonu için önemlidirler (1).

Sentezdeki basamaklar su ve besinlerden iyot iyonlarının emilimi, iyodürün ekstrasellüler kompartmana transportunu kapsar. Aktif iyodür, Sodyum İyodür Simporter (NIS) tarafından bazal membran boyunca alınır, follikül lümenine pendrin aracılığıyla geçirilir ve iyoda oksitlenir. İyodürün oksidasyonunda ve tirozine bağlanmasında peroksidaz enzimi rol oynar. İyodun tirozine bağlanması organifikasyon olarak isimlendirilir. Tirozine tek iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanırsa diiyodotirozin (DIT) oluşur. Bu yapılar birleşerek tiroid hormonlarını (T3 ve T4) oluşturur. MIT, DIT ile birleşerek T3'ü; DIT, DIT ile birleşerek T4'ü oluşturur. T3 ve T4 sentezinin gerçekleştiği bu basamak oksidatif birleşme/eşleşme (coupling) olarak bilinir (1).

Tiroid hormonları follikül lümeninde tiroglobulin ile birleşmiş halde depolanır. Tiroglobulin sentezi endoplazmik retikulumda başlar, golgide glikozilasyon ile devam eder. Küçük apikal mikroveziküllerde paketlenir. Hücre içine alınan tiroglobulin, lizozomal enzimler aracılığı ile T3 ve T4'e ayrıştırılır. Oluşan T3 ve T4 kan dolaşımına geçerek tiroksin bağlayan globülin (TBG), prealbümin ve albümin ile hücrelere taşınırlar. Çok küçük bir kısmı serbest olarak bulunur, bu kısım biyolojik olarak aktif kısımdır. Serbest T4, T3'e göre daha fazla miktardadır. T3'ün reseptör afinitesi daha fazla olduğundan biyolojik olarak aktif formdur (1).

Tiroid hormon sentezi ve salgılanmasının düzenlenmesi, hipotalamustan salınan tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve anterior hipofizden salınan tiroid stimüle edici hormon (TSH) ile sağlanır. TSH, follikül hücre membranında bazolateral yüzeyde yer alan aynı isimli reseptörüne bağlanıp adenilat siklaz yolunu aktive ederek T3 ve T4 sentezini düzenler (1).

TİROİDİN NONNEOPLASTİK LEZYONLARI

1.GELİŞİMSEL ANOMALİLER(4, 23, 28)

1.1. Disgenezi

- a) Agenezi
- b) Hemiagenezi
- c) Hipoplazi
- d) Heterotopi/ Ektopi

Dil kökü (lingual tiroid)

İnfrahyoid, submandibular, prelaringeal, mediasten, özofagus, perikardial, diafram, parafaringeal

Duodenum duvarı, safra kesesi, porta hepatis bölgesi, adrenal gland, tuba uterina, vajina, over (struma ovarii)

1.2. Tiroglossal duktus anomalileri

Tiroglossal duktus kisti

1.3. İsthmus anomalileri

1.4. Piramidal lob anomalileri

1.5. İntratiroidal paratiroid, timus, tükrük bezi, çizgili kas demetleri, matür kıkırdak adaları

2.TİROİDİTLER(4, 23)

2.1. Akut tiroidit

2.2. Granülomatöz tiroidit

- a) Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi)
- b) Palpasyon tiroiditi
- c) Tüberküloz
- d) Fungal enfeksiyon
- e) Sarkoidoz

2.3. Kronik tiroidit

a) Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroidit)

Klasik varyant

Fibröz varyant

Fibröz atrofik varyant

Haşitoksikozis

Juvenil varyant

b) Postpartum tiroidit

c) Sessiz (ağrısız) tiroidit

d) Peritümoral tiroidit

e) Fokal lenfositik tiroidit

f) İnvaziv fibröz tiroidit (Riedel tiroiditi)

3. HİPERPLAZİLER(4)

3.1. Diffüz Hiperplazi (Graves' Hastalığı)

3.2. Nodüler Hiperplazi

a) Multinodüler guatr

b) Endemik guatr

c) Dishormonogenetik guatr

d) Toksik (hiperfonksiyone) multinodüler guatr

4. DİĞERLERİ(4)

4.1. Amiodaron kullanımına bağlı hipotiroidizm ve tirotoksikoz

4.2. Minosiklin ilişkili değişiklikler (Siyah tiroid)

4.3. Radyasyon sonrası değişiklikler

4.4. Amiloidoz

4.5. İnce iğne aspirasyonu sonrası değişiklikler

TİROİDİN NEOPLASTİK LEZYONLARI(29)

1.TİROİD ADENOMU VE İLİŞKİLİ TÜMÖRLER

1.1. Folliküler Adenom

- a) Onkositik adenom
- b) Hiperfonksiyone (toksik-sıcak) adenom
- c) Papiller hiperplazili folliküler adenom
- d) Adenolipom (lipoadenom)
- e) Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom
- f) Şeffaf hücreli folliküler adenom
- g) Bizaar nükleuslu folliküler adenom
- h) Atipik folliküler adenom
- ı) Siyah adenom

1.2. Hyalinize trabeküler tümör

2.TİROİD KARSİNOMLARI

2.1. Papiller karsinom

2.2. Folliküler karsinom

2.3. Az differansiye karsinom

2.4. Andifferansiye (Anaplastik) karsinom

2.5. Skuamöz hücreli karsinom

2.6. Mukoepidermoid karsinom

2.7. Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom

2.8. Müsinöz karsinom

2.9. Meduller karsinom

2.10. Mikst meduller ve folliküler hücreli karsinom

2.11. Timus benzeri differansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör (SETTLE)

2.12. Timus benzeri differansiyasyon gösteren karsinom (CASTLE)

3. DİĞER TİROİD TÜMÖRLERİ

- 3.1. Teratom**
- 3.2. Primer lenfoma**
- 3.3. Primer plazmositoma**
- 3.4. Ektopik timoma**
- 3.5. Anjiosarkom**
- 3.6. Düz kas tümörleri**
- 3.7. Periferik sinir kılıfı tümörleri**
- 3.8. Paranglioma**
- 3.9. Soliter fibröz tümör**
- 3.10. Folliküler dendritik hücreli tümör**
- 3.11. Langerhans hücreli histiositoz**
- 3.12. Sekonder tümörler (Metastatik tümörler)**

NODÜLER HİPERPLAZİ

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Adenomatoid nodül, adenomatöz hiperplazi ve kolloidal nodül olarak da bilinir (4, 23).

Epidemiyoloji:

İyot eksikliği bölgelerinde prevalans daha yüksektir (4). Klinik olarak %3-5 oranında görülürken, otopsi serilerinde yaklaşık %50 oranında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 8 kat daha fazla görülür (23).

Etiyoloji:

Genetik ve çevresel faktörler, sigara içimi, ilaç kullanımı (lityum, tionamid, talidomid, perklorat, amiodaron) etiyojide rol oynamaktadır (4).

Klinik:

Çoğu hasta asemptomatik olup nodüller insidental olarak farkedilir. Trakeaya bası nedeniyle stridor, özofagusa bası nedeniyle disfaji, mediastene büyüme gösterdiğinde ise stridor ve superior vena kava sendromu bulguları görülebilir. Semptomlar genellikle yavaş yavaş ilerler. Nodül içine kanama olduğunda tiroid bezinde ani büyüme görülebilir. Çoğu hasta ötiroiddir. Az sayıda hastada hipertiroidi semptomları görülebilir ve bu hastalar genellikle yaşlı bireylerdir (4).

Laboratuvar:

Çoğu hastada TSH ve serbest T4 serum değerleri normal sınırlardadır (4).

Makroskopi:

Tiroid bezi orta derecede ya da masif olarak büyümüştür. Genellikle ağırlığı 200 gramın altında olup nadiren 1000 gramın üzerine çıkar (4).

Vakaların büyük bir kısmında çok sayıda nodül mevcuttur. Bazılarında ise tek nodül bulunabilir. Nodüllerin boyutları değişkenlik gösterebilir. Bazıları parazitik nodül şeklinde olabilir. Bez simetrik ya da asimetrik görünüme sahip olabilir (4).

Kesit yüzü kolloidden dolayı parlak ve yarısaydam olup nodüler görünüme sahiptir. Nodüller parsiyel kapsül içerebilir. Hemoraji, fibrozis, kistik dejenerasyon ve kalsifikasyon görülebilir (4).

Mikroskopi:

Foliküller irili ufaklı olabilir. İri foliküller basıklaşmış epitelle çevrili iken küçük foliküller kuboidal ya da kolumnar epitelle çevrilidir. Nodüller, hipersellülarite, az miktarda kolloid, mikrofoliküler ve solid büyüme paterni gibi özellikler içeriyorsa adenomatöz nodül; hiposellülarite, belirgin kolloid gibi özellikler içeriyorsa kolloidal nodül olarak isimlendirilir. Moleküler genetik çalışmalar ile bu nodüllerin bir kısmının klonal proliferasyonlar, dolayısıyla neoplastik, oldukları gösterilmiştir. Rutin H&E boyalı preparatların incelenmesi ile bu ayırım yapılamayacağından nonneoplastik ve neoplastik kavramların tümünü kapsayan foliküler nodüler hastalık (FNH) terminolojisinin rutin pratikte kullanılması önerilmektedir (30).

Folikül epitel hücrelerinde onkositik değişiklikler, şeffaf hücreli değişiklikler ve taşlı yüzük hücrelerini andıran sitoplazmik vakuoller izlenebilir. Nodüllerde mikrofoliküler, normofoliküler, makrofoliküler ve papiller büyüme paterni görülebilir (4).

Nodüller parsiyel kapsül içerirler ancak bazıları tümüyle fibröz bir kapsülle çevrilidir. Böyle nodüller foliküler adenom veya karsinom ile karışabilir. Bazı nodüllerde taze veya eski hemoraji alanları, fibrozis, köpüksü makrofajlar, hemosiderin yüklü makrofajlar, kolesterol yarıkları ve distrofik kalsifikasyon görülebilir (4).

Öncesinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış vakalarda fibrinoid, hemorajik materyal zemininde düzensiz vasküler kanallar ve papiller yapılarla karakterize, intravasküler papiller endotelial hiperplaziye benzeyen reaktif endotelial hiperplazi görülebilir. Böyle alanlar hemanjiom, anaplastik tiroid karsinomu ve anjiosarkom ile karışabilir (4).

Bazı vakalarda osseöz, adipöz metaplazi, fokal ya da diffüz lenfositik inflamasyon ve folikül rüptürüne bağlı olarak fokal granüloamatöz inflamasyon izlenebilir (4).

Ayırıcı Tanı:

Foliküler adenom: Çok sayıda nodülün varlığı, parsiyel enkapsülasyon ya da kapsülün olmayışı, değişken sellülarite, nodül içerisindeki büyüme paterni, çevre tiroid dokusu ile benzer histolojik özellikler, bol kolloid ve çevre tiroid parankimine basının

olmayışı nodüler hiperplazi lehine olan bulgulardır (4). Ancak kesin ayırımın H&E boyalı kesitler ile yapılamayacağı unutulmamalıdır (30).

Papiller karsinom: Nodüler hiperplazinin de papilla içerebilmesinden dolayı papiller karsinomla karışabilir ancak papiller karsinom nükleer özelliklerinin yokluğu nodüler hiperplaziye destekler. Şüpheli olgularda HBME-1 ve galektin-3 immunohistokimyasal olarak yardımcı olabilir (4).

Tedavi

Minimal semptomlara sahip hastalarda tedaviye gerek olmayıp periyodik takip yapılır.

Belirgin büyüme, boyun ve mediastendeki yapılara bası, hipertiroidizm gibi durumlar söz konusu ise bilateral subtotal tiroidektomi, levotiroksin tedavisi veya radyoaktif iyot ile subtotal ablasyon uygulanabilir (4).

FOLLİKÜLER ADENOM

İnsidans ve epidemiyoloji:

Klinik parametreler, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve rutin boyalı kesitlerin incelenmesi ile nonneoplastik nodüllerden ayırımı zor olduğundan gerçek insidansı bilinmemektedir (4, 29). En sık görülen tiroid neoplazmıdır (23).

Kadınlarda erkeklerden 4-5 kat daha yaygın görülmekte olup sıklıkla 5. ve 6. dekatta rastlanırlar. Otopsi serilerinde erişkinlerde %3-5 oranında saptanmıştır (4).

Etiyoloji:

Büyük çoğunluğu sporadiktir. Radyasyon maruziyeti, iyot eksikliği ve kolesterol düşürücü ajanların etiyojide risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4).

Radyasyon maruziyeti sonrası gelişen folliküler adenomlar genellikle soliter ve konvansiyonel histolojiye sahip olup 10-15 yıl içerisinde ortaya çıkarlar (4).

İyot eksikliği mekanizması çok net olmasa da TSH düzeylerinde artışa neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Kolesterol düşürücü ajan olan HMG CoA redüktaz inhibitörü simvastatinin de dışı sıçanlarda karaciğerden tiroid hormon klirensini ve dolayısıyla TSH düzeylerini artırarak adenom insidansını yükselttiği bulunmuştur. Bu etki insanlarda gösterilememiş ancak günümüzde simvastatin ile tedavi edilen hastaların bir tanesinde onkositik özellikler gösteren folliküler adenom rapor edilmiştir (4).

Folliküler adenom, Cowden hastalığı ve Carney kompleksi gibi kalıtsal hastalıklarla birlikte de görülebilmektedir. Cowden hastalığı ile birliktelik gösteren olgular daha çok genç yaşta, multipl ve bilateraldir. Sıklıkla konvansiyonel tip görülürken, onkositik varyant, şeffaf hücreli varyant ve adenolipom da rapor edilmiştir. Otozomal dominant geçiş gösteren Carney kompleksi ile birliktelik gösterenler ise sıklıkla multipl ve onkositik hücre morfolojisine sahip adenomlardır (4).

Klinik:

Sıklıkla ağrısız, palpasyon veya ultrasonografik inceleme ile insidental olarak saptanan lezyonlardır. Çoğunluğu asemptomatiktir. Nodül içine spontan, ince iğne aspirasyon biyopsisi veya palpasyon sonrası gelişen kanama varlığında, ani başlayan

ağrı ve hassasiyet görülebilir (29). Palpasyonla genellikle hissedilir, tiroid ile birlikte hareket eder, boyuna fikse değildir (4).

Çoğu hasta ötiroiddir. Sintigrafik olarak genellikle soğuk nodüllerdir. Vakaların bir kısmı hiperfonksiyone olup hipertiroidizm semptomları gösterir ve sıcak nodül şeklinde görülebilir. Hipertiroidizm semptomları gösteren adenomlar toksik veya Plummer adenomları olarak isimlendirilir. Bu adenomlar tipik olarak *TSHR* veya *GNAS1*' de aktive edici mutasyonlar içerir (23).

Ultrasonografik olarak iyi sınırlı, periferinde hipoekoik halosu izlenebilen, solid, hiper-izo-hipoekoik homojen kitle olarak izlenirler (4).

Makroskopi:

Çoğunluğu soliter olup çevre parankimden fibröz bir kapsülle ayrılır. Multipl olanlar daha çok kalıtımsal hastalıklarla ilişkilidir (4).

Genellikle oval ya da yuvarlak şekilli olup büyüklükleri 1-3 cm arasında değişkenlik gösterir. Renkleri, hüresellik, kolloid miktarı, kanama varlığı gibi durumlara bağlı olarak değişkendir. Hipersellüler olanlar açık gri-beyaz renkte; kolloidden zengin olanlar ten rengi ve kahverenkdedir. Atipik adenomlar elastik kıvamlıdır. Adenomların kesit yüzünde spontan ya da ince iğne aspirasyon biyopsisini takiben hemoraji, infarkt, kistik dejenerasyon, fibrozis ve kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler görülebilir (4).

Kapsülün düzensiz olduğu alanlar dikkatle incelenmeli, nodül çok büyük değilse periferik kısmının tamamı örneklenmelidir (4).

Mikroskopi:

Foliküler hücre kökenli, komplet enkapsüle ve çevre parankimden kolaylıkla ayırt edilebilen lezyonlardır. Kapsül tipik olarak ince ya da orta kalınlıkta olup bazen miksoid dejenerasyon, kalsifikasyon içerebilen paralel kollajen demetlerinden oluşur. Kapsülün kalın olması karsinom açısından şüphe uyandırmalıdır (4).

Yaygın olarak solid, trabeküler, makro-normo-mikrofolliküler büyüme paterni gösterirler. Solid/trabeküler büyüme paternine sahip adenomlar hipersellüler olup kolloid az miktardadır. Tiroid gelişiminin erken safhalarına benzediğinden dolayı

embriyonal adenom olarak tanımlanmışlardır. Mikrofolliküler büyüme paternine sahip olanlar ise geç fetal dönem tiroid dokusuna benzerliğinden dolayı fetal adenom olarak isimlendirilir. Makrofolliküler adenomlar kolloidle dolu büyük folliküller içerirler. Diğer büyüme paternleri nested/ insular ve papiller paternidir. Büyüme paterni genellikle kombine olup paternlerden biri daha baskın izlenir. Klinik önemleri yoktur ancak ayırıcı tanıda güçlüğe yol açarlar (4, 23).

Lümendeki kolloid bazen psammom cismine benzeyen konsantrik lamellasyon gösterebilir. Bu yapılar psödopsammom cisimi olarak da bilinir ve onkositik adenomlarda daha sıktır. Gerçek psammom cisimlerinden buldukları lokalizasyona göre ayırt edilirler (4). Papiller karsinomda görülebilen gerçek psammom cisimleri papillaların uçlarında, stromada ve lenfatik damar lümenlerinde izlenir (30).

Adenomlar tipik olarak kuboidal ve poligonal şekilli hücrelerden oluşur ancak hiperfonksiyone adenomda hücreler daha uzundur. Sitoplazma kısmen geniş, soluk eozinofilik ya da amfofiliktir. Hücre sınırları belirgin olup nükleus bazalde yerleşimlidir. Küçük, yuvarlak, uniform, hiper ya da normokromatiktir. Bazen kaba veya veziküler kromatin içerebilir. Konvansiyonel tip adenomlar bir veya daha fazla periferik yerleşimli nükleolusa sahiptir. Bazen belirgin nükleer atipi görülebilir (4).

Stroma tipik olarak azdır ancak bazen nodülün merkezinde geniş hyalinize stroma bulunabilir. Kapiller damar bakımından zengindir. Skuamöz, osseöz, kartilaginöz metaplazi, fibrozis, kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler içerebilir (4).

Mikroskopik Varyantlar

***Onkositik Adenom**

Adenomların %10-15' ini oluşturur. Tümüyle onkositik hücrelerden ya da en az %75 oranında onkositik hücrelerden oluşur (4).

Onkositler, geniş, granüler eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli belirgin sınırlı hücrelerdir. Sitoplazmik granülarite çok sayıda mitokondri varlığından kaynaklanır. Nükleus santralde yerleşimli, düzgün konturlu, yuvarlak olup veziküler veya hiperkromatiktir. Nükleuslar belirgin nükleol içerirler (4, 29).

Onkositik adenomlar, spontan olarak veya ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası akut hemoraji ve infarkt gibi sekonder değişiklikler göstermeye yatkındır (4).

***Hiperfonksiyone (toksik- sıcak) Adenom**

Adenomların %1' ini oluşturur. Belirgin hipertiroidizm semptom ve bulguları vardır. Sintigrafik olarak sıcak nodüllerdir (29).

Tipik olarak normo-mikrofolliküler ve papiller büyüme paterni gösterirler. Foliküller düzensiz şekilli olup uzun kolumnar ve kuboidal epitelle çevrilidir. Geniş, soluk eozinofilik, vakuolize sitoplazmaya, uniform, bazalde yerleşimli nükleusa sahiptirler. Kolloid sulu ve soluk olup periferde yenik kolloid görünümü mevcuttur (4).

Uzun şekilli hücreler, mikropapiller yapılar, artmış kolloid rezorbsiyonu gibi hiperfonksiyon bulguları izlenen olgularda hipertiroidi, biyokimyasal ve sintigrafik olarak doğrulanmalıdır (4).

***Papiller Hiperplazili Folliküler Adenom**

3. ve 4. dekatta daha sık görülmekte olup tipik olarak tek nodüldür. Bazı hastalarda iyonize radyasyon öyküsü mevcuttur (4).

Orta derece kalınlıkta komplet kapsül, baskın papiller yapı, parsiyel kistik görünüm mevcut olup papiller karsinom nükleer özelliklerini göstermez. Papillalar incedir, dallanma göstermez ve follikül içeren hipovasküler ödematöz kor içerir. Stroma az miktardadır, fibrozis gözlenmez. Epitel hücreleri kuboidal ya da kolumnar şekilli, koyu kromatinli, uniform, yuvarlak, bazalde yerleşmiş nükleuslara sahiptir (4, 29).

Enkapsüle klasik varyant papiller tiroid karsinomundan papilla morfolojisi, korunmuş hücre polaritesinin olması, papiller karsinom nükleer özelliklerinin ve psammom cisminin bulunmaması ile ayırt edilir (4).

***Adenolipom (Lipoadenom)**

Lipoadenom ya da tirolipom olarak da isimlendirilebilirler. Matür yağ dokuları ve tiroid folliküllerinden oluşan nadir bir folliküler adenom alt tipidir. Yağ doku ve folliküller nodül içerisinde değişik oranlarda bulunabilir. Kesit yüzü lipoma benzer şekilde sarı renkli olup enkapsüle tümörlerdir. Nodül içerisindeki yağ dokuda ekstrameduller hematopoez görülebilir. Çevre tiroid parankiminde de yağ hücreleri görülebilir (4).

Adenom içerisindeki yağ doku tanısal önem arzetmez çünkü nonneoplastik durumlarda, papiller ve folliküler karsinomlarda da değişik oranlarda yağ doku görülebilir (4).

***Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom**

Nükleusu periferde iten, iri, intrasitoplazmik vakuollere sahip hücrelerle karakterize nadir bir varyanttır. H&E boyalı kesitlerde vakuoller şeffaf yada soluk eozinofilik görülürler (4). Vakuoller immunohistokimyasal olarak tiroglobulin ile pozitif olabilir (29). Histokimyasal olarak PAS ile pozitif, müsikarmen ve Alsiyan mavisi ile sıklıkla negatiftir. Bu şekilde boyanmaları protein-polisakkarid komplekslerinin varlığını gösterir. Taşlı yüzük hücreli görünüm mide veya memeden köken alan metastatik karsinomla karışabilir. TTF-1 ve tiroglobulin ayırıcı tanıda yardımcıdır (4).

***Şeffaf Hücreli Folliküler Adenom**

Glikojen, lipid, tiroglobulin veya mitokondri birikiminden dolayı geniş, şeffaf, soluk eozinofilik sitoplazmalı hücreler ya da bunların karışımından oluşur (29). Nükleus düzgün ve santralde yerleşimlidir. Hücreler tiroglobulin ile zayıf ve fokal pozitifdir. Bazı vakalar PAS pozitif, diastaz sensitiftir (4).

Şeffaf hücreli papiller, folliküler ve meduller karsinomdan, metastatik renal hücreli karsinomdan, paratiroid dokusundan ya da paratiroid neoplazilerinden ayırt edilmelidir. Papiller karsinomdan papiller nükleer özelliklerinin yokluğu, folliküler karsinomdan invazyon yokluğu, metastatik renal hücreli karsinomdan ve paratiroid dokusundan TTF-1 ve tiroglobulin pozitifliği ile ayırt edilir (4).

***Bizaar Nükleuslu Folliküler Adenom**

Adenomlar nadiren iri, düzensiz konturlu, bizaar hiperkromatik nükleuslu hücreler içerebilir. Bazıları kaba kromatin ve belirgin nükleolusa sahiptir. Bu hücreler tek tek ya da küçük kümeler halinde izlenebilir. Onkositik varyant folliküler adenomlarda ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastalarda görülen adenomlarda bizaar hücreler daha yaygındır. Bu hücreler anaplastik karsinomdaki hücrelere benzer ancak anaplastik karsinomda çok sayıda mitoz ve hücre nekrozu mevcuttur (4).

***Atipik Folliküler Adenom**

Hipersellülarite, nükleer atipi, iğsi şekilli hücrelerden oluşan kalın kapsüllü proliferasyon, çok sayıda mitoz ve spontan nekroz gibi atipik özellikler içeren folliküler adenomlar için kullanılan terimdir.

Atipik özellikler izlendiğinde, kapsül invazyonunun dışlanması için, tüm kapsül dikkatle incelenmeli, invazyon saptanmazsa lezyon folliküler adenom olarak kabul edilir. Bazı yazarlar tarafından hipersellüler adenom olarak tanımlanmıştır (4).

***Siyah Adenom**

Minosiklin tedavisi alan hastalarda rapor edilmiş olup siyah renkli tümörlerdir (23). Adenomu oluşturan hücreler siyah pigment içermektedir. Çevre tiroid parankimi de siyah pigment içerebilir ya da pigmentten yoksun olabilir (4).

İmmunohistokimya:

Karakteristik morfolojik özelliklerin varlığında, tanı tipik olarak mikroskopik değerlendirme ile konulabilir ancak bazı vakalarda yardımcı tekniklere ihtiyaç vardır. Adenom hücreleri tiroglobulin, TTF-1, PAX-8, düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif olup en spesifik belirleyici tiroglobulindir. TTF-1 güçlü nükleer boyanma gösterir ancak follikül epitel hücrelerine spesifik değildir. C hücreleri, meduller tiroid karsinomu, respiratuar epitel, akciğer tümörleri ve küçük hücreli karsinomda da TTF-1 ile pozitiflik saptanabilir. PAX-8, folliküler adenomda ve renal hücreli karsinomda pozitifdir. Düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (CAM5.2) ve pankeratin folliküler adenomda güçlü pozitifken, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler negatiftir. CK19, folliküler adenomda farklı oranlarda pozitif bulunmuştur. Onkositik adenomlarda da immunohistokimyasal olarak benzer pozitiflikler mevcuttur ancak tiroglobulin ile daha az yoğunlukta boyanırlar (4).

Adenomlar, galektin-3, HBME-1 ve CITED1 ile çok nadir pozitiflik gösterirler. Bu nedenle, bahsi geçen belirleyiciler folliküler adenomun folliküler karsinom ve folliküler varyant papiller karsinomdan ayrımında kullanılabilirler (4).

Folliküler adenomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi %5' in altındadır (4).

Ayırıcı Tanı:

Hiperplastik nodül, folliküler karsinom, enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom, enkapsüle meduller karsinom, metastatik karsinom, intratiroidal paratiroid adenomu veya hiperplazisinden ayırt edilmelidir.

Mikrofolliküler veya solid büyüme paterni, çevre tiroid parankiminde kompresyon, tek, iyi sınırlı enkapsüle nodül adenom tanısını desteklemekle birlikte hiperplastik nodülden ayırım mikroskopik olarak her zaman mümkün değildir (31).

Folliküler karsinomdan kapsüler veya vasküler invazyon yokluğu ile ayırt edilir. Lezyonun galektin-3, HBME-1, CITED1 ve PPAR γ ile negatif oluşu adenom tanısını destekler (4).

Enkapsüle folliküler varyant papiller karsinomdan karakteristik papiller karsinom nükleer özelliklerinin yokluğu ile ayrılır. Şüpheli vakalarda galektin-3, HBME-1 ve CITED1 kullanılabilir. *BRAF* (serine/threonine-protein kinase B-Raf) ve *RET/PTC* mutasyonunun olmaması adenom lehinedir. *RAS* mutasyonu her iki lezyonda da görülebilir (4).

Meduller karsinomda da görülebilen kolloid içermeyen solid büyüme paterni, şeffaf hücreler ve iğsi hücrelerin varlığı meduller karsinom ile ayırıcı tanı yapmayı gerektirir. Tiroglobulinin pozitif oluşu, kalsitonin, monoklonal CEA ve kromograninin negatifliği adenomu destekler. TTF-1 ise ayırıcı tanıda yardımcı olmayıp her ikisinde de pozitiftir (4).

Şeffaf hücreler ve taşlı yüzük hücrelerinin yoğun görüldüğü lezyonlarda metastatik adenokarsinomun ekarte edilmesi gerekir. Tiroglobulin ayırıcı tanıda kullanışlıdır. TTF-1 ise akciğer adenokarsinomları hariç tanıda yardımcıdır (4).

İntratiroidal paratiroid adenomu veya hiperplazisi ile ayırımında TTF-1, tiroglobulin, GATA-3 ve paratiroid hormon(PTH) kullanımı fayda sağlayacaktır (4, 32).

Tedavi:

Standart tedavi lobektomi olup enükleasyon uygulanmamalıdır. Nodül supresyonunda levotiroksin, toksik adenom tedavisinde I-131 kullanılmış ancak pozitif sonuç alınmamıştır (23).

TİROİD KARSİNOMLARI

İnsidans ve Epidemiyoloji:

Tiroid karsinomları gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin %1' ini oluşturmaktadır. Endokrin sistemin en yaygın malignitesidir. Genç ve orta yaş erişkinlerde daha siktir. Papiller karsinom 40-50 yaş, folliküler ve meduller karsinom 50 yaş, az differansiye ve andifferansiye tiroid karsinomları 60 yaş civarında görülür. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha siktir. Kadınlarda en çok görülen kanser tipleri arasında 5. sıradadır (29, 33). Yıllık insidansı erkekler için 1.3/100.000, kadınlar için 3.2/100.000'dir (34). Kansere bağlı ölümlerin %1' inden azını oluşturmaktadır (35, 36).

Hücre tipine göre üç kategoride incelenirler (23).

- 1- Folliküler hücre differansiyasyonu gösteren tümörler
- 2- C hücre differansiyasyonu gösteren tümörler
- 3- Folliküler ve C hücre differansiyasyonu gösteren tümörler

Tiroid karsinomlarının çoğunluğu folliküler hücre differansiyasyonu gösteren tümörler grubunda olup bunların büyük bir kısmı papiller karsinomlardır.

PAPİLLER KARSİNOM

Folliküler hücrelerden köken alan ve karakteristik nükleer özellikler sergileyen malign epitelyal tümördür (29).

Epidemiyoloji:

Büyük bir kısmı 20-50 yaş arasındaki erişkinlerde görülür. Kadın/erkek oranı 4/1' dir. 15 yaşından önce nadiren görülürler ancak pediatrik tiroid maligniteleri içerisinde en sık görülen tiptir. Genel sağkalım özellikle 45 yaşın altındaki hastalarda %90' ın üzerindedir (29).

Papiller karsinom insidansı günümüzde dünya genelinde giderek yükselmekte olup mortalite oranı azalmaktadır. Örnekleme tekniklerine bağlı olarak otopsideki ve tiroidektomi materyallerindeki insidental papiller karsinom odaklarının prevalansı %5-35 arasında değişiklik göstermektedir. Klinik olarak saptanabilen tümör insidansı otopsidekilere göre daha düşüktür (29).

Etiyoloji:

1.Radyasyon: Etiyopatogenezde en önemli faktör baş-boyun ve toraksa uygulanan radyasyondur. Olguların %5-10' unda boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü vardır (23). Radyasyona maruziyetin genç yaşta olması daha risklidir. Çocuklar, özellikle kızlar daha hassastır (37). 15-20' li yaşlardan sonra risk azalır (38). Maruziyet sonrası yaklaşık olarak 20-25 yıl içerisinde malignite geliştiği gösterilmiştir (39, 40). Radyasyon dozu karsinom gelişme riski ile ilişkilidir (28, 40). Çok yüksek dozlarda muhtemelen hücre ölümünün etkisi ile tiroid kanser gelişme riskinde düşüş saptanmıştır (29). Çernobil nükleer kazası sonrası Belarus ve Ukrayna' da papiller tiroid karsinom insidansında artış görülmüş olup özellikle çocuklar etkilenmiştir (31, 38, 39). İyot-131 ile kanser riski arasında ilişki gösterilememiştir (41).

2.İyot: İyot eksikliğinde tiroid malignitesi insidansı artış gösterir. İyot eksikliği olan bölgelerde en sık görülen tiroid malignitesi papiller karsinomdur (42). Bu bölgelerde gelişen tiroid karsinomları iyottan zengin bölgelere göre daha agresif ve daha az differansiyedir (43).

3.Genetik Faktörler: Tirozin kinaz gen reseptörlerindeki (*RET* ve *TRK*) kromozom yeniden düzenlenmesi papiller tiroid karsinomunda en yaygın genetik faktördür. Papiller tiroid karsinomunda *RET* genindeki yeniden düzenlenme *RET/PTC* olarak isimlendirilir. *RET/PTC* insidansı sporadik erişkin papiller tiroid karsinomunda %20-30, çocuklar ve genç erişkinlerde %45-60, tedavi amaçlı radyasyona veya kaza sonrası radyasyona maruz kalanlarda %50-80 olarak saptanmıştır. *RET/PTC*' nin çok sayıda kimerik formu tespit edilmiş olup en yaygın görüleni *RET/PTC1*' dir. Radyasyona maruz kalanlarda, solid ve tall cell varyant papiller karsinomda ağırlıklı olarak görülen mutasyon tipi *RET/PTC3*' tür. *RET/PTC1* ise klasik papiller yapılar gösteren tümörler ve papiller mikrokarsinomda yaygındır. *TRK* kromozom yeniden düzenlenmesi papiller karsinomların yaklaşık %10' unda bulunmuştur (29).

HRAS, *KRAS* ve *NRAS* olmak üzere 3 *RAS* geni tarif edilmiştir. *RAS* mutasyonu hem benign tiroid nodüllerinde hem de malign lezyonlarda izlenmiştir. Bir çalışmada folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarının %43' ünde görülmüştür (38, 44).

BRAF, mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) aktivatörü olup 7. kromozom üzerinde bulunur. Papiller karsinomlu olguların yaklaşık olarak %45' inde, anaplastik

karsinomlu olguların ise %25'inde *BRAF* mutasyonu izlenmektedir. Folliküler tiroid karsinomu, meduller karsinom ve benign tiroid tümörlerinde saptanmamıştır. *BRAF*, *RAS* ve *RET* mutasyonları papiller karsinomda aynı anda görülmemektedir (29, 45).

PAX8-PPAR γ gen yeniden düzenlenmesi folliküler varyant papiller tiroid karsinomunda izlenmiştir. Yalnızca malign lezyonlarda değil, benign lezyonlardan folliküler adenomlarda da saptanmıştır (44).

β *katenin* mutasyonu kribriform moruler varyant papiller karsinomda ailesel adenomatöz polipozis koli ile ilişkili olarak saptanmıştır. Konvansiyonel papiller karsinomda görülmez (29).

4.Genetik Geçişli Ailevi Hastalıklar: Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), Cowden sendromu, Gardner sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu, Pendred sendromu ve papiller renal hücreli karsinomlu hastalarda tiroid karsinomu birlikteliği gösterilmiştir (29, 38, 39, 46, 47).

FAP' lı hastalarda hayat boyu tiroid kanseri gelişme riski yaklaşık olarak %2'dir (48). FAP' lı genç kadınlarda normal bireylere göre tiroid kanseri görülme riski 160 kat daha yüksektir (47). Bu hastalarda en sık (%90) kribriform moruler varyant izlenir (49-52). PTEN (Phosphatase and tensin homolog) hamartom tümör sendromu olan Cowden sendromunda daha çok folliküler karsinom görülmektedir. Cowden sendromlu olgularda papiller tiroid karsinomu nadiren izlenmektedir ve tipik olarak folliküler varyanttır (29, 47). Ciltte aşırı pigmentasyon, hormonal aşırı aktivite ve miksom ile karakterize Carney kompleksinde ise tiroid kanseri riski düşük olup olguların %15' inde papiller ve folliküler tiroid karsinomu izlenmiştir. Erken yaşlanma sendromu olan Werner sendromunda da daha çok folliküler karsinom ve anaplastik tiroid karsinomu riski artmakla birlikte papiller tiroid karsinomunda da risk artışı mevcuttur. Ailesel nonmeduller tiroid karsinom sendromunda ise tiroid karsinomuna eşlik eden diğer sendromların yokluğu ve 3 veya daha fazla aile bireyinde nonmeduller tiroid kanseri olması gereklidir (47).

5.Benign Tiroid Bezi Hastalıkları: Kronik lenfositik tiroiditte papiller karsinom insidansı artış gösterirken Graves hastalığında sıklığının artıp artmadığı tartışmalı bir konudur (23).

Klinik:

Hastalar genellikle tiroide ağrısız nodül ile ya da servikal lenfadenopati ile başvururlar. Servikal lenfadenopati hastaların %27' sinde mevcuttur. Hastaların %20' sinde izlenen disfaji, ses kısıklığı ve stridor diğer lokal semptomlardır. Bazı hastalar ise asemptomatiktir ve nodül görüntüleme yöntemleriyle insidental olarak saptanır. İnsidental olarak saptanan papiller karsinomlarda 20 yıllık sağkalım %98' in üzerindedir (29).

Papiller karsinomlu hastalarda TSH düzeylerinde anormallik nadiren izlenir. Serum tiroglobulin düzeyleri malignitenin tanısında değil, total ya da totale yakın tiroidektomi uygulanan veya iyot 131 tedavisi almış hastalarda metastatik tiroid karsinomunun ya da rekürrensini takibinde faydalıdır (29).

Sintigrafik incelemede tipik olarak soğuk nodüllerdir. Ultrasonografik (USG) olarak hipoekoik ya da izoekoik solid nodüllerdir. Kistik değişiklikler ve mikrokalsifikasyon alanları görülebilir. Doppler incelemede nodül içerisinde yüksek kan akımı izlenir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) substernal kitleleri, ekstratiroidal yayılımı ve lenfadenopatileri değerlendirmede faydalıdır (4).

Tümör Yayılımı ve Evreleme

Papiller karsinom lenfatik yol ile metastaza eğilimlidir. Servikal lenf nodu tutulumu hastalığın ilk bulgusu olabilir. Lenf nodu metastazları daha çok kistik niteliktedir (23).

Uzak metastaz tanı anında oldukça nadir olup %2-5 oranındadır (4). Kan yoluyla yayılım en sık akciğere ve kemiklere gerçekleşirken, yumuşak doku, deri, karaciğer, beyin, adrenal bez, böbrek, pankreas ve meme gibi organlarda da metastaz saptanabilir (23, 53).

Evrelemede kullanılan parametreler, yaş, primer tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım, bölgesel ve uzak metastaz varlığıdır. TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması ve evreleme Tablo 1 ve 2' de gösterilmiştir (29, 54).

Tablo 1: Tiroid karsinomunun TNM sınıflaması (29, 54)

T- Primer Tümör

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör bulgusu yok

T1 Tümör tiroide sınırlı, ≤ 2 cm

T1a Tümör tiroide sınırlı, ≤ 1 cm

T1b Tümör tiroide sınırlı, > 1 cm ve ≤ 2 cm

T2 Tümör tiroide sınırlı, > 2 cm ve ≤ 4 cm

T3 Tümör tiroide sınırlı, > 4 cm veya minimal ekstratiroidal yayılım mevcut (sternotiroidal kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya yayılım)

T4a Orta derecede ilerlemiş hastalık. Tümör hangi boyutta olursa olsun tiroid kapsülünü aşmış, subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal siniri invaze etmiş

T4b Çok ilerlemiş hastalık. Tümör, prevertebral fasyayı, karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş

*Multifokal tümörlerde sınıflama için en büyük çap kullanılır.

Bütün anaplastik (andifferansiye) tümörler T4 kabul edilir.

T4a İntratiroidal anaplastik karsinom

T4b Makroskopik olarak ekstratiroidal yayılım gösteren anaplastik karsinom

N- Bölgesel lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1a Level VI lenf nodlarına metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian, peritiroidal)

N1b Unilateral, bilateral veya kontralateral (Level I, II, III, IV, V) veya retrofaringeal veya üst mediastinal (Level VII) lenf nodlarına metastaz

*Yalnızca psammom cismi içeren lenf nodları Nx olarak değerlendirilmeli

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz mevcut

Tablo 2: Papiller tiroid karsinomunda evreleme (29, 54)

<u>45 yaşın altında</u>	
Evre I	Herhangi bir T, N, M0
Evre II	Herhangi bir T, N, M1
<u>45 yaşın üzerinde</u>	
Evre I	T1, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre III	T3, N0, M0
	T1, N1a, M0
	T2, N1a, M0
	T3, N1a, M0
Evre IVA	T4a, N0, M0
	T4a, N1a, M0
	T1, N1b, M0
	T2, N1b, M0
	T3, N1b, M0
	T4a, N1b, M0
Evre IVB	T4b, herhangi bir N, M0
Evre IVC	Herhangi bir T, N, M1

Makroskopi

Tümör boyutu sıklıkla 1-3 cm arasındadır. Multifokalite sık görülür. Kesit yüzü gri-beyaz renkli, düzensiz sınırlıdır ve çevre tiroid parankimine infiltrasyon gösterir. Birçok tümörde kistik dejenerasyon alanı izlenebilir. Tamamı kistik tümörler oldukça nadirdir (29). İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonrası hemoraji ve nekroz alanları izlenirken spontan nekroz ve hemoraji nadirdir. Bazı tümörlerde papiller yapılar seçilebilir. Kalsifikasyon görülebilir (4). Primer tümör genellikle solid iken lenf nodu metastazları kistik olabilir. Peritiroidal yağlı doku, çizgili kas, özofagus, larinks ve trakeaya yayılım izlenebilir (29).

Mikroskopi

Papiller karsinomun tanısı için karakteristik nükleer özelliklerin görülmesi yeterlidir. Bununla birlikte, büyüme paterni, psammom cismi, fibrozis ve kolloid özellikleri tanıda yardımcı diğer morfolojik bulgulardır.

***Yapısal Patern**

Papiller büyüme paterni karakteristiktir. Pür papiller formu nadirdir. Genellikle folliküller ile birlikte karışık halde bulunurlar. Papillalar kompleks yapıda olup tek sıralı, polarizasyonunu kaybetmiş epitelyal hücrelerle döşelidir. Bazen ödemli görünüme sahip olabilirler. Nadiren sap kısmında yoğun lenfoid infiltrasyon içerebilirler (4, 29).

Nodüler hiperplazi ve folliküler adenomda da papilla yapıları izlenebilir. Buradaki papiller yapılar basit olup dallanma yapmazlar, nükleuslar bazalde yerleşimlidir, polarite kaybı yoktur. En önemlisi de papiller karsinom nükleer özelliklerini içermezler (4).

***Tümör hücreleri**

Tümör hücreleri kuboidal ve düşük kolumnar şekilli olup papiller yapıları ve neoplastik follikülleri döşerler. Papiller tiroid karsinom tipi nükleus olarak tanımlayacağımız bazı nükleer özellikler içerirler: Nükleer irileşme, nükleer kalabalıklaşma ve üst üste binme, kromatin şeffaflaşması, nükleer kontur düzensizliği, nükleer yarıklanma, nükleer psödoinklüzyon ve belirgin mikronükleol (4, 55).

a) Nükleer irileşme: Papiller karsinom nükleusları çevredeki nonneoplastik tirositlere göre 2-3 kat daha iridir. İrileşmeye bağlı olarak bazal polarizasyonda kayıp ortaya çıkar (30).

b) Nükleer kalabalıklaşma ve üst üste binme: Nükleer irileşmenin sonucunda bu görünüm ortaya çıkar (4).

c) Kromatin şeffaflaşması: Kromatinin nükleer membrana doğru göçü nedeniyle nükleus birçok tümörün aksine hiperkromatik değil hipokromatik görünüme sahiptir. Kromatin marjinasyonu nükleusun şeffaf görünmesine neden olmaktadır. Bu görünüm, buzlu cam nükleusu ya da Orphan Annie nükleusu olarak da bilinir (4). Frozen kesitlerde ve sitoloji materyallerinde yoktur ya da daha az belirgindir (23). Onkositik varyant papiller karsinomda nükleus aksine daha hiperkromatiktir (30, 55).

d) Nükleer kontur düzensizliği: Papiller tiroid karsinomunda, yuvarlak görünüme sahip normal tirositlerin aksine, oval, uzamış şekilli, köşelenmeler gösteren nükleuslar izlenir. Nükleer kontur düzensizliği değerlendirmesi frozen kesitlerden

yapılmamalıdır çünkü bu kesitlerde artefaktüel olarak membran düzensizliği görülebilir (4).

e) Nükleer yarıklanma: Nükleusun uzun eksenini boyunca görülen, nükleer membranın derin invajinasyonu ile ortaya çıkan nükleer özelliktir. Yarıklanma bazen lineer ve düzgün (kahve çekirdeği), bazen de düzensiz (patlamış mısır) görünümündedir (4). Tiroidin benign lezyonlarında ve diğer tiroid karsinomlarında da izlenebilir (28).

f) Nükleer psödoinklüzyon: Nükleer membranın invajinasyonu sonucu oluşan diğer bir nükleer membran düzensizliğidir. Yuvarlak, keskin sınırlı ve sitoplazma rengindedir. Papiller karsinomların yalnızca %50' sinde mevcuttur (4). Kromatin marjinasyonunun aksine frozen kesitlerde ve sitoloji materyallerinde daha sık rastlanır (40).

g) Belirgin mikronükleol: Normal follikül epitel hücrelerinde santralde yerleşimli, tek nükleolus mevcutken, papiller tiroid karsinomunda multipl, küçük ve periferik yerleşimli mikronükleol bulunur. Onkositik değişim gösteren papiller karsinomda ise iri, santralde yerleşmiş kırmızı nükleol mevcuttur (30).

***Psammom Cisimleri**

Papiller karsinomların %40-50' sinde mevcuttur. Yuvarlak ya da sferik şekilli, konsantrik tabakalar oluşturan kalsiyum depozitleridir (4). Papilla uç kısmı ve korlarında, tümör stromasında ve lenfatik kanal içerisinde bulunur (42). İntralüminal psammom benzeri cisimler folliküler adenom ve folliküler karsinomda, özellikle de onkositik tipte görülebilir. Bu nedenle, özellikle onkositik lezyonlarda follikül lümenindeki kalsifiye kolloidden ayrılmaları önemlidir (4). Psammom cisimlerinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte makrofajların üretmiş olduğu osteopontinin gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (23). Diffüz sklerozan varyant ve *RET/PTC* yeniden düzenlenmesi içeren papiller karsinomda daha siktir. RAS mutasyonu içeren tümörlerde ve folliküler varyant papiller karsinomda ise daha az sıklıkta rastlanır (4). Boyun lenf nodlarında ve normal tiroid dokusunda görüldüğünde papiller karsinoma rastlanma olasılığı yüksektir (23).

***Tümör Fibrozisi**

Papiller karsinomların %50-90' ında mevcuttur. Papillalardaki fibrozis yanısıra tümör stromasında da tümör hücrelerini bölen, bazen psödokapsül oluşumuna neden olan, geniş ve düzensiz görünümde fibrozis alanları izlenir. Fibrozis tipik olarak sklerotik tiptir, daha az sıklıkla desmoplastik tip olabilir. Papiller karsinom için spesifik olmayıp diğer folliküler neoplazmlarda da izlenebilir (4).

***Diğer Mikroskopik Özellikler**

Neoplastik follikül içerisindeki kolloid, yoğun ve koyu eozinofiliktir. Lümente ve papillalar arasında multinükleer dev hücreler ve köpüksü makrofajlar izlenebilir. Muhtemelen kolloid sızıntısına karşı cevap olarak ortaya çıkmaktadır (4, 23).

Skvamöz metaplazi, olguların %20' sinde mevcut olup özellikle de klasik varyant papiller karsinom ve diffüz sklerozan varyant papiller karsinomda yaygındır. Keratinizasyon içerebilir. Tiroglobulin ile negatiftir (4).

Kistik değişiklikler ve asellüler hyalen materyal bulunabilir (40).

Mitoz oldukça nadirdir veya yoktur. Tipik olarak 10 büyük büyütme alanı (BBA)' nda 1-2 mitozdan daha azdır. Fazla sayıda mitoz izlenirse az differansiye tiroid karsinomu ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4, 23, 28).

Tümör stromasında ve tümör çevresindeki normal tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon izlenebilir. Vakaların %25-40' ında mevcuttur. Lenfositik infiltrasyonun tümöre cevap olarak mı geliştiği ya da kronik lenfositik tiroiditin bir parçası mı olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Tümöre uzak tiroid dokusunda ya da karşı lobda lenfositik infiltrasyon görülmedikçe kronik lenfositik tiroidit tanısı vermekten kaçınılmalıdır (4, 23, 28).

Prekürsör Lezyonlar

Folliküler nodüler hastalık, folliküler adenom ve kronik lenfositik tiroiditin papiller tiroid karsinomu için prekürsör lezyon olduğu düşünülmektedir. Folliküler epitelyal displazi, kronik lenfositik tiroiditli olgularda tiroid parankiminden keskin sınırlarla ayrılan, genellikle 1 mm'den küçük ve nükleer özellikler bakımından papiller karsinomu andıran odaklardır. Bununla birlikte lezyonu meydana getiren hücrelerde

intranükleer psödoinklüzyonun bulunmayışı, lezyonun papilla içermeyişi ve infiltratif sınırlı olmayışı ile papiller karsinomdan ayrılır. Aralarındaki morfolojik ve immunohistokimyasal benzerlikler nedeniyle, kronik lenfositik tiroidit zemininde gelişen papiller karsinomlu olgularda prekürsör lezyonlar oldukları ileri sürülmüştür. Multinodüler guatrli hastalarda monoklonal ve poliklonal folliküler nodüller içerisinde unifokal ya da multifokal odaklar şeklinde papiller karsinoma transformasyon gösteren alanlar görülebilmektedir. Bu durum folliküler adenomu da içeren folliküler nodüler hastalığın papiller karsinoma zemin hazırladığını düşündürmektedir. Daha önce bahsedildiği üzere, hazırlayıcı bir faktör olduğu bilinen bazı ailesel geçişli sendromlarda da komponent olarak tiroid karsinomları görülebilmektedir (56).

Histopatolojik Varyantlar

Tall cell, kolumnar hücreli, solid, diffüz sklerozan ve hobnail hücreli papiller karsinom varyantları, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı riski yüksek saldırgan varyantlardır. Bu nedenle papiller karsinomların varyantları tanınmalı ve saldırgan komponentin varlığı ve yaygınlığı patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir (57).

Papiller Mikrokarsinom

1 cm veya daha küçük boyutlu, insidental olarak saptanan papiller karsinom için kullanılan terim olup papiller karsinomun en yaygın formudur (29). Önceleri okkült sklerozan karsinom veya nonenkapsüle sklerozan tümör olarak da isimlendirilmiştir (23). Benign tiroid lezyonları için yapılan tiroidektomilerde %5-17 oranında rastlanır. Boyut olarak sıklıkla 0.1-0.3 cm arasında değişmektedir (4). Küçük boyutlu oldukları için makroskopik olarak gözden kaçabilirler. 1 mm altında olanlar sıklıkla folliküler paterndedir ve desmoplastik stroma içermez. Pür papiller yapı ya da baskın olarak papiller yapı içeren mikrokarsinomlar daha büyük boyuttadırlar (ortalama 5 mm). Genellikle kapsülsüz olup tiroid periferinde yerleşimlidir. Kapsülsüz ve yaygın skleroz içerenler total enkapsüle olanlara göre daha kötü gidişlidir (58). Çocuklarda daha agresif davranış gösterirken erişkinlerde nadiren servikal lenf nodu metastazı yaparlar. Lenf nodu metastazı yapan mikrokarsinomlarda p27 kaybı ve siklin D1 overekspresyonu izlenmiştir (29).

Foliküler Varyant

Papiller karsinomların %15-20' sini oluşturur. Makroskopik olarak enkapsüle folliküler neoplazmlara benzerler. Papiller yapılar içermeyen, küçük-orta büyüklükte, düzensiz şekilli folliküllerden oluşur (29). Folliküler patern %50' den fazla olmalıdır. Folliküler büyüme paternine ek olarak solid alanlar, yuvalanmalar ve trabeküler yapılar da içerebilir (4). Follikül lümenlerinde, değişik miktarlarda, kenarları yenik, hipereozinofilik kolloid izlenir. Follikülleri döşeyen tirozit nükleuslarında papiller karsinoma özgü nükleer özellikler mevcuttur. İntranükleer psödoinklüzyonlar konvansiyonel papiller karsinoma göre daha az sıklıkta görülür. Stromal skleroz ve psammom cisimleri nadirdir ancak folliküller içinde multinükleer dev hücreler sıktır. Klasik papiller karsinoma göre enkapsülasyon daha fazladır. Olguların yaklaşık olarak 1/3' ü enkapsüledir. Lenf nodu metastazı ve nadiren hematogen metastaz görülebilir. Prognoz klasik papiller karsinom ile aynıdır (29). Ancak enkapsüle folliküler varyant ve diffüz folliküler varyant alt tiplerinde klinik davranış farklılık gösterir (4).

Enkapsüle Folliküler Varyant

Lindsay tümörü olarak da bilinir (23). Total enkapsüle olup kapsül invazyonu, papiller yapılar ve psammom cisimleri içermez. Tanı, papiller karsinom nükleer özelliklerine bakılarak verilir. Çoğu tümörde nükleer özellikler diffüzdür ancak bazı vakalarda fokal olarak saptanır (4). Nükleer özellikler fokal olduğunda deneyimli endokrin patologlar arasında bile büyük tanısal farklılıklar görülmektedir (7).

Nüks ve metastaz ile seyretmediklerinden, aşırı tedaviyi ve artan tedavi masraflarını engellemek adına noninvaziv enkapsüle folliküler varyant papiller karsinomlu olgular için papiller karsinom benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) terimi kullanılması önerilmektedir. NIFTP için belirlenen tanı kriterleri Tablo 3'te sunulmuştur (59).

Tablo 3: NIFTP tanı kriterleri

<ol style="list-style-type: none">1. Enkapsülasyon veya çevre tiroid dokusundan iyi sınırla ayrılma2. Folliküler (mikro/normo/makrofolliküler) büyüme paterni<ul style="list-style-type: none"><%1 papilla<%30 solid/trabeküler/insuler büyüme paternipsammom cisimleri yokluğu3. Nükleer skor 2-3*<ul style="list-style-type: none">• Nükleer şekil ve boyut (İrileşme/üstüste binme/kalabalıklaşma, uzama)• Nükleer membran düzensizliği (Düzensiz kontur, çentik, psödoinklüzyon)• Kromatin özellikleri (marjinasyon/buzlu cam nükleus)4.Vasküler ya da kapsüler invazyon yokluğu5. Tümör nekrozu yokluğu6. Yüksek mitotik aktivite yokluğu (<3/10 BBA) <p>*Yukarıdaki özelliklerin varlığında 1, yokluğunda 0 puan verilir. Her üç madde için puanlama yapılarak total nükleer skor hesaplanır.</p>

Diffüz (multinodüler) Folliküler Varyant

Genç kadınlarda daha sık görülen, agresif davranışlı, oldukça nadir folliküler varyant alt tipidir. Bir veya her iki lobu da tutabilir. Makroskopik olarak multipl tümör nodülleri mevcut olup mikroskopik olarak kapsülsüz, infiltratif büyüme gösteren, mikrofolliküler yapılar oluşturan varyanttır. Bazı vakalarda tiroid bezi diffüz tutulur. Ekstratiroidal yayılım ve vasküler invazyon tipik olarak mevcuttur. Lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı çok yaygındır (4).

Makrofolliküler Varyant

En nadir varyant olup %50' den fazlası makrofolliküllerden (>200µm) oluşur (4). Çoğu enkapsüle ve büyük boyutludur. Hiperplastik nodül ya da makrofolliküler adenom ile karışır. Folliküllerin çoğu hiperkromatik nükleuslu tiroisitler ile döşelidir. Tiroisitlerin bazılarında çentik ve psödoinklüzyon içeren iri, şeffaf nükleuslar bulunur (29). Mikroskopik olarak, küçük büyümede, nükleer özellikler farkedilmezse rahatlıkla benign lezyonlarla karışabilir. Klinik davranış diğer folliküler varyant tümörlerle benzer olup lenf nodu metastaz riski düşüktür (4, 60).

Onkositik Varyant

Nadir bir varyanttır. Makroskopik olarak sıklıkla kızıl kahverenkli. Nadiren gri beyaz renkli olabilir. Mikroskopisinde papiller ve folliküler yapılar izlenebilir. Papiller yapıların ince fibrovasküler korları, geniş, granüler eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli onkositik hücreler ile çevrilidir. Nükleer özellikler ise klasik papiller karsinom ile aynıdır (29). Nükleol görülebilir ancak onkositik folliküler adenom ve karsinomdaki kadar belirgin değildir. Onkositik varyant papiller karsinomların %38-87'inde zeminde kronik lenfositik tiroidit saptanmıştır. *BRAF* mutasyonu olguların yaklaşık olarak yarısında mevcuttur. Klinik gidiş klasik papiller karsinom ile benzerdir (4).

Warthin Benzeri Varyant

Onkositik papiller karsinomun alt tipi olup kadınlarda daha yaygın görülür. Tükürük bezinin Warthin tümörüne (papiller kistik lenfomatozum) benzer. Makroskopik olarak iyi sınırlı, solid nodüller olup bazen santral kistik alanlar içerebilir. Mikroskopik olarak, papiller karsinom nükleer özellikleri gösteren onkositik hücrelerle döşeli ve stromasında lenfositik infiltrasyon bulunan papiller yapılar mevcuttur. Germinal merkezi belirgin lenfoid folliküller izlenebilir. Vakaların büyük çoğunluğu kronik lenfositik tiroidit ile ilişkilidir. Klinik gidiş klasik papiller karsinom ile benzer olup lenf nodu metastazı yapabilir, uzak organ metastazı oldukça nadirdir (4, 61).

Şeffaf Hücreli Varyant

Tümörün %50' den fazlasında şeffaf sitoplazma içeren hücreler mevcuttur. Bu görünüm, glikojen, lipid veya tiroglobulin birikiminden ya da şişmiş mitokondrilerden kaynaklanır (4). Bazı tümörler tümüyle şeffaf hücrelerden oluşur. Bazı tümörlerde onkositik hücre kümeleri görülebilir. Nükleer özellikler klasik papiller karsinomda olduğu gibidir. Büyüme paterni baskın olarak papiller olup folliküler veya insuler yapılar da içerebilir (62). Bazı tümörlerde sitoplazma PAS ile pozitif, diastaz sensitiftir. Alsiyan mavisi ile nadiren intra ve ekstrasellüler mürin gösterilebilir. Ayırıcı tanısında metastatik tümörler (böbrek), şeffaf hücreli meduller karsinom ve paratiroid tümörleri yer alır. TTF-1, PAX8 ve tiroglobulin pozitifliği ile papiller karsinom nükleer özelliklerinin bulunması ayırıcıdır (29). Klinik davranış klasik papiller karsinom ile benzerdir (4).

Diffüz sklerozan varyant

Papiller karsinomlu olguların %2' sini oluşturur. Kadınlarda daha fazla görülür. Sıklıkla genç erişkinlerde ve çocuklarda (ortalama yaş 18-29) görülmekte olup genellikle kitle yapmaksızın bir veya her iki tiroid lobunu diffüz olarak tutar. Hastalarda radyasyon maruziyeti öyküsü bulunabilir (4). Klinik olarak kronik lenfositik tiroidit ile karışabilir (23). Mikroskopik olarak yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cismi, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis görülür (63). Büyük bir kısmında lenfatik boşluklar içerisinde yaygın skuamöz morul oluşturan küçük papiller yapılar izlenir. Neoplastik hücreler klasik papiller karsinom hücrelerine benzer, şeffaf, glikojenden zengin sitoplazma içerebilirler. Dominant nodül varlığında nadiren folliküler patern görülebilir. Çevre tiroid sıklıkla kronik lenfositik tiroidit içerir. Yaygın ekstratiroidal yayılım ve bölgesel lenf nodu metastazı izlenebilir. Olguların %25' inde akciğer metastazı mevcuttur (29). *BRAF* ve *RAS* mutasyonu nadirdir. Sıklıkla *RET/PTC1* ve *RET/PTC3* mutasyonları saptanır. Hastalısız sağkalım oranı klasik papiller karsinoma göre daha düşüktür (23).

Tall Cell Varyant

Papiller karsinomlu olguların %1.3-12' sini oluşturan nadir, agresif bir varyanttır (57). Sıklıkla yaşlı ve erkek hastalarda görülür. Hücre boyu genişliğinin 3 katı veya daha fazlasıdır. Bu yüksek hücreler tümörün %50' sinden fazla olmalıdır (4). Papiller karsinomun diğer varyantlarına değişen yaygınlıkta eşlik edebilir. Varlığı ve yaygınlığı patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir. Papiller, trabeküler ve kordon benzeri yapılardan oluşan büyüme paterni görülebilir, folliküler yapılar nadirdir. Çentik ve nükleer psödoinklüzyonlar klasik papiller karsinoma göre daha yaygın görülür. Neoplastik hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. Ekstratiroidal yayılım ve uzak organ metastazı klasik papiller karsinoma göre daha yaygın görülür (29). Olguların %80' inde *BRAF* mutasyonu mevcuttur (23). Dedifferansiyasyona meyilli olup anaplastik karsinom veya az differansiye tiroid karsinomunda iyi differansiye komponent olarak bulunabilir (4).

Hobnail Varyant

Daha çok kadınlarda görülen nadir ve agresif bir varyanttır. Tanı için kabara çivisine benzer hücrelerden oluşan neoplastik komponentin %30'dan fazla olması

gerekir. Onkositik hücreli ve şeffaf hücreli değişiklikler içerebilir. Papiller hiperplazili tiroid nodülleri ve metastatik lezyonlar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (64). *BRAF* mutasyonu, olguların %50' sinden çoğunda mevcuttur (57).

Kolumnar Hücreli Varyant

Erken sekretuar endometriuma benzeyen, subnükleer ve supranükleer vakuolizasyonları bulunan, psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşur. Hiperkromatik, elonge nükleuslu hücreler baskındır. İri, şeffaf hücreler fokal olarak görülür. Klasik nükleer özellikler çok yaygın değildir. Çoğu tümörde papiller, folliküler, trabeküler ve solid patern görülür. Folliküller uzamıştır ve boş tübüler glandlara benzer. Bu yüzden gastrointestinal sistem, endometrium ya da akciğer kaynaklı metastatik adenokarsinomla karışır. TTF-1 ve tiroglobulin pozitifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır. Olguların %10-55'inde CDX2 pozitif olduğundan intestinal malignite metastazı ile ayırımı için CDX2 kullanılmamalıdır. Buna benzer olarak östrojen reseptörü pozitifliği de 2/3 vakada gösterilmiştir. Bu nedenle endometrium adenokarsinomdan ayırım için östrojen reseptörü kullanılamaz. *BRAF* mutasyonu olguların 1/3' ünde mevcuttur. Klasik papiller karsinoma göre daha agresif klinik davranış gösterirler (29, 62).

Solid Varyant

Erişkinlerdeki papiller karsinomun %1-3' ünü oluşturur. Genç erişkinlerde prevelans daha yüksektir. Özellikle radyasyona maruziyet öyküsü olan çocuklarda daha sık izlenir. Çernobil nükleer kazası sonrası gelişen pediatrik papiller karsinomlar arasında solid varyant %30-35 olarak saptanmıştır (4). Papiller karsinom nükleer özelliklerini gösteren tümör hücrelerinden oluşan, fibröz stroma ile ayrılmış yuvarlak şekilli, dolu folliküller olarak gözlenen solid adalar mevcuttur (29). Solid adalar %50' den fazla olmalıdır. Olguların %80' inde *RET/PTC3* mutasyonu mevcuttur. Ekstratiroidal yayılım ve vasküler invazyon vakaların 1/3' ünde görülür. Solid varyant papiller karsinom, solid, trabeküler, insuler büyüme paternleri göstermesi nedeniyle az differansiye tiroid karsinomu ile karışabilir. Nekroz, yüksek mitotik aktivite olmaması, papiller karsinomun nükleer özelliklerinin bulunması ile ayırım yapılır (4).

Kribriiform-Moruler Varyant

Tüm papiller karsinomlu olguların %0.5' ini oluşturur. Tipik olarak genç kadınlarda görülür. FAP veya Gardner sendromuna eşlik edebilir. Kribriiform büyüme

paterni ve moruler formasyonlarla karakterizedir. Kribriform büyüme paterni yanısıra trabeküler, solid, papiller ve folliküler büyüme paternleri de gözlenebilir. Skuamöz morullerde keratinizasyon izlenmez. Morullerdeki hücreler biotin benzeri madde birikiminden dolayı şeffaf görülebilir. Hastaların %20' sinde lenf nodu metastazı mevcut olup sağkalım klasik papiller karsinom ile benzerdir (4, 23, 29).

Fasiit Benzeri Stromalı Papiller Karsinom

Nodüler fasiit benzeri belirgin hücrel stromaya sahiptir. Stromanın çok belirgin olması neoplastik epitelyal komponenti saklayabilir. İki duruma dikkat edilmelidir: Birincisi, benign reaktif fibrozis ile karıştırılmamalıdır. Bu karışıklık papiller karsinom alanı yeterli örneklenmediğinde ve nodülün büyük kısmı stromadan oluştuğunda gerçekleşir. İkincisi, papiller karsinoma komşu iğsi hücrelerin varlığı iğsi hücreli anaplastik tiroid karsinomuna transformasyon ile karıştırılabilir. Belirgin pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite ve nekroz olmaması ayırıcıdır (4). Bu varyantta *BRAF* mutasyonu görülebilir. Davranışı klasik papiller karsinom ile benzerdir (62).

İmmunohistokimya

Papiller karsinomun tanısı mikroskopik olarak konulur. Tanıda güçlük meydana getiren olgularda immunohistokimyasal belirleyicilerin kullanılması gerekebilir.

Tiroglobulin, normal follikül epitel hücreleri ve bunlardan gelişen tümörler için en spesifik immunohistokimyasal belirleyicidir. Follikül epitel hücrelerinin sitoplazmasında ve lümendeki kolloidde boyanma gösterir. Ancak diffüzyon yoluyla çevre hücrelerde de boyanmaya neden olabileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir (1, 4). Kuboidal ve kolumnar hücrelerde basık hücrelere göre daha belirgin boyanma gösterir. Tiroid karsinomlarında boyanma sıklığı differansiasyonun derecesine göre farklılık gösterir. Papiller ve folliküler karsinomlu olguların %95'inden fazlasında boyanma mevcuttur (65).

TTF-1, nükleer transkripsiyon faktörüdür. Tiroperoksidaz (TPO) ve tiroglobulin genlerinin ekspresyonunu düzenler. Tiroglobulin gibi normal follikül epitel hücrelerinde ve bunlardan gelişen tümörlerde nükleer pozitiflik gösterir. Ancak tiroglobulin gibi yalnızca folliküler hücrelere spesifik olmayıp akciğer tümörlerinde, küçük hücreli karsinomda, diensefalon tümörlerinde, yüksek dereceli nöroendokrin tümörlerde ve

meduller tiroid karsinomunda da boyanma izlenebilir (4). Papiller karsinomların %96' sında pozitifdir (65).

Papiller tiroid karsinomunun benign lezyonlardan ayırımında, immunohistokimyasal olarak, HBME-1, galektin-3, CK19 ve CITED-1 kullanılabilir.

HBME-1, membranöz boyanma gösteren monoklonal bir antikordur. Mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarında, trakeal epitelde, akciğer, meme ve pankreas adenokarsinomlarında bulunur. Papiller hiperplazinin papiller karsinomdan ayırımında CK19 ve galektin-3' e göre daha spesifik bir belirleyicidir. Klasik varyant papiller karsinomda folliküler varyanta göre daha yaygın ve kuvvetli pozitiflik gösterir. Onkositik neoplazmlarda daha az yaygındır. Az differansiye karsinomlarda %90, anaplastik karsinomlarda %20 oranında immunreaktiftir (4, 65).

Galektin-3, lektin bağlayıcı beta galaktozidaz ailesinin bir üyesidir. Nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterir. Ancak onkositik hücrelerde yalnızca sitoplazmik boyanma mevcuttur. Folliküler varyant papiller karsinomlarda klasik varyanta göre daha hafif şiddette ve fokal boyanma gösterir. Folliküler adenom ve folliküler karsinomda da immunreaktivite gözlenebilir. Kronik lenfositik tiroiditli hastalarda, lenfositik infiltrasyon alanlarında, follikül lümenindeki makrofajlarda ve endotelyal hücrelerde pozitif boyanma izlenebilir. Normal tiroid dokusunda boyanma görülmez (4, 28, 65).

CK19, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin olup hücre iskeletini belirleyen intermediate filament grubunda yer alır. Basit ve glandüler epitelde, çok katlı epitelin bazal tabakasında sitoplazmik ve membranöz boyanma gösterir. Normal tiroid dokusu, kronik lenfositik tiroidit, ince iğne aspirasyonu alanları, hiperplastik nodüller ve folliküler adenomda boyanma izlenebilir. Ancak papiller karsinomda daha kuvvetli ve diffüz boyanma gözlenir. Bazı olgularda ise normal tiroid dokusunda pozitifken, tümörde negatif olabilir (4, 10, 39, 65).

CITED-1 (CBP/p300 Interacting Transactivators with glutamic acid [E] and aspartic acid [D]-rich C-terminal domain) transkripsiyon faktörlerinin regülasyonundan sorumlu nükleer proteindir. Nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterir. Melanositler, meme epitelyal hücreleri ve testiküler germ hücrelerinde de ekspresyonu izlenmektedir. Noduler hiperplazide %24, folliküler adenomda %16, folliküler karsinomda %50 ve papiller karsinomda %87-93 oranında pozitiflik görülür (15, 65).

Papiller karsinomda, ayrıca, CK7, CAM5.2, AE1/AE3, vimentin, TPO, fibronektin-1, S100A4 pozitif olup CK20, kalsitonin, CEA ve nöroendokrin belirleyiciler negatiftir. Metastaz yapan papiller karsinomlarda tipik olarak p27 kaybı ve siklin-D1 pozitifliği görülür. Çoğu olgu p53 pozitifliği göstermez. Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak %5' in altındadır (4, 29).

TROP-2 ve Midkine

TROP-2, *TACSTD2* (tumor associated calcium signal transducer 2) gen ailesinin bir ürünü olup kromozom 1p32'de lokalizedir. Trofoblast hücre yüzey belirleyicisi olan bir glikoproteindir. Trofoblastik hücrelerde yüksek oranda eksprese edilirler. Aynı zamanda koryokarsinom, nazofaringeal karsinom, kolanjiokarsinom, safra kesesi, pankreas, meme, over, akciğer, mide ve kolon kanseri gibi tümörlerde de pozitifdir (19, 66-74). Yüksek ekspresyonu tümörün davranışı ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Normal tiroid dokusunda ve hiperplastik nodüllerde papiller tiroid karsinomuna göre daha az eksprese olmaktadır. Papiller tiroid karsinomunda lenfatik metastaz için potansiyel belirleyici olarak düşünülmüştür ancak bunun için çok az bilgi mevcuttur (19).

Midkine, 13-15 kDa ağırlığında, heparin bağlayan büyüme faktörüdür (21, 75). Migrasyon, nörogenesis, karsinogenezde rol oynar. Normal dokularda oldukça zayıf ekspresyon gösterir ya da hiç yoktur (22). İmmunohistokimyasal olarak, meme, mide, pankreas kanserlerinde, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında, özofageal skuamöz hücreli karsinomda, gastrointestinal stromal tümörlerde pozitiflik saptanmıştır (76-81). Papiller tiroid karsinomlu olguların %85'inde pozitif olduğu gösterilmiştir. Normal tiroid dokusunda ise boyanma izlenmemiştir (75).

Prognostik Faktörler

Tiroid karsinomlu hastalarda risk gruplarını belirlemek için kullanılan ilk sistem EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) olup yaş, cinsiyet, tümör tipi, ekstratiroidal yayılım ve uzak metastaz varlığı, risk belirleyici faktörler olarak kullanılmıştır. Prognozu belirlemede ise, AGES (Age, Grade, Extent, Size), AMES (Age, Distant metastasis, Extent, Size), MACIS (Distant metastasis, Age, Completeness of Resection, Local invasion, Size) gibi birçok sistem kullanılmıştır (29).

***Yaş:** En önemli prognostik faktörlerden biridir. 45 yaşın üstündeki olgular daha kötü seyretmektedir (82). Çocuklarda ve adolesan dönemde gelişen papiller karsinomlar daha iyi seyirlidir (23).

***Cinsiyet:** Kadınlarda prognoz daha iyidir. Bazı serilerde cinsiyetler arası belirgin bir fark saptanmamıştır (23).

***Ekstratiroidal yayılım:** Kötü prognostik faktördür. Makroskopik olarak tespit edildiğinde prognoz daha da kötü seyretmektedir (39). Tartışmalı bir konudur. Tiroid bezi çevresindeki fibroadipöz doku içerisinde tümör hücrelerinin görülmesinin ekstratiroidal yayılım olmadığını ve gerçek ekstratiroidal yayılım için lateral lobların etrafındaki çizgili kas içerisinde tümör hücrelerini görmek gerektiğini savunan görüşler mevcuttur. İsthmus parankiminde ise çizgili kas lifleri normal olarak bulunabileceğinden bu lokalizasyonda çizgili kasların tümör hücreleri ile infiltre olması durumunda ekstratiroidal yayılımın olduğu söylenemez (30).

***Mikroskopik Varyant:** Tall cell, kolumnar hücreli, solid, diffüz sklerozan, hobnail hücreli varyantlar saldırgan varyantlardır ve daha kötü prognozludurlar (33).

***Radyasyon Öyküsü:** Radyasyon öyküsü olan olgular ile olmayanlar arasında prognoz açısından belirgin farklılık görülmemiştir (23).

***Tümör Boyutu:** Tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşir (23). 2 cm ve altındaki tümörlerde sağkalım daha yüksek bulunmuştur. 1 cm ve altında olan papiller tiroid karsinomlu hastalarda ise tiroid karsinomundan dolayı ölüm çok nadirdir (83). 45 yaş üzeri, tümör boyutu 0.5 cm' den büyük papiller mikrokarsinomlu olgularda, tümör çapı daha küçük olanlara göre daha yüksek oranda santral lenf nodu metastazı izlenmiştir (84).

***Kapsül ve sınırlar:** Enkapsüle ve ekspansif büyüyen tümörler infiltratif olanlara göre daha iyi prognozludur (23).

***Multifokalite:** Multifokal karsinom varlığında metastaz insidansı yüksek ve yaşam süresi daha kısadır (85).

***Uzak metastaz:** En sık akciğer ve kemik metastazı izlenir. Varlığı kötü prognozu gösterir (23).

***Az differansiye, skuamöz veya anaplastik odaklar:** Olguların %5' inden daha azında görülmekte olup varlığı kötü prognozu gösterir (23).

***Grade:** Papiller karsinomların %95' i iyi differansiye tümörlerdir. Düşük dereceli tümörlerde 15 yıl sonra ölüm riski %5 iken yüksek dereceli tümörlerde bu oran %50 olarak saptanmıştır (86).

***DNA ploidi:** Papiller tiroid karsinomunun saldırgan davranışı ile anöploidi arasında doğru korelasyon olduğu gösterilmiştir (23).

***Dolaşımdaki tümör hücreleri:** Varlığı rekürren hastalık ile ilişkilidir (23).

***BRAF:** *BRAF* mutasyonu gösteren olgular daha saldırgan seyirlidir. Radyoaktif iyot ablasyon tedavisine yanıt, diğer olgulara göre daha azdır (23).

Prognozla İlişkili Olmayan Faktörler

Papilla ve folliküler yapıların oranları, fibrozis, skuamöz metaplazi ve psammom cisimlerinin varlığı ya da miktarı ve mikrodamar dansitesi prognozu etkilememektedir (23).

Ayırıcı Tanı

Papiller karsinom, papiller büyüme paterni gösteren folliküler adenom, hiperplastik nodüller ve metastatik tümörler ile karışabilir. Benign papillalar dallanma yapmaz ve fibrovasküler kor içermezler. Papillaları döşeyen tirositlerin nükleusları bazalde yerleşir, polariteleri korunmuştur ve papiller karsinom nükleer özelliklerini taşımazlar. Küçük boyutlu, düzgün konturlu olup koyu kromatine sahiptirler. Ayırımı yapılamayan olgularda, HBME-1, galektin-3 ve CITED-1 pozitifliği malignite tanısını destekler. Tiroide en sık metastaz yapan organ maligniteleri böbrek, akciğer ve memedir. Metastatik odaklar sıklıkla bilateral ve multifokaldir. TTF-1 ve tiroglobulin primer/metastatik tümör ayırımında faydalı olabilir ancak TTF-1' in yalnızca tiroide ait hücrelerde pozitif olmadığı akılda tutulmalıdır (4).

Folliküler varyant papiller karsinom, folliküler karsinom ve metastatik renal hücreli karsinom ile karışabilir. Nükleer özellikler folliküler karsinom ile ayırıcı tanıda yardımcı iken HBME-1, galektin-3 ve CITED-1 ayırımında fayda sağlamaz. Metastatik

renal hücreli karsinom ile ayırıcı tanıda immunohistokimyal belirleyiciler kullanışlıdır (4).

Solid, trabeküler ve insuler komponent içeren papiller karsinomlu olgular, az differansiye tiroid karsinomu ve meduller karsinom ile karışabilir. Papiller karsinoma özgü nükleer özelliklerin varlığı, nekrozun ve çok sayıda mitozun olmaması ($\geq 3/10$ BBA) az differansiye karsinom ile ayırıcı tanıda yardımcıdır. Tiroglobulin, kalsitonin ve monoklonal CEA meduller karsinom ayırımında faydalı olacaktır. Tiroglobulin ile arada sıkışmış folliküllerin pozitif boyanması tanıda zorluk oluşturabilir (4).

Yaygın fibrozis içeren tümörler ise işsi hücreli anaplastik karsinom ile karışabilir. Yüksek mitoz, nekroz ve belirgin nükleer atipi olmaması ayırıcı tanıda yardımcıdır (4).

3. MATERYAL VE METOD

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na 2010-2015 yılları arasında gönderilen total tiroidektomi materyalleri içerisinde, hastanemiz otomasyon sistemi taranarak, folliküler nodüler hastalık (FNH), folliküler adenom (FA), folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (FVPTK), klasik varyant papiller tiroid karsinomu (KVPTK) olguları seçildi. Arşivden rastgele seçilen 23 adet FNH, 17 adet FA, 20 adet FVPTK ve 22 adet KVPTK olgusunun H&E boyalı lamaları yeniden incelenerek en uygun parafin bloklar belirlendi. Seçilen parafin blokların lezyonu temsil eden alanlarından, 2 mm çaplı dermatolojik punch biyopsi aleti yardımı ile 2 adet kor alındı. Elde edilen korlar, her bir tanı grubu için ayrı ayrı hazırladığımız parafin bloklar (tissue micro array – TMA yöntemi) içerisine haritalanarak yerleştirildi. Ayrıca, 20 olguya ait normal tiroid parankiminden (NT) her bir olgu için 2 adet örnek alınarak bir TMA bloğu oluşturuldu.

Oluşturulan TMA bloklarının her birinden 4 mikronmetre kalınlığında, toplam 6 adet kesit Poly-L-Lysine ile kaplı lamlara alındı. 1 adet lam H&E ile boyandı. Diğer lamlara Mesothelioma (MS-1494, Mouse, monoklonal, klon HBME-1, kullanıma hazır, 32 dk inkübasyon, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) , CK19 (MS-198, Mouse, monoklonal, klon A53-B/A2.26, kullanıma hazır, 32 dk inkübasyon, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA), galektin-3 (MS-1756, Mouse, monoklonal, klon 9C4, kullanıma hazır, 32 dk inkübasyon, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA), TROP-2(Rabbit, poliklonal, 1/150 dilüsyon, 15 dk inkübasyon, GeneTex,) ve midkine (A-9, Mouse, monoklonal, 1/50 dilüsyon, 32 dk inkübasyon, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) primer antikörleri ile laboratuvarımızda bulunan otomatik immunohistokimya cihazında (Roche, Ventana, Benchmark, XT, USA) boyama yapıldı. HBME-1 için mezotel hücreleri, CK19 için deri, TROP-2 için prostatik asiner adenokarsinom, galektin-3 ve midkine için ince barsak (duodenum) dokusu pozitif kontrol olarak kullanıldı. Sonuçlar Olympus BX51 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal boyaların değerlendirilmesi

HBME-1 için membranöz, CK19 için membranöz±sitoplazmik, galektin-3 için sitoplazmik±nükleer, TROP-2 için membranöz, midkine için sitoplazmik boyanma gerçek pozitiflik olarak kabul edildi.

Boyanma şiddeti dört kategoride (Tablo 4), boyanma yaygınlığı ise beş kategoride (Tablo 5) değerlendirilerek total skor (Tablo 6) hesaplandı. Total skoru 1 ve daha yüksek olan olgular pozitif olarak kabul edildi.

Tablo 4: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma şiddetine göre boyanma şiddeti skorları

Boyanma Şiddeti Skoru	Boyanma Şiddeti
0	Boyanma yok
1	Hafif boyanma mevcut
2	Orta derecede boyanma mevcut
3	Kuvvetli boyanma mevcut

Tablo 5: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma yüzdesine göre boyanma yaygınlığı skorları

Boyanma Yaygınlığı Skoru	Boyanma Yüzdesi
0	<% 1
1	% 1-25
2	% 26-50
3	% 51-75
4	% 76-100

Tablo 6: İmmünohistokimyasal belirleyicilerin boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığı skoruna göre total skorlarının hesaplanması

Total Skor	(Boyanma şiddeti skoru, Boyanma Yaygınlığı Skoru)
0	(0,0) (1,0) (0,1)
1	(1,1)
2	(1,2) (2,1)
3	(1,3) (3,1)
4	(1,4) (2,2)
5	(2,3) (3,2)
6	(2,4)
7	(3,3)
8	(3,4)

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for social sciences) 23.0 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fischer's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Klinikopatolojik özellikler

* Tüm olguların 79'u kadın (%77.5), 23' ü erkek (%22.5)ti. (Tablo 7)

* Tüm olguların yaşları 19 ile 82 arasında değişmekte olup ortalaması 48.93 ± 12.57 olarak hesaplandı. (Tablo 8)

* Toplam 102 adet olmak üzere, 20 adet (%19.6) normal tiroid (NT), 23 adet (%22.5) folliküler nodüler hastalık (FNH), 17 adet (%16.6) folliküler adenom (FA), 20 adet (%19.6) folliküler varyant papiller karsinom (FVPTK) ve 22 adet (%21.5) klasik varyant papiller karsinom (KVPTK) mevcuttu (Resim1-5)(Tablo 7).

Tablo 7: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	Kadın	Erkek	Total
NT	16 (%80)	4 (%20)	20 (%19.6)
FNH	18 (%78.3)	5 (%21.7)	23 (%22.5)
FA	11 (%64.7)	6 (%35.3)	17 (%16.7)
FVPTK	15 (%75)	5 (%25)	20 (%19.6)
KVPTK	19 (%86.4)	3 (%13.6)	22 (%21.6)
TOTAL	79 (%77.5)	23 (%22.5)	102 (%100)

Tablo 8: Olguların yaşa göre dağılımı

Gruplar	Ortalama Yaş± Standart sapma	Minimum yaş	Maksimum yaş
NT	51.70±13.18	19	68
FNH	53.83±7.51	43	70
FA	48.47±13.11	30	76
FVPTK	46.40±14.59	19	82
KVPTK	43.95±12.41	20	66
TOTAL	48.93±12.57	19	82

* FA' ların en büyük tümör çapı 6.2 cm, en küçük tümör çapı 2 cm olup ortalaması 3.73 ± 1.31 olarak hesaplandı.

* FVPTK' larının en büyük tümör çapı 6 cm, en küçük tümör çapı 1.1 cm olup ortalaması 3.19 ± 1.50 olarak hesaplandı.

* KVPTK' larının en büyük tümör çapı 6 cm, en küçük tümör çapı 1.3 cm olup ortalaması 2.15 ± 0.98 olarak hesaplandı. (Tablo 9)

Tablo 9: Olguların ortalama tümör çapı değerleri

Gruplar	Ortalama tümör çapı (cm) ±standart sapma	Minimum Çap	Maksimum Çap
FA	3.73±1.31	2.0	6.2
FVPTK	3.19±1.50	1.1	6.0
KVPTK	2.15±0.98	1.3	6.0

* Malign olguların (FVPTK+KVPTK) 26'sında (%61.9) kapsüler invazyon mevcuttu. Kapsüler invazyon varlığı KVPTK grubunda FVPTK grubuna göre daha yüksekti ($p<0.001$).

* Malign olguların (FVPTK+KVPTK) 10'unda (%23.8) lenfatik invazyon mevcuttu. Lenfatik invazyon varlığı KVPTK grubunda FVPTK grubuna göre daha yüksekti ($p=0.001$).

* Malign olguların (FVPTK+KVPTK) 11'inde (%26.2) vasküler invazyon mevcuttu. Vasküler invazyon varlığı KVPTK grubunda FVPTK grubuna göre daha yüksekti ($p=0.001$).

* Perinöral invazyon KVPTK olgularının 4 tanesinde (%18.2) gözlemlendi. FVPTK olgularında perinöral invazyon görülmedi. Her iki grup arasında perinöral invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.109$).

* Ekstratiroidal yayılım KVPTK olgularının 6 tanesinde (%27.3) ve FVPTK olgularının 1 tanesinde (%5) gözlemlendi. Her iki grup arasında ekstratiroidal yayılım varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.096$).

* Malign olguların (FVPTK+KVPTK) 8'inde (%19) cerrahi sınır pozitifliği. Cerrahi sınır pozitifliği KVPTK grubunda FVPTK grubuna göre daha yüksekti ($p=0.047$).

* Multifokalite KVPTK olgularının 16 tanesinde (%72.7) ve FVPTK olgularının 15 tanesinde (%75) gözlemlendi. Her iki grup arasında multifokalite varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.000$).

* Malign olguların (FVPTK+KVPTK) 24'ünde (%57.1) ayrıca lenf nodu gönderilmedi ya da peritiroidal lenf noduna rastlanmadı. Geriye kalan 18 olgunun 8'inde (%44.4) lenf nodu metastazı mevcuttu. Lenf nodu metastazı KVPTK grubunda FVPTK grubuna göre daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Malign olguların histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Histopatolojik parametreler	Var/Yok	TOTAL n(%)	FVPTK n(%)	KVPTK n(%)	P
Kapsüler invazyon	Yok	16 (%38.1)	14 (%70)	2 (%9.1)	<0.001
	Var	26 (%61.9)	6 (%30)	20 (%90.9)	
Lenfatik invazyon	Yok	32 (%76.2)	20 (%100)	12 (%54.5)	0.001
	Var	10 (%23.8)	0	10 (%45.5)	
Vasküler invazyon	Yok	31 (%73.8)	20 (%100)	11 (%50)	0.001
	Var	11 (%26.2)	0	11 (%50)	
Perinöral invazyon	Yok	38 (%90.5)	20 (%100)	18 (%81.8)	0.109
	Var	4 (%9.5)	0	4 (%18.2)	
Ekstratiroidal yayılım	Yok	35 (%83.3)	19 (%95)	16 (%72.7)	0.096
	Var	7 (%16.7)	1 (%5)	6 (%27.3)	
Cerrahi sınır pozitifliği	Yok	34 (%81)	19 (%95)	15 (%68.2)	0.047
	Var	8 (%19)	1 (%5)	7 (%31.8)	
Multifokalite	Yok	11 (%26.2)	5 (%25)	6 (%27.3)	1.000
	Var	31 (%73.8)	15 (%75)	16 (%72.7)	
Lenf nodu metastazı	Yok	10 (%55.6)	6 (%100)	4 (%33.3)	<0.001
	Var	8 (%44.4)	0	8 (%66.7)	

İmmünohistokimyasal bulgular

İmmünohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki ekspresyonu

* HBME-1 NT, FNH ve FA' ların tamamında negatifken FVPTK' larının 9'unda (%45), KVPTK' larının 22' sinde (%100) pozitifliği (Resim 6-10).

* CK19 NT' lerin tamamında, FNH' ların 10' unda (%43.5), FA' ların 6' sında (%35.3), FVPTK' larının 14' ünde (%70), KVPTK' larının 21' inde (%95.5) pozitifliği (Resim 11-15).

* Galektin-3 NT, FNH ve FA' ların tamamında negatifken FVPTK' larının 7' sinde (%35), KVPTK' larının 22' sinde (%100) pozitifliği (Resim16-20).

* TROP-2 NT, FNH ve FA' ların tamamında negatifken FVPTK' larının 1'inde (%5), KVPTK' larının 20' sinde (%90.9) pozitifliği (Resim 21-25).

* Midkine NT, FNH, FA ve FVPTK' larının tamamında negatifken KVPTK' larının 2' sinde (%9.1) pozitifliği (Resim 26-30)(Tablo 11).

Tablo 11: İmmunohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki ekspresyonu

		NT n(%)	FNH n(%)	FA n(%)	FNH+ FA n(%)	FVPTK n(%)	KVPTK n(%)	FVPTK+ KVPTK n(%)
HBME-1	+	0	0	0	0	9(45)	22(100)	31(73.8)
	-	20(100)	23(100)	17(100)	40(100)	11(55)	0	11(26.2)
CK19	+	20(100)	10(43.5)	6(35.3)	16(40)	14(70)	21(95.5)	35(83.3)
	-	0	13(56.5)	11(64.7)	24(60)	6(30)	1(4.5)	7(16.7)
Galektin-3	+	0	0	0	0	7(35)	22(100)	29(69)
	-	20(100)	23(100)	17(100)	40(100)	13(65)	0	13(31)
TROP-2	+	0	0	0	0	1(5)	20(90.9)	21(50)
	-	20(100)	23(100)	17(100)	40(100)	19(95)	2(9.1)	21(50)
Midkine	+	0	0	0	0	0	2(9.1)	2(4.8)
	-	20(100)	23(100)	17(100)	40(100)	20(100)	20(90.9)	40(95.2)

İmmunohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki total skor ortalamalarının karşılaştırılması

* HBME-1 total skor ortalaması NT, FNH, FA ve FNH+FA' larda 0, FVPTK' larında 2.70 ± 3.31 , KVPTK' larında 6.68 ± 1.62 ve FVPTK+KVPTK' larında 4.79 ± 3.23 olarak saptandı. FNH+FA/FVPTK+KVPTK, FNH+FA/FVPTK, FNH+FA/KVPTK ve FVPTK/KVPTK grupları arasında HBME-1 total skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$).

* CK19 total skor ortalaması NT' de 4.05 ± 1.93 , FNH' ta 0.87 ± 1.29 , FA' da 1.00 ± 1.70 , FNH+FA' larda 0.93 ± 1.46 , FVPTK' larında 3.75 ± 3.19 , KVPTK' larında 7.36 ± 1.89 ve FVPTK+KVPTK' larında 5.64 ± 3.15 olarak saptandı. FNH+FA/FVPTK+KVPTK, FNH+FA/KVPTK, FVPTK/KVPTK ($p < 0.001$) ve FNH+FA/FVPTK ($p = 0.001$) grupları arasında CK19 total skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

* Galektin-3 total skor ortalaması NT, FNH, FA ve FNH+FA' larda 0, FVPTK' larında 1.30 ± 2.16 , KVPTK' larında 8.00 ± 0.00 ve FVPTK+KVPTK' larında 4.81 ± 3.69 olarak saptandı. FNH+FA/FVPTK+KVPTK, FNH+FA/FVPTK, FNH+FA/KVPTK ve FVPTK/KVPTK grupları arasında galektin-3 total skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$).

* TROP-2 total skor ortalaması NT, FNH, FA ve FNH+FA' larda 0, FVPTK' larında 0.20 ± 0.89 , KVPTK' larında 5.14 ± 3.06 ve FVPTK+KVPTK' larında 2.79 ± 3.38 olarak saptandı. FNH+FA/FVPTK+KVPTK, FNH+FA/KVPTK ve FVPTK/KVPTK grupları arasında TROP-2 total skor ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

mevcuttu ($p<0.001$). FNH+FA/FVPTK grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0.157$).

* Midkine total skor ortalaması NT, FNH, FA, FNH+FA ve FVPTK' larında 0, KVPTK' larında 0.27 ± 0.94 ve FVPTK+KVPTK' larında 0.14 ± 0.68 olarak saptandı. FNH+FA/FVPTK+KVPTK ($p=0.165$), FNH+FA/FVPTK ($p=1.00$), FNH+FA/KVPTK ($p=0.055$) ve FVPTK/KVPTK ($p=0.172$) grupları arasında midkine total skor ortalaması açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 12,13).

Tablo 12: İmmunohistokimyasal belirleyicilerin olgulardaki total skor ortalamaları ve standart sapmaları

	NT	FNH	FA	FNH+FA	FVPTK	KVPTK	FVPTK+KVPTK
HBME-1	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	2.70± 3.31	6.68± 1.62	4.79± 3.23
CK19	4.05± 1.93	0.87± 1.29	1.00± 1.70	0.93± 1.46	3.75± 3.19	7.36± 1.89	5.64± 3.15
Galektin-3	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	1.30± 2.16	8.00± 0.00	4.81± 3.69
TROP-2	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.20± 0.89	5.14± 3.06	2.79± 3.38
Midkine	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.27± 0.94	0.14± 0.68

Tablo 13: Olgu grupları ile immunohistokimyasal belirleyicilerin total skor ortalamaları arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri

	FNH+FA/ FVPTK+KVPTK	FNH+FA/ FVPTK	FNH+FA/ KVPTK	FVPTK/ KVPTK
HBME-1	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
CK19	$p<0.001$	$p=0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
Galektin-3	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
TROP-2	$p<0.001$	$p=0.157$	$p<0.001$	$p<0.001$
Midkine	$p=0.165$	$p=1.00$	$p=0.055$	$p=0.172$

İmmunohistokimyasal belirleyicilerin malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmadaki tanısal değeri

* HBME-1, benign ve malign lezyonların ayırımında %73.8 sensitivite, %100 spesifisite, %100 pozitif prediktif değer (PPD), %78.4 negatif prediktif değer (NPD) ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* CK19, benign ve malign lezyonların ayırımında %83.3 sensitivite, %60 spesifisite, %68.6 PPD, %77.4 NPD ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* Galektin-3, benign ve malign lezyonların ayırımında %69 sensitivite, %100 spesifisite, %100 PPD, %75.5 NPD ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* TROP-2, benign ve malign lezyonların ayırımında %50 sensitivite, %100 spesifisite, %100 PPD, %65.6 NPD ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* Midkine, benign ve malign lezyonların ayırımında %4.8 sensitivite, %100 spesifisite, %100 PPD, %50 NPD ile istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.494$).

* HBME-1 ve CK19, benign ve malign lezyonların ayırımında sensitivitesi ve tanısal doğruluğu en yüksek olan kombinasyonu (Tablo 14).

Tablo 14: Benign lezyonların (FNH+FA) malign lezyonlara (FVPTK+KVPTK) karşı her bir immunohistokimyasal belirleyici ve kombinasyonları için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve tanısal doğruluğu (DA)

İmmunohistokimyasal belirleyiciler	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	DA (%)
HBME-1	73.8	100	100	78.4	86
CK19	83.3	60	68.6	77.4	71
Galektin-3	69	100	100	75.5	84
TROP-2	50	100	100	65.6	74
Midkine	4.8	100	100	50	51
HBME-1+CK19	71.4	100	100	76.9	85
HBME-1+Galektin-3	66.7	100	100	74.1	82
CK19+Galektin-3	64.3	100	100	72.7	81
HBME-1 +CK19 + Galektin-3	64.3	100	100	72.7	81
TROP-2+HBME-1	50	100	100	65.6	74
TROP-2+CK19	50	100	100	65.6	74
TROP-2+Galektin-3	47.6	100	100	64.5	73
TROP-2+HBME-1 + CK19	47.6	100	100	64.5	73
TROP-2+HBME-1+ Galektin-3	47.6	100	100	64.5	73
TROP-2 + CK19+Galektin-3	47.6	100	100	64.5	73
HBME-1 +CK19 + Galektin-3+TROP-2	47.6	100	100	64.5	73

İmmunohistokimyasal belirleyicilerin folliküler varyant papiller karsinomu benign lezyonlardan ayırmadaki tanısal değeri

* HBME-1, benign lezyonların ve FVPTK'larının ayırımında %45 sensitivite, %100 spesifisite, %100 pozitif prediktif değer, %78.4 negatif prediktif değer ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* CK19, benign lezyonların ve FVPTK'larının ayırımında %70 sensitivite, %60 spesifisite, %46.7 pozitif prediktif değer, %80 negatif prediktif değer ile istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.055$).

* Galektin-3, benign lezyonların ve FVPTK'larının ayırımında %35 sensitivite, %100 spesifisite, %100 pozitif prediktif değer, %75.5 negatif prediktif değer ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

* TROP-2, benign lezyonların ve FVPTK'larının ayırımında %5 sensitivite, %100 spesifisite, %100 pozitif prediktif değer, %67.8 negatif prediktif değer ile istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.333$).

* Midkine ile benign lezyonlar ve FVPTK olgularında boyanma izlenmediği için istatistiksel olarak hesaplama yapılamadı (Tablo 15).

Tablo 15: Benign lezyonların (FNH+FA) FVPTK'larına karşı her bir immunohistokimyasal belirleyici için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve tanısal doğruluğu (DA)

İmmunohistokimyasal belirleyiciler	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	DA (%)
HBME-1	45	100	100	78.4	81
CK19	70	60	46.7	80	63
Galektin-3	35	100	100	75.5	78
TROP-2	5	100	100	67.8	68

İmmünohistokimyasal belirleyicilerin total skoru ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

* HBME-1 için, kapsüler invazyonu olan ve olmayan grup arasında total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.004$). Ancak diğer histopatolojik parametreler arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

* CK19 için, kapsüler invazyon ($p<0.001$), lenfatik invazyon ($p=0.001$), vasküler invazyon ($p=0.001$), ekstratiroidal yayılım ($p=0.043$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0.024$) olan ve olmayan gruplar arasında total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak diğer histopatolojik parametreler arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

*Galektin-3 için, kapsüler invazyon ($p<0.001$), lenfatik invazyon ($p=0.001$), vasküler invazyon ($p=0.001$), ekstratiroidal yayılım ($p=0.036$), cerrahi sınır pozitifliği ($p=0.019$), lenf nodu metastazı ($p=0.011$) olan ve olmayan gruplar arasında total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak diğer histopatolojik parametreler arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

* TROP-2 için, kapsüler invazyon ($p=0.001$), lenfatik invazyon ($p=0.005$), vasküler invazyon ($p=0.004$), perinöral invazyon ($p=0.012$), lenf nodu metastazı ($p=0.043$) olan ve olmayan gruplar arasında total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Ancak diğer histopatolojik parametreler arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi.

* Midkine için, vasküler invazyon olan ve olmayan gruplar arasında total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.016$). Ancak diğer histopatolojik parametreler arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16: Histopatolojik parametrelerle immunohistokimyasal belirleyicilerin total skor ortalamalarının ilişkisi

		HBME-1	CK19	Galektin-3	TROP-2	Midkine
Kapsüler invazyon	+	6.00±2.44	6.92±2.28	6.35±3.21	4.04±3.40	0.23±0.86
	-	2.81±3.44	3.56±3.31	2.31±3.05	0.75±2.18	0.00±0.00
	<i>p</i>	0.004	<0.001	<0.001	0.001	0.262
Lenfatik invazyon	+	6.30±1.89	8.00±0.00	8.00±0.00	4.80±2.78	0.40±1.27
	-	4.31±3.44	4.91±3.28	3.81±3.70	2.16±3.33	0.06±0.35
	<i>p</i>	0.145	0.001	0.001	0.005	0.357
Vasküler invazyon	+	6.27±1.79	8.00±0.00	8.00±0.00	4.64±2.69	0.55±1.29
	-	4.26±3.48	4.81±3.28	3.68±3.68	2.13±3.38	0.00±0.00
	<i>p</i>	0.145	0.001	0.001	0.004	0.016
Perinöral invazyon	+	5.75±0.50	8.00±0.00	8.00±0.00	7.00±2.00	0.50±1.00
	-	4.68±3.39	5.39±3.21	4.47±3.73	2.34±3.19	0.11±0.65
	<i>p</i>	0.965	0.062	0.059	0.012	0.055
Ekstratiroidal yayılım	+	7.00±1.29	7.71±0.76	7.57±1.13	4.86±3.39	0.29±0.76
	-	4.34±3.33	5.23±3.28	4.26±3.78	2.37±3.26	0.11±0.68
	<i>p</i>	0.061	0.043	0.036	0.050	0.217
Cerrahi sınır	+	6.88±1.25	7.75±0.71	7.63±1.06	4.38±3.42	0.25±0.71
	-	4.29±3.37	5.15±3.30	4.15±3.78	2.41±3.30	0.12±0.69
	<i>p</i>	0.067	0.024	0.019	0.058	0.278
Multifokalite	+	4.90±3.25	5.42±3.34	4.81±3.67	2.74±3.36	0.13±0.72
	-	4.45±3.33	6.27±2.53	4.82±3.92	2.91±3.59	0.18±0.60
	<i>p</i>	0.667	0.524	0.962	0.793	0.462
Lenf nodu metastazı	+	6.50±2.07	7.50±1.41	8.00±0.00	4.13±3.00	0.50±1.41
	-	5.00±3.56	5.00±3.40	3.90±3.96	2.00±3.40	0.00±0.00
	<i>p</i>	0.419	0.055	0.011	0.043	0.264

5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri tüm organ malignitelerinin %1-2' sini oluşturmaktadır (14, 87). Endokrin sistem maligniteleri arasında en sık görülendir. Her yıl 120000 yeni vaka bildirilmektedir. (14). En yaygın alt tipi ise %85 oranında görülen, follikül epitel hücrelerinden köken alan papiller karsinomdur (13, 88). Papiller karsinom en sık 3.-5. dekatta görülmekte olup kadın/erkek oranı 2:1, 4:1' dir (42).

Diğer birçok organda olduğu gibi tiroid bezinin lezyonlarında da gerek tanı gerekse ayırıcı tanı için ek tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Kesin tanıya ulaşmak, tiroid lezyonlarının rutin H&E boyalı lamalarının incelenmesi ile genellikle mümkündür. Bazı olgularda lezyonun kökeni ve malignite potansiyeli tespit edilemediğinden tanıya yardımcı bir yöntem olarak immunohistokimya kullanımı gerekebilir.

Tiroidin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarında birçok immunohistokimyasal belirleyicinin ekspresyonu karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. HBME-1, galektin-3 ve CK19'un benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırımında faydalı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (9-17). Ancak tiroidin neoplastik ve nonneoplastik lezyonlarında TROP-2 ve midkine ile ilgili yapılan çalışmalar az sayıdadır (18-22). Buradan yola çıkarak arşiv materyalimiz içerisinde seçtiğimiz 102 olguda güncel olarak kullanılan HBME-1, galektin-3, CK19 ile TROP-2 ve midkine antikorlarını karşılaştırdık. Ayrıca, yaş, cinsiyet, kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, cerrahi sınırlar, multifokalite ve lenf nodu metastazı gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkilerini araştırdık.

Tiroid kanserlerinde yaş en önemli prognostik parametre olup 45 yaş üstündeki olgular daha kötü seyretmektedir (82). Çalışmamızda malign olguların yaş ortalaması 45.11 olup FVPTK' larında 46.40, KVPTK' larında 43.95' ti. KVPTK olgularının yaşları 20-66 arasında değişmekteydi. Boila ve ark. yaptıkları çalışmada KVPTK olgularının yaş ortalamalarını 46.7, Scognamiglio ve ark. ise 46.9 olarak bulmuştur (11, 13). Çalışmamızdaki yaş ortalaması literatür ile uyumlu izlenmiştir.

Tiroid kanserleri kadınlarda erkeklere oranla 2 ila 4 kat daha fazla görülürler (29, 40, 42). Kadınlarda prognoz erkeklere göre daha iyidir (28). Çalışmamızda bütün gruplarda kadınlar çoğunlukta olup tüm olguların 79(%77.5)' u kadın, 23(%22.5)' ü

erkekti. FVPTK' larının 15(%75)' i kadın olup kadın/erkek oranı 3/1, KVPTK' larının ise 19(%86.4)' u kadın olup kadın/erkek oranı 6.3'tü. Scognamiglio ve ark. yapmış oldukları çalışmada KVPTK' larında kadın/erkek oranını 2/1, FVPTK' larında bu oranı 9/1 olarak bulmuşlardır (11).

Tiroid kanserlerinde tümör boyutu büyüdükçe prognoz kötüleşir (23). Çalışmamızda FVPTK olgularının tümör çapı ortalamasını 3.19 cm, KVPTK olgularının ise 2.15 cm olarak hesapladık. Tümör çapı FVPTK olgularında KVPTK olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktü ($p=0.039$). Özdemir ve ark.' nın yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde FVPTK olgularındaki tümör çapı KVPTK olgularına göre daha büyük bulunmuştur (89).

Kapsüler invazyon, papiller karsinomda kötü prognostik faktörlerden birisi olup çalışmamızda FVPTK' larının 6(%30)' sında, KVPTK' larının 20(%90.9)' sinde kapsüler invazyon mevcuttu. Bu iki grup arasında kapsüler invazyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.001$). Yang ve ark. ise bizim çalışmamızın aksine 409 FVPTK olgusunun 115' inde (%28.1), 932 KVPTK olgusunun 281' inde (%30.2) kapsüler invazyon izlemiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (90). Ancak Özdemir ve ark. çalışmamızla uyumlu olarak FVPTK' larında kapsüler invazyon oranını daha düşük bulmuşlardır (89).

Bir diğer kötü prognostik faktör olan lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı FVPTK olgularımızda gözlenmedi. KVPTK olgularımızın ise 10 (%45.5)' unda lenfatik invazyon, 8 (%66.7)' inde lenf nodu metastazı izlendi. Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0.001$, $p=0.013$). Yang ve ark. ise FVPTK olgularında %22.8 (257/1125), KVPTK olgularında %46.4 (2965/6386) oranında lenf nodu metastazı izlemişlerdir ve çalışmamıza benzer şekilde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttur (90).

Vasküler invazyon varlığı, özellikle folliküler tiroid karsinomu tanısında kritik parametredir. Tümör hücrelerinin endoteli ya da damar duvarını invaze etmesi veya intravasküler tümör hücrelerine eşlik eden trombüsün varlığı, vasküler invazyonun tanınmasında kullanılan kriterlerdir (30). Çalışmamızda FVPTK olgularında vasküler invazyon izlemedik. KVPTK olgularının ise 11(%50)' inde vasküler invazyon saptadık. Oranlar bu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermekteydi

($p=0.001$). Mete ve ark. yapmış oldukları çalışmada 3841 papiller tiroid karsinomu hastasının 81(%2)' inde vasküler invazyon saptamıştır (91). Yang ve ark. ise FVPTK olgularının %19.8(85/430)' inde, KVPTK olgularının %12.2(86/704)' sinde vasküler invazyon gözlemlemiş olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (90). Çalışmamızdaki vasküler invazyon sıklığının fazla olmasının nedeni, KVPTK olgularının rastgele seçilmiş olmalarından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda FVPTK olgularında %5(1/20) oranında ekstratiroidal yayılım, %75(15/20) oranında multifokalite izledik. Perinöral invazyon görmedik. KVPTK olgularında ise %27.3 (6/22) oranında ekstratiroidal yayılım, %72.7(16/22) oranında multifokalite, %18.2(4/22) oranında perinöral invazyon saptadık. FVPTK/KVPTK grupları arasında ekstratiroidal yayılım ($p=0.096$), perinöral invazyon ($p=0.109$) ve multifokalite ($p=1.00$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Yang ve ark. FVPTK olgularının %15.1' inde ekstratiroidal yayılım, %31.6' sında multifokalite, KVPTK olgularının %46.1' inde ekstratiroidal yayılım, %30.7' sinde multifokalite saptamıştır. Bu çalışmada, çalışmamızın aksine iki grup arasında ekstratiroidal yayılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Multifokalite açısından ise çalışmamızda olduğu gibi anlamlı farklılık bulunmamıştır (90). Özdemir ve ark.' nın yapmış olduğu çalışmada ise FVPTK ve KVPTK grupları arasında ekstratiroidal yayılım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. FVPTK olgularında ekstratiroidal yayılım, çalışmamıza benzer şekilde daha düşük bulunmuştur (89).

HBME-1, mezotelyal hücrelerde bulunan mikrovillus yüzey antijeni ile reaksiyon veren bir monoklonal antikordur. Normal tiroid dokusunda ve benign tiroid lezyonlarında negatif olduğu bilinmekle birlikte bir çalışmada folliküler adenom ve nodüler guatr olgularında pozitif olabileceği bildirilmiştir (10). Klasik varyant papiller karsinomda folliküler varyanta göre boyanma sıklığı daha yüksektir (11). Anaplastik karsinomda ve az differansiye tiroid karsinomlarında da pozitif olduğu gösterilmiştir (65).

Çalışmamızda HBME-1 ile NT'de, FA ve FNH gruplarında boyanma izlemedik. Malign olguların ise %73.8 inde boyanma mevcuttu. HBME-1 'i, benign ve malign grupların ayırımında, sensitivitesi CK19' dan sonra en yüksek, tanısal doğruluğu ise en yüksek immunohistokimyasal belirleyici olarak saptadık. Spesifisitesi ise en yüksek

belirleyicilerden biriydi. Malign olgular gruplandırıldığında KVPTK' larının %100' ünde, FVPTK' larının %45'inde pozitif boyanma izledik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gördük ($p<0.001$). Total skor ortalamalarını ise KVPTK' larında 6.68 ± 1.62 , FVPTK' larında 2.70 ± 3.31 olarak hesapladık. Total skor ortalamasını, KVPTK olgularında, FVPTK olgularına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0.001$).

Dunderovic ve ark. ise çalışmamızın aksine benign tiroid lezyonlarında %15.2 (12/79) oranında HBME-1 pozitifliği izlemişlerdir. Malign lezyonlarda ise bu oran %71.3 (87/122) olarak hesaplanmıştır. Benign ve malign lezyonlar arasında HBME-1 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir (10).

Matos ve ark.'nın yaptığı çalışmada HBME-1 ile çalışmamıza benzer şekilde normal tiroid dokusunda boyanma izlenmezken, çalışmamızın aksine folliküler adenom (%55.6) ve adenomatöz nodül (%33.3) gruplarında boyanma saptanmıştır. KVPTK ve FVPTK grupları arasında pozitiflik ve boyanma yüzdesi açısından önemli bir farklılık izlenmemiştir. Her iki tipte de diffüz boyanma paterni görülmüştür. HBME-1, malign tiroid lezyonlarını belirlemede, CK19 ve galektin-3' e göre daha sensitif bir immunohistokimyasal belirleyici olarak bulunmuştur (17).

Park ve ark. çalışmamızın aksine KVPTK (%90.8) ve FVPTK (%94.1) olguları arasında HBME-1 pozitifliği açısından anlamlı farklılık izlememişlerdir (12).

Cheung ve ark. bizim çalışmamızda olduğu gibi benign tiroid lezyonlarında (40 adet nodüler hiperplazi, 35 adet folliküler adenom) HBME-1 immunreaktivitesi izlememişlerdir. KVPTK olgularının %70' inde, FVPTK olgularının %45' inde HBME-1 ile pozitiflik saptamışlardır ve HBME-1' in malignite için en önemli belirleyici olduğunu belirtmişlerdir (88).

Mataracı ve ark.'nın yaptığı çalışmada HBME-1' in boyanma yüzdesi ve boyanma yaygınlığı açısından benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (14).

Çalışmamızda, HBME-1 total skorunun patolojik parametreler ile olan ilişkisini karşılaştırdığımızda, kapsüler invazyonu olan ve olmayan hastalar arasındaki total skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izledik ($p=0.004$). Kapsüler

invazyonu olan 26 adet olgunun 24' ünde HBME-1 pozitifliği. Kapsüler invazyonu olan olgulardaki total skor ortalaması 6.00 ± 2.44 olup kapsüler invazyonu olmayanlara göre daha yüksekti. Diğer histopatolojik parametreler açısından fark izlemedik.

Dencic ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada şiddetli HBME-1 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ekstratiroidal yayılımla ilişki saptamamışlardır (92).

CK19, 40 kDa ağırlığında düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratindir (40). CK19 ile normal tiroid dokusu, kronik lenfositik tiroidit, ince iğne aspirasyonu alanları, hiperplastik nodül ve folliküler adenomda boyanma izlenebilir. Ancak papiller karsinomda daha kuvvetli ve diffüz boyanma gözlenir (65).

Çalışmamızda CK19'u, benign ve malign lezyonların karşılaştırılmasında sensitivitesi en yüksek (%83.3) ve spesifitesi en düşük (%60) immunohistokimyasal belirleyici olarak bulduk. CK19, NT dokularının tamamında pozitifliği. FNH ve FA olgularında da sırasıyla %43.5 ve %35.3 oranında pozitif boyanma saptadık. KVPTK olgularında %95.5 (21/22), FVPTK olgularında %70 (14/20) oranında boyanma mevcuttu. KVPTK olgularındaki boyanma sıklığı, FVPTK olgularına göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.041$). CK19 pozitifliği gösteren malign olguların sayısı benign lezyonlara göre daha fazla idi ($p<0.001$).

Barut ve ark. yapmış oldukları çalışmada CK19' u papiller karsinomun tanısında sensitivitesi en yüksek (%87.2), spesifitesi en düşük (%97.7) immunohistokimyasal belirleyici olarak bulmuşlardır. Ayrıca CK19' un benign lezyonlarda da pozitif olduğunu ancak malign lezyonlarda diffüz ve şiddetli pozitif boyanma gösterdiğini saptamışlardır (16).

Boila ve ark.' nın yapmış olduğu çalışmada CK19, bizim çalışmamızın aksine, benign lezyonların (folliküler adenom, kronik otoimmün tiroidit, nodüler guatr) hiç birinde boyanmamıştır. Papiller karsinomların %45.5' inde boyanma mevcut olup bunların tamamı klasik varyanttır. FVPTK' larında boyanma görülmemiştir (13).

Park ve ark.' nın yapmış olduğu çalışmada KVPTK (%97.4) ve FVPTK (%100) olguları arasında CK19 pozitifliği açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (12).

Çalışmamızdaki olgu grupları arasında, CK19 total skor ortalamasını 7.36 ± 1.89 ile en yüksek KVPTK olgularında izledik. Normal tiroid dokusundaki total skor ortalaması FVPTK olgularından daha yüksekti. Ayrıca malign olgular ile benign olguları karşılaştırdığımızda total skor ortalaması malign olgularda benign olgulara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

CK19 boyanma şiddeti ve boyanma yüzdesinin benign ve malign lezyonlarda karşılaştırıldığı birçok çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. CK19 benign lezyonlarda fokal ve zayıf pozitiflik gösterirken malign lezyonlarda diffüz ve kuvvetli boyanma göstermiştir. Bu yüzden diffüz ve kuvvetli pozitif boyanma paterni malign lezyonlar için karakteristik bulunmuştur (10, 11, 88, 93).

Çalışmamızda CK19 total skoru ile patolojik parametreleri karşılaştırdığımızda vasküler invazyon, kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, cerrahi sınır pozitifliği olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izledik. Bu parametrelerin pozitif olduğu hastalardaki total skor ortalaması negatif olanlara göre yüksekti. Diğer histopatolojik parametreler açısından fark izlemedik.

Liu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 168 papiller tiroid kanserli olguda CK19 ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ve kapsüler invazyon arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı sonuç bulunamamıştır (9).

Dencic ve ark. ise papiller tiroid karsinomunda şiddetli CK19 ekspresyonu ile multifokalite ve ekstratiroidal yayılım arasında ilişki bulmuşlardır (8).

Galektin-3, 31 kDa ağırlığında, lektin bağlayıcı beta galaktozidaz ailesinin bir üyesidir.(93) Hücre-hücre, hücre-matriks ilişkisinin düzenlenmesi, hücre büyümesi, neoplastik transformasyon ve apoptozda görev almaktadır (12). Tiroid, kolon, meme ve pankreas gibi pek çok epitelyal tümörde galektin-3 sentezlenmektedir (39). Galektin-3'ün tiroid stroması, fibroblastlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri, histiositler ve polimorf nüveli lökositler tarafından eksprese edildiği bilinmektedir (28). Galektin-3 ayrıca, tiroidin benign ve malign nodüllerinin ayırımında değerlidir. Özellikle de papiller karsinomun belirleyicisidir (12). Buna karşın bazı çalışmalarda benign lezyonlarda da pozitif olduğu gösterilmiştir (10-12, 17, 93).

Çalışmamızda galektin-3 ile NT dokusunda, FNH ve FA gruplarında boyanma izlemedik. Malign olguların ise %69' unda boyanma mevcuttu. KVPTK olgularının %100'ünde, FVPTK olgularının ise %35'inde boyanma izledik. Galektin-3 pozitivitesi gösteren KVPTK olgularının sayısı FVPTK olgularına göre daha fazla idi ($p<0.001$).

Yapılan bazı çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine galektin-3 ile benign tiroid lezyonlarında boyanma izlenmiştir (10-12, 17, 93). Matos ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi normal tiroid dokusunda boyanma izlenmemiştir (17).

Galektin-3 benign ve malign lezyonların ayırımında immunohistokimyasal belirleyiciler (HBME-1, CK19) içerisinde sensitivitesi en yüksek belirleyici olarak bulunmuştur (10, 12). Bizim çalışmamızda ise galektin-3 sensitivitesini HBME-1 ve CK19'dan daha düşük bulduk. Spesifisitesi ise HBME-1'de olduğu gibi %100'dü.

Galektin-3 total skor ortalamasını KVPTK olgularında 8.00 ± 0.00 , FVPTK olgularında ise 1.30 ± 2.16 olarak hesapladık. Total skor ortalamasını, malign olgularda benign olgulara göre ve KVPTK olgularında FVPTK olgularına göre daha yüksek bulduk ($p<0.001$).

Mataracı ve ark. ise bizim çalışmamızda olduğu gibi benign lezyonlarda galektin-3 boyanma yüzdesi ve şiddetini, malign lezyonlara göre daha düşük bulmuşlardır (14).

Matos ve ark. galektin-3 ile FVPTK'larında diffüz boyanma saptamışlardır. Folliküler adenom ve adenomatöz nodüllerde fokal ve zayıf pozitif boyanma izlemişlerdir. Çalışmamızda olduğu gibi galektin-3'ün FVPTK olguları ile benign lezyonların ayırımında faydalı olduğunu belirtmişlerdir. (17).

Galektin-3'ün total skor ortalamaları ile patolojik parametreler arasındaki ilişkiye baktığımızda multifokalite ve perinöral invazyon dışındaki diğer tüm parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izledik. Kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılımı ve lenf nodu metastazı olan hastalarda total skor ortalamaları olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$).

Tang ve ark. çalışmamıza benzer şekilde, lenf nodu metastazı içeren papiller tiroid karsinomlu hastalardaki galektin-3 ekspresyonunu lenf nodu metastazı içermeyen papiller tiroid karsinomlu hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır. Galektin-3 pozitivitesi gösteren papiller tiroid karsinomlu hastaların lenf nodu metastazı yapmaya daha yatkın olduklarını saptamışlardır (94).

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir belirleyici olan TROP-2, TACSTD (tumor associated calcium signal transducer) gen ailesinin bir ürünüdür. Bu gen ailesinin *TACSTD1* ve *TACSTD2* olmak üzere 2 tipi tanımlanmıştır. EpCAM olarak da bilinen TROP-1, *TACSTD1* gen ailesiyle, TROP-2 ise *TACSTD2* ailesiyle ilişkilidir. 35 kDa ağırlığa sahiptir (18). Kromozom 1p32 de lokalizedir (20). Normal dokularda ekspresyonu nadirdir. TROP-2 ekspresyonu, tiroid, koryokarsinom, nazofaringeal karsinom, kolanjiokarsinom, safra kesesi, pankreas, meme, over, akciğer, mide ve kolon kanseri gibi tümörlerde mevcuttur (19, 66-74). Malign tümörlerdeki TROP-2 overekspresyonu kötü prognoz ve agresif davranış ile ilişkilidir (18).

Liu ve ark. papiller tiroid karsinomu, folliküler karsinom, folliküler adenom ve normal tiroid dokusunda TROP-2 ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi normal tiroid dokusu ve folliküler adenom gruplarında boyanma izlememişlerdir. Papiller tiroid karsinomlarında %90 (43/48) , FVPTK' larında %76 (13/17), KVPTK' larında %97 (30/31) oranında güçlü ve membranöz boyanma saptamışlardır. Olguların çoğunluğu diffüz boyanma göstermiştir. Membranöz TROP-2 pozitivitesinin FVPTK ve KVPTK için spesifik olduğunu belirtmişlerdir (18).

Simms ve ark. yaptıkları çalışmada hücre bloğu ve TMA bloklarında TROP-2'nin immunohistokimyasal ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi, KVPTK olgularında, FVPTK olguları ve benign tiroid nodüllerine göre istatistiksel olarak daha yüksek TROP-2 pozitifliği saptamışlardır. Hücre bloğu örneklerinde, TMA örneklerine göre daha yüksek oranda TROP-2 pozitifliği izlemişlerdir. Bu durumun tümör heterojenitesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, TROP-2 pozitivitesinin, klasik varyant papiller tiroid karsinomunu benign tiroid lezyonlarından ayırt edebileceğini belirtmişlerdir (20).

Çalışmamızda NT dokusunda ve benign gruplarda TROP-2 ile pozitivite saptamadık. FVPTK olgularının %5 (1/20)' inde, KVPTK olgularının %90.9 (20/22)'

unda pozitif boyanma izledik. Benign/malign, FVPTK/KVPTK grupları arasında TROP-2 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izledik ($p<0.001$). Benign/FVPTK grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görmedik. KVPTK olgularımızda total skor ortalamasını 5.14 ± 3.06 olarak hesapladık ve bu değeri FVPTK olgularındaki total skor ortalaması ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.001$).

Kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı olan hastalarda, olmayanlara göre, TROP-2 total skor ortalamaları istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti.

Literatürde TROP-2' nin immunohistokimyasal ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Finley ve ark.'nın yapmış oldukları moleküler çalışmada TROP-2 gen ekspresyonunun folliküler tiroid karsinomunda yüksek olmadığı saptanmıştır. Folliküler ve papiller tiroid karsinomlarının farklı yollarla metastaz yapmalarından dolayı TROP-2' nin lenfatik metastaz için potansiyel bir belirleyici olabileceğini düşünmüşlerdir (95).

Midkine, ilk olarak, Kadomatsu ve ark. tarafından 1988 yılında tanımlanmış olan heparin bağlayan büyüme faktörüdür (22). 13 kDa moleküler ağırlığa sahiptir (21, 96). Hücre differansiasyonu, proliferasyonu ve migrasyonunda görev alır (96). Embriyogenez döneminde eksprese edilirken sağlıklı erişkinlerde çok düşük seviyededir (97). Karsinogenezde önemli olup meme, mide, pankreas kanserlerinde, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında, özofagial skuamöz hücreli karsinomda, gastrointestinal stromal tümörlerde ekspresyon saptanmıştır (76-81). Yüksek derecede ekspresyon, ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir (96). Ayrıca endokrin maligniteler içerisinde papiller tiroid kanserinde de hem immunohistokimyasal olarak hem de insitu hibridizasyon yöntemi ile ekspresyonu gösterilmiştir. Boyanma, daha yüksek oranda, tümörün invazyon yapan periferik kısımlarında izlenmiştir (75). Son yapılan çalışmalarda papiller tiroid karsinomunda midkine ekspresyonunun agresif klinikopatolojik özellikler ve *BRAFV600E* mutasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (96).

Çalışmamızda KVPTK olgularının %9.1 (2/22)' inde midkine pozitivitesi saptadık. Boyanan 2 olguda total skoru 2 ve 4 olarak değerlendirdik. Diğer gruplarda

midkine ile boyanma izlemedik. Midkine benign ve malign grupların ayırımında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sensitivitesi ve tanısal doğruluğu en düşük belirleyiciydi.

Kato ve ark. invaziv papiller karsinom ve enkapsüle papiller karsinomlu olgularda midkine ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak araştırmışlardır. Çalışmamızda olduğu gibi midkine ile kansere komşu normal tiroid dokusunda boyanma izlememişlerdir. Ancak çalışmamızın aksine malign lezyonlar ile benign lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. İnvaziv papiller karsinomlu olgularda özellikle de tümörün merkezine oranla tümörün invaziv kısmında daha güçlü boyanma olduğunu saptamışlardır. Bu olgular enkapsüle papiller karsinomlu olgulara göre daha yüksek yaygınlıkta pozitivite göstermiştir. Ayrıca boyanma paterninin heterojen olduğunu bildirmişlerdir (75). Çalışmamızda, midkine ekspresyonunun az sayıda olguda ve düşük şiddette oluşunu, korların tümörün merkezinden örneklenmesine ve tümör heterojenitesine bağlıyoruz.

Shao ve ark. çalışmamıza benzer olarak normal tiroid dokusunda midkine ile boyanma izlememişlerdir. Ancak adenomatöz nodüller ve papiller tiroid karsinomunda midkine ile immun reaktivite saptamışlardır. Midkine papiller tiroid karsinomunda adenomatöz nodüllere göre daha yüksek oranda ve skorda boyanma göstermiştir. Ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı ve *BRAF* mutasyonu gösteren papiller karsinomlu olgularda, olmayanlara göre daha yüksek oranda ve skorda pozitivite izlemişlerdir. Buna göre midkine'ın papiller tiroid karsinomu tanısında ve prognozunda faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.(22)

İmmunohistokimyasal belirleyicilerin tek tek kullanılmasının yanısıra kombine kullanılmasıyla ilgili de birçok çalışma yapılmıştır (10, 11, 13, 16, 93).

Dunderovic ve ark. çalışmamızda olduğu gibi immunohistokimyasal belirleyicilerin kombine edildiklerinde sensitiviteilerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Benign ve malign grupların ayırımında en iyi kombinasyonun HBME-1 ve galektin-3 olduğunu bulmuşlardır (10).

Boila ve ark. yapmış oldukları çalışmada papiller tiroid karsinomlu olgularda HBME-1 ve CK19 ya da HBME-1 ve Galektin-3 kombinasyonlarının her ikisini de spesifitesi en yüksek kombinasyon olarak bulmuşlardır. Panele üçüncü bir

immunohistokimyasal belirleyiciyi eklediklerinde sensitivitenin yükselmediğini, spesifisitenin düştüğünü gözlemlemişlerdir (13).

Scognamiglio ve ark. belirleyicileri tek başına kullandıklarında HBME-1'in en yüksek, galektin-3' ün en düşük spesifisiteye sahip olduklarını, herhangi iki antikorun birlikte kullandıklarında ise spesifisitenin %90' lara çıktığını belirtmişlerdir. HBME-1 ve CK19 kombinasyonunu spesifisitesi en yüksek olan kombinasyon olarak bulmuşlardır (11).

Barut ve ark. papiller tiroid karsinomunu belirlemede en sensitif belirleyicinin CK19, en spesifik belirleyicinin HBME-1 olduğunu izlemişlerdir. Belirleyicilerin birlikte kullanılması ile tanısal doğrulukta belirgin bir artış olmadığını gözlemlemişlerdir. Tanısal doğruluğu en yüksek olan kombinasyonun HBME-1 ve CK19 olduğunu bulmuşlardır.(16)

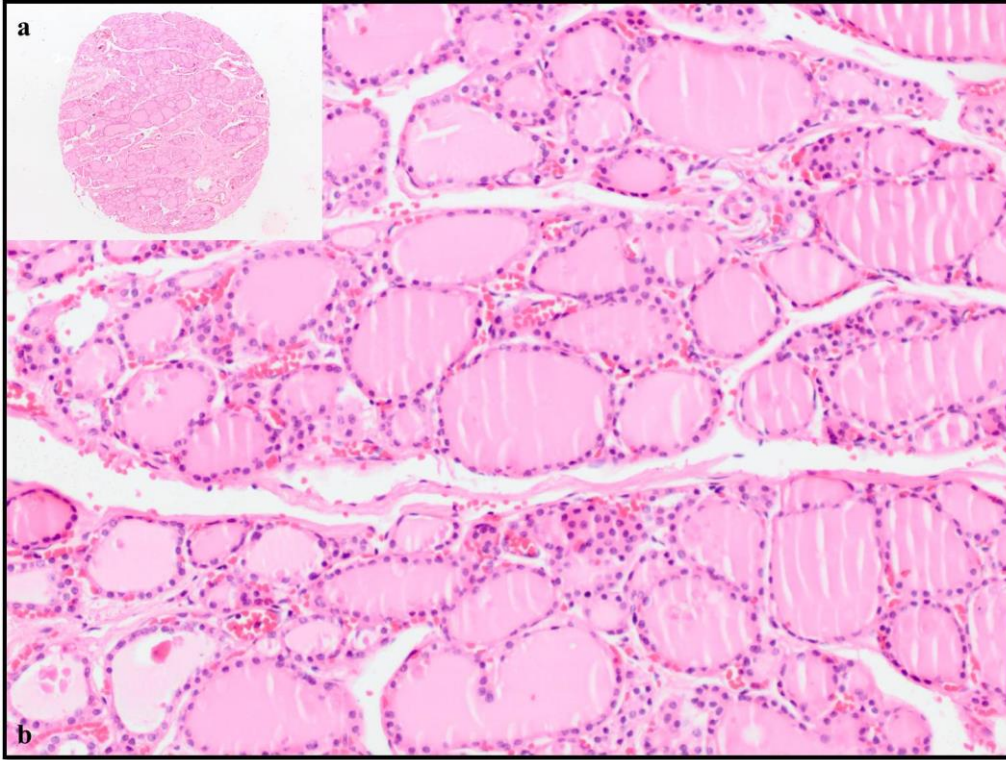
Saleh ve ark. benign ve malign lezyonların ayırımında, HBME-1, CK19 ve galektin-3 belirleyicilerini ikili ve üçlü olarak kullandıklarında tek başlarına kullanılmalarına göre sensitivite ve spesifisiterinde artış izlememişlerdir.(93)

Çalışmamızda belirleyicileri tek olarak kullandığımızda CK19' un en sensitif, HBME-1' in ise tanısal doğruluğu en yüksek belirleyici olduğunu bulduk. Belirleyicileri birlikte kullandığımızda ise sensitivite ve tanısal doğruluklarının azaldığını gördük. HBME-1 ve CK19 kombinasyonunun malignite tanısında diğer kombinasyonlara göre daha sensitif (%71.4) olduğunu ve tanısal doğruluğunun (%85) daha yüksek olduğunu izledik. TROP-2 belirleyicisini HBME-1 veya CK19 la birlikte kullandığımızda, tek başına kullanılmasına göre sensitivite ve tanısal doğruluğunda bir değişiklik olmadığını, galektin-3 ile birlikte kullandığımızda ise sensitivitesinde azalma olduğunu belirledik. Midkine belirleyicisinin az sayıda olguda pozitif olması nedeniyle tanısal değeri olmayacağı için diğer belirleyicilerle birlikte kullanılmasının sonuçlarını istatistiksel olarak araştırmadık.

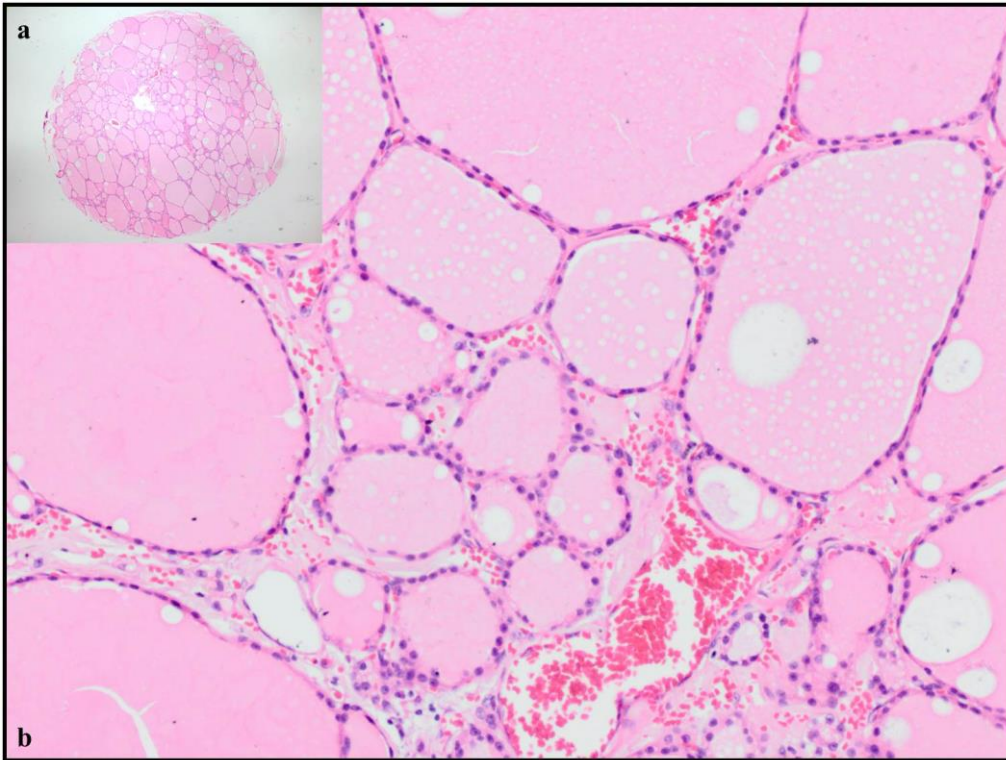
6. SONUÇLAR

- KVPTK olgularında kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği ile lenf nodu metastazı, FVPTK olgularına göre daha yüksekti.
- HBME-1, galektin-3 ve TROP-2 yalnızca malign lezyonlarda pozitif. Bu belirleyiciler, malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımında faydalıdır.
- HBME-1 ve galektin-3, FVPTK olgularının benign lezyonlardan ayırımında kullanışlı iken CK19 ve TROP-2'nin yararı yoktur.
- CK19 normal tiroid dokularının ve benign lezyonların bir kısmında da pozitif. Bununla birlikte CK19'un total skor ortalaması malign lezyonlar için daha yüksekti ve maligniteyi belirlemede yararlıydı.
- Midkine, yalnızca 2 adet KVPTK olgusunda pozitif. Malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımında faydalı değildi.
- Tek başına kullanıldığında, sensitivitesi en yüksek belirleyici CK19, tanısal doğruluğu en yüksek belirleyici ise HBME-1'di.
- HBME-1 ve CK19'un birlikte kullanımı, sensitivitesi ve tanısal doğruluğu en yüksek olan kombinasyondur.
- HBME-1 total skor ortalaması, kapsüler invazyonu olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.
- CK19 total skor ortalaması, kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve cerrahi sınır pozitifliği ile lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.
- Galektin-3 total skor ortalaması, kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği ile lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.
- TROP-2 total skor ortalaması kapsüler invazyon, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.

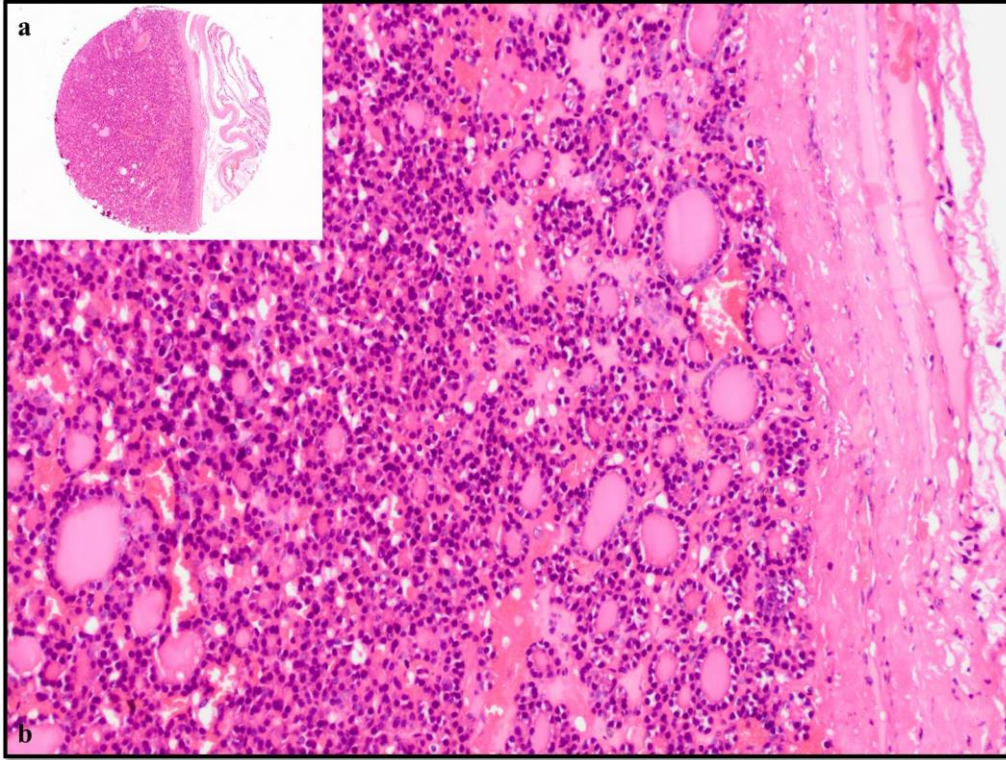
RESİMLER



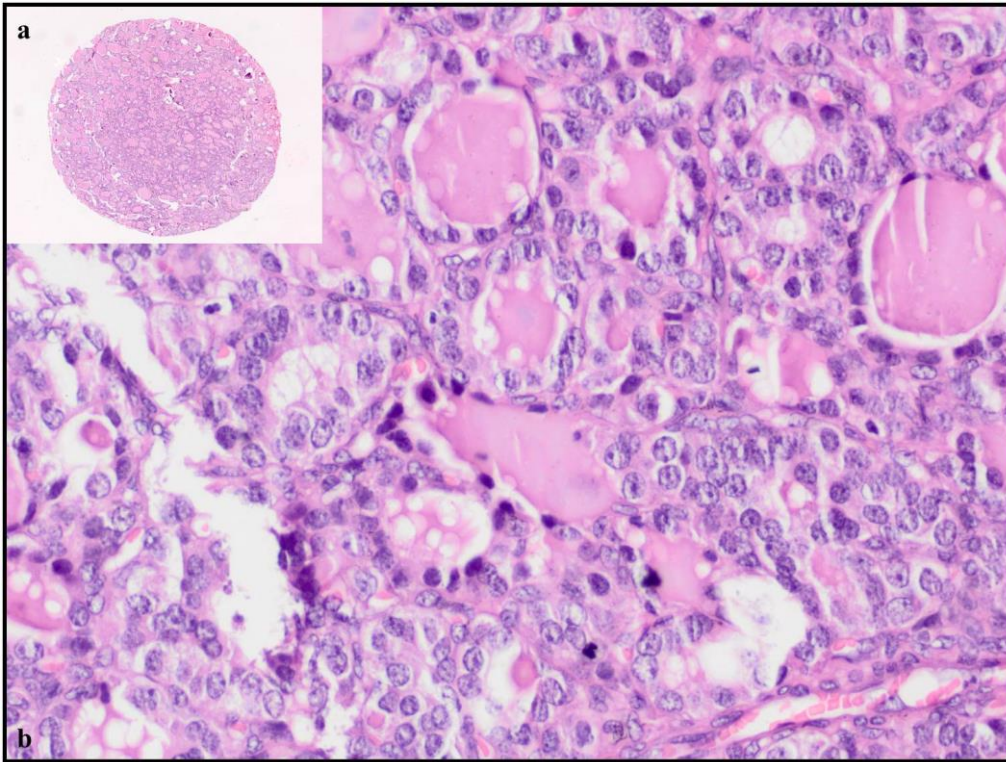
Resim 1 a,b Normal tiroid dokusu (H&E x40-200)



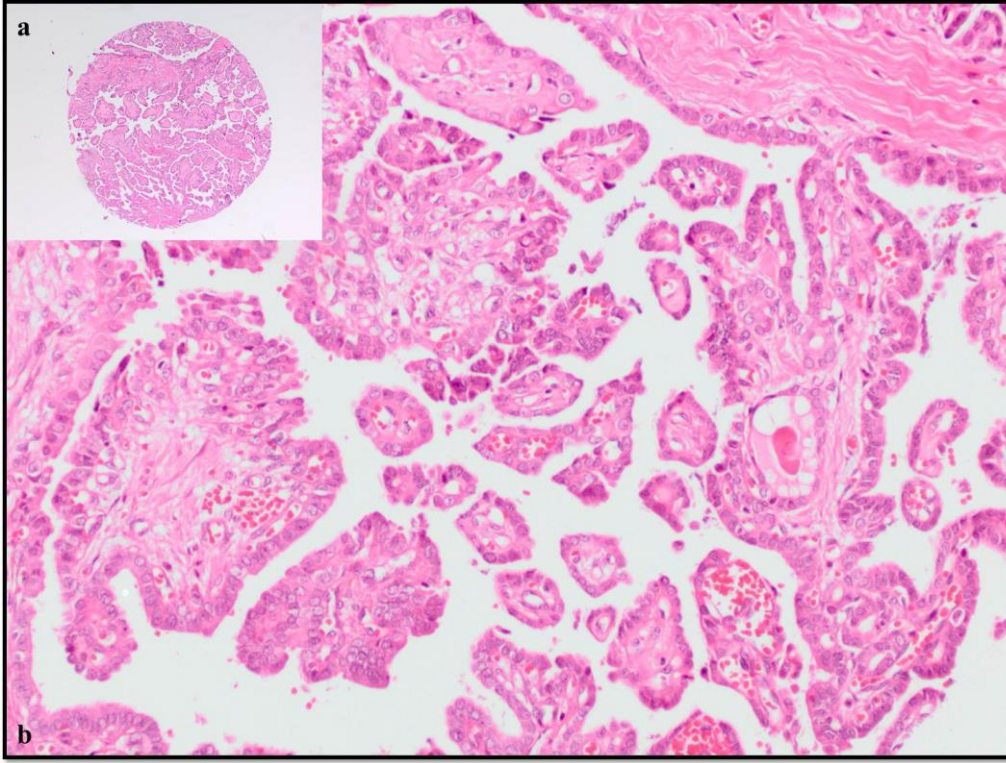
Resim 2 a,b Folliküler nodüler hastalık (H&E x40-200)



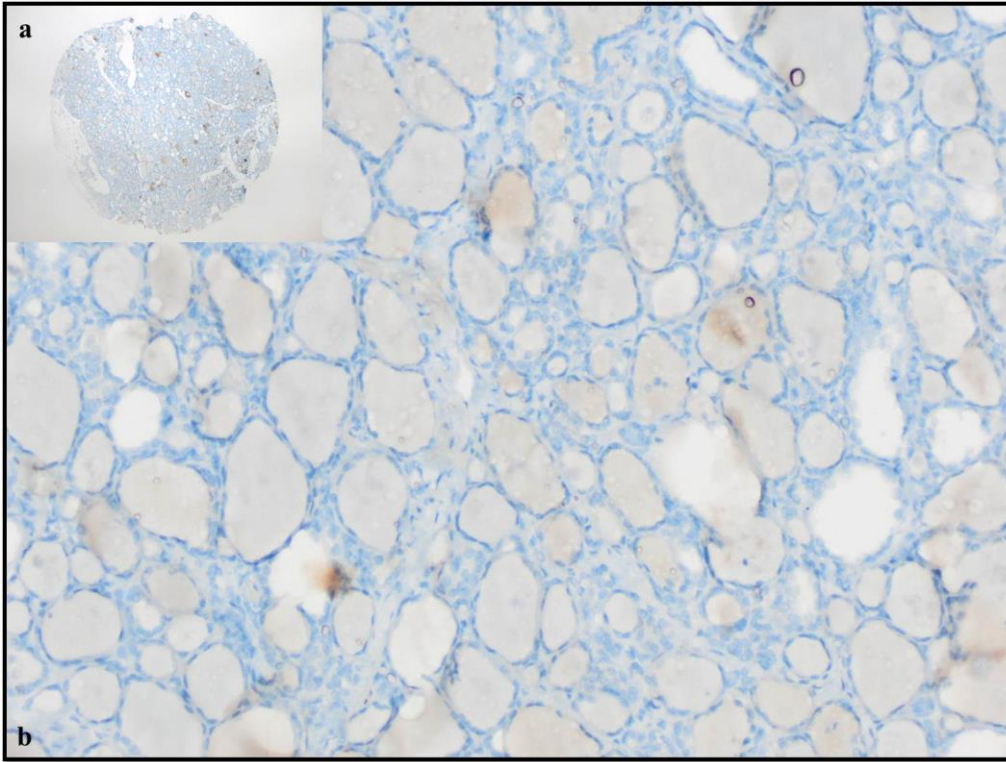
Resim 3 a,b Folliküler adenom (H&E x40-200)



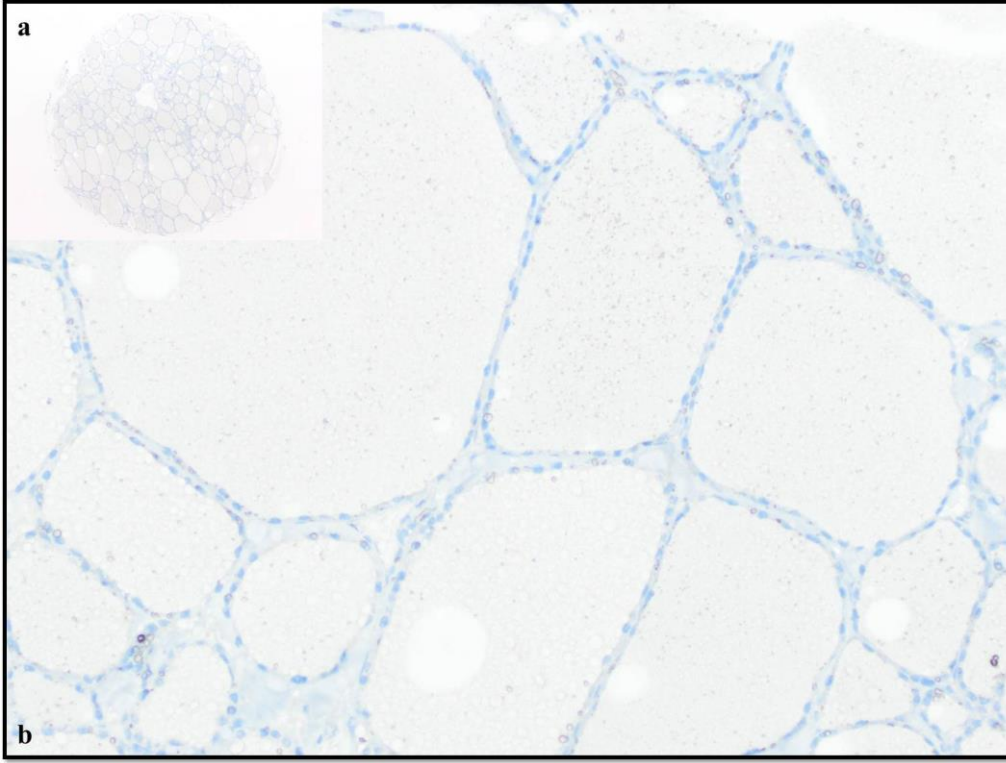
Resim 4 a,b Folliküler varyant papiller karsinom (H&E x40-400)



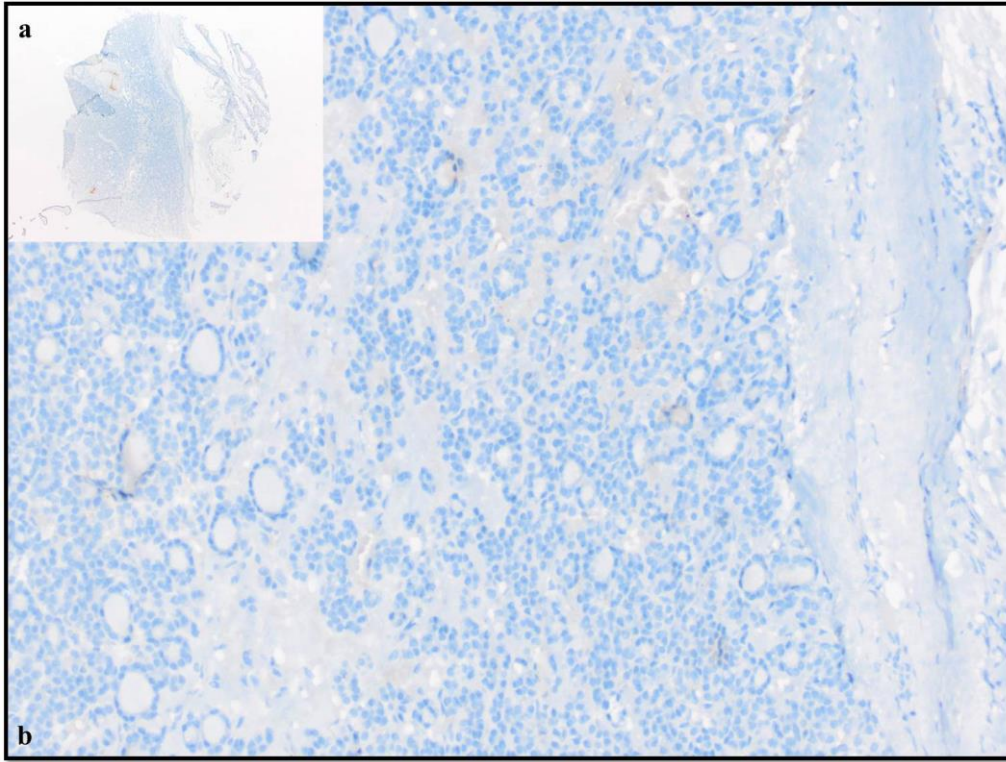
Resim 5 a,b Klasik varyant papiller karsinom (H&E x40-200)



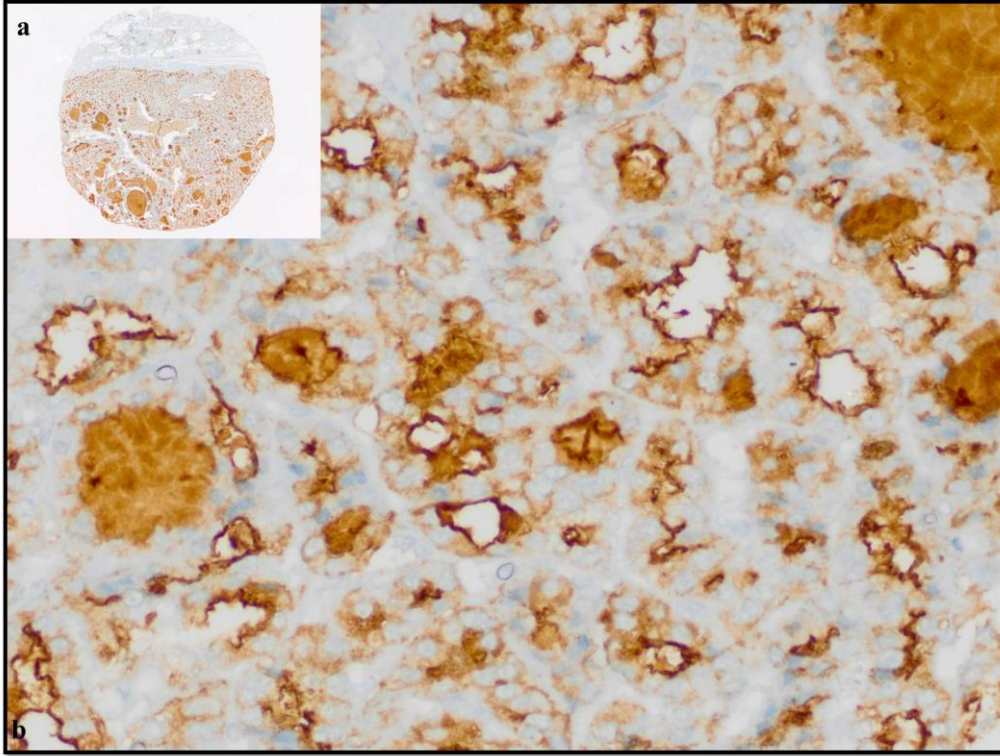
Resim 6 a,b Normal tiroid dokusunda HBME-1 negatifliği (HBME-1 x40-200)



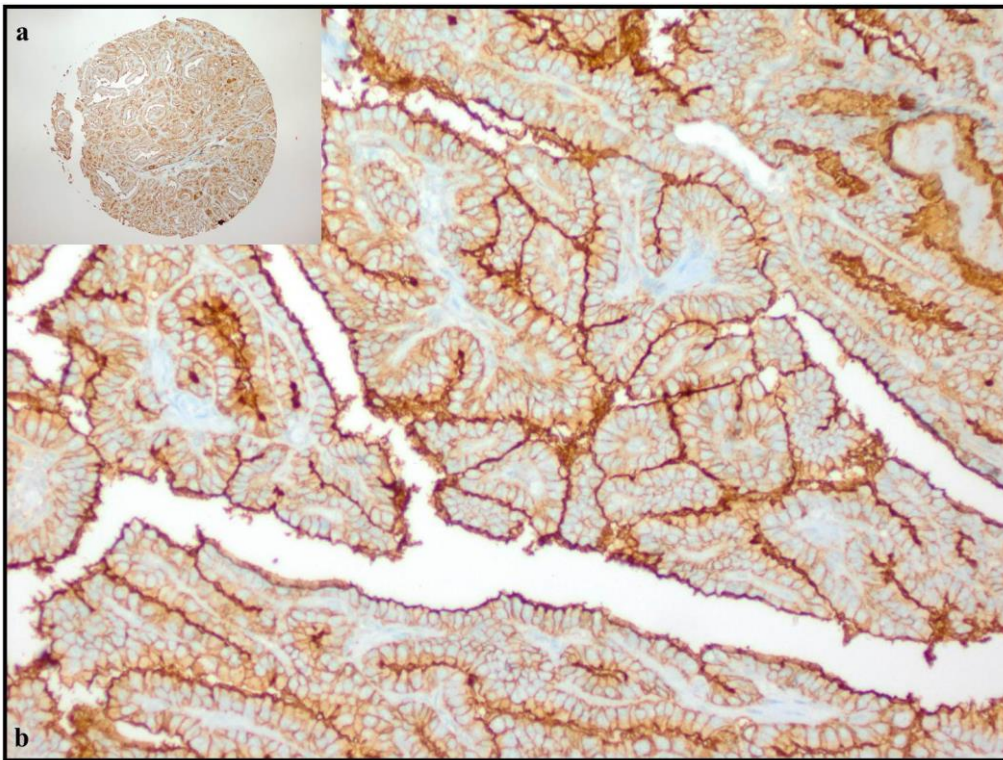
Resim 7 a,b Folliküler nodüler hastalıkta HBME-1 negatifliği (HBME-1 x40-200)



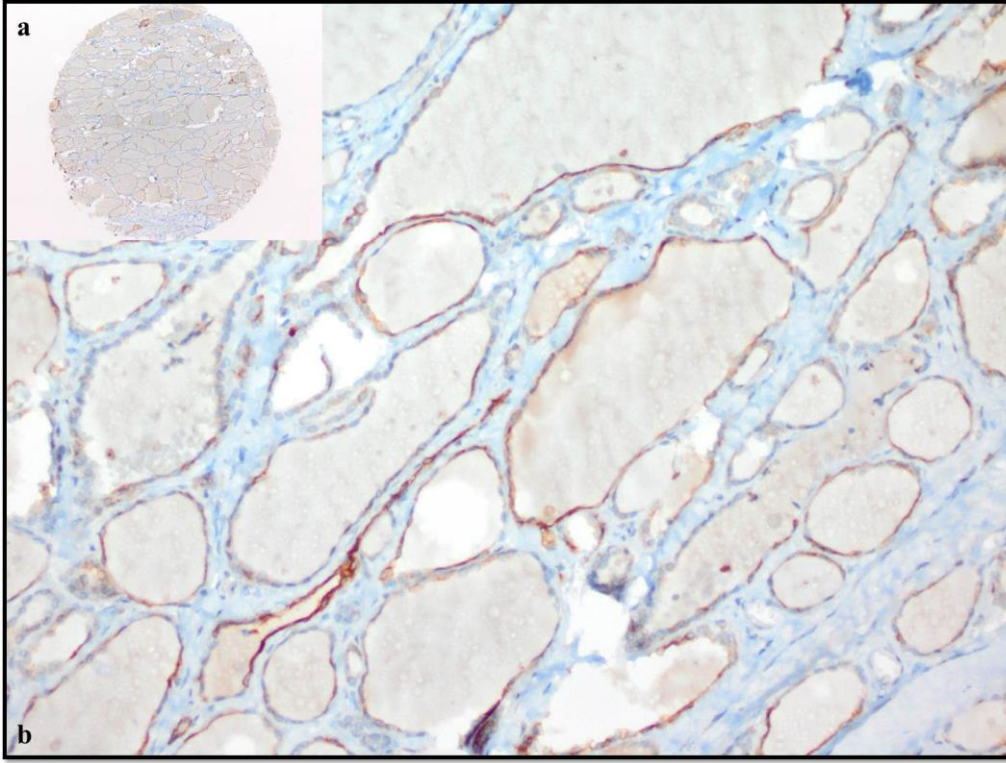
Resim 8 a,b Folliküler adenomda HBME-1 negatifliği (HBME-1 x40-200)



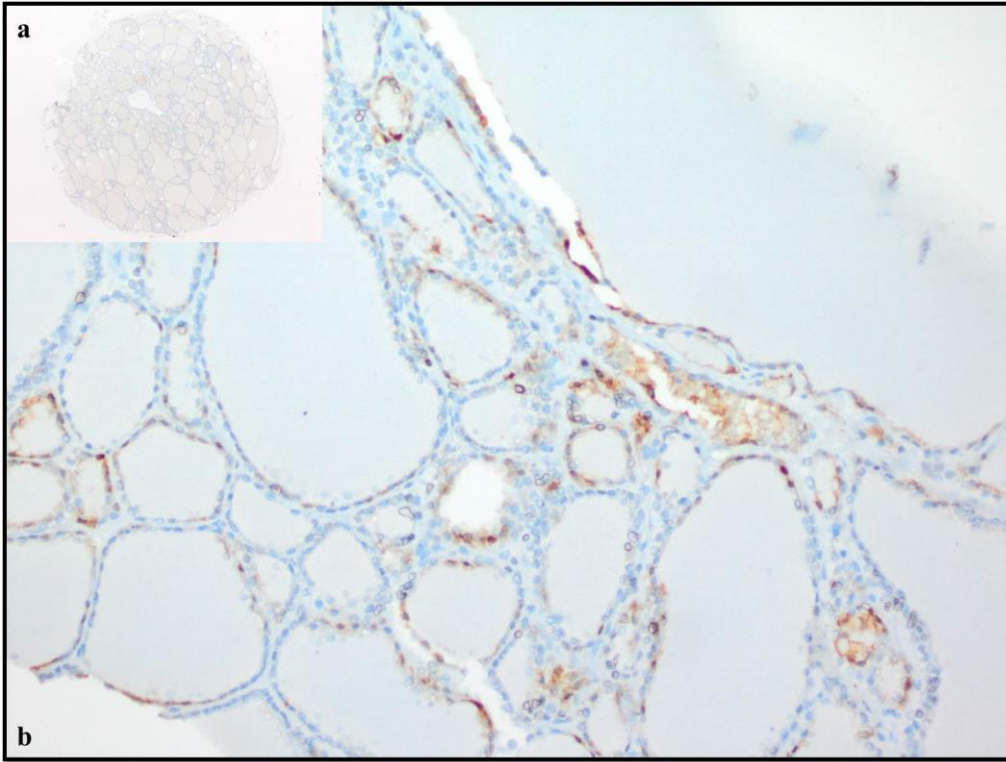
Resim 9 a,b Folliküler varyant papiller karsinomda neoplastik hücrelerin apikal kısımlarında yaygın ve şiddetli HBME-1 ekspresyonu (HBME-1 x40-400)



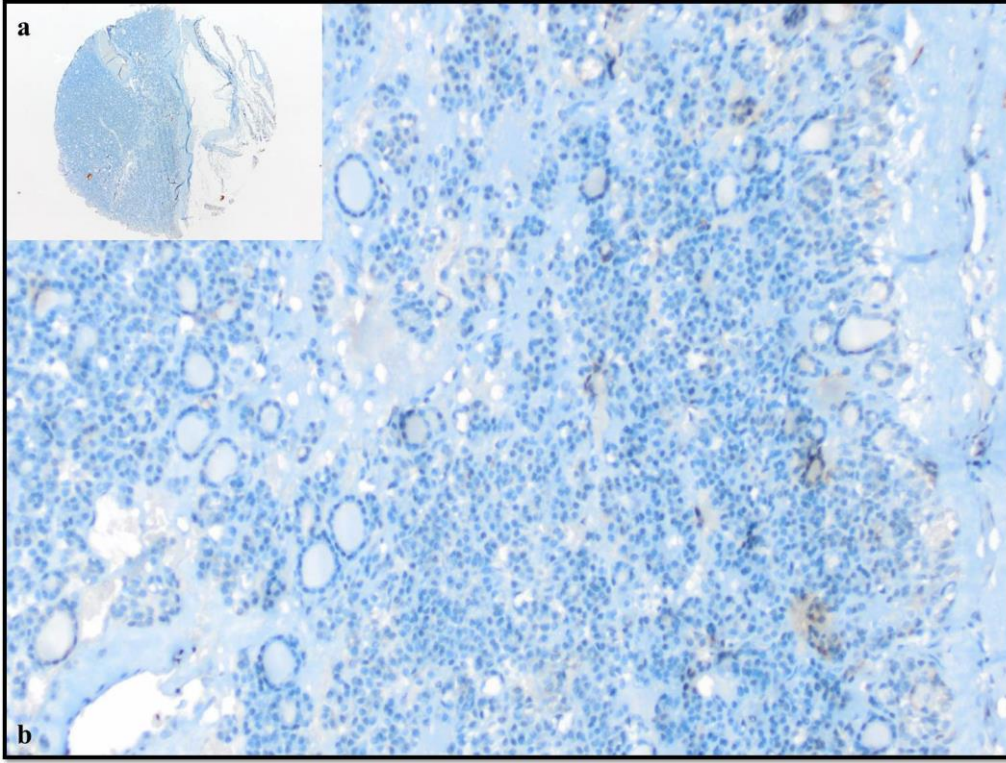
Resim 10 a,b Klasik varyant papiller karsinomda neoplastik hücrelerde membranöz ve apikal paternde diffüz ve şiddetli HBME-1 ekspresyonu (HBME-1 x40-200)



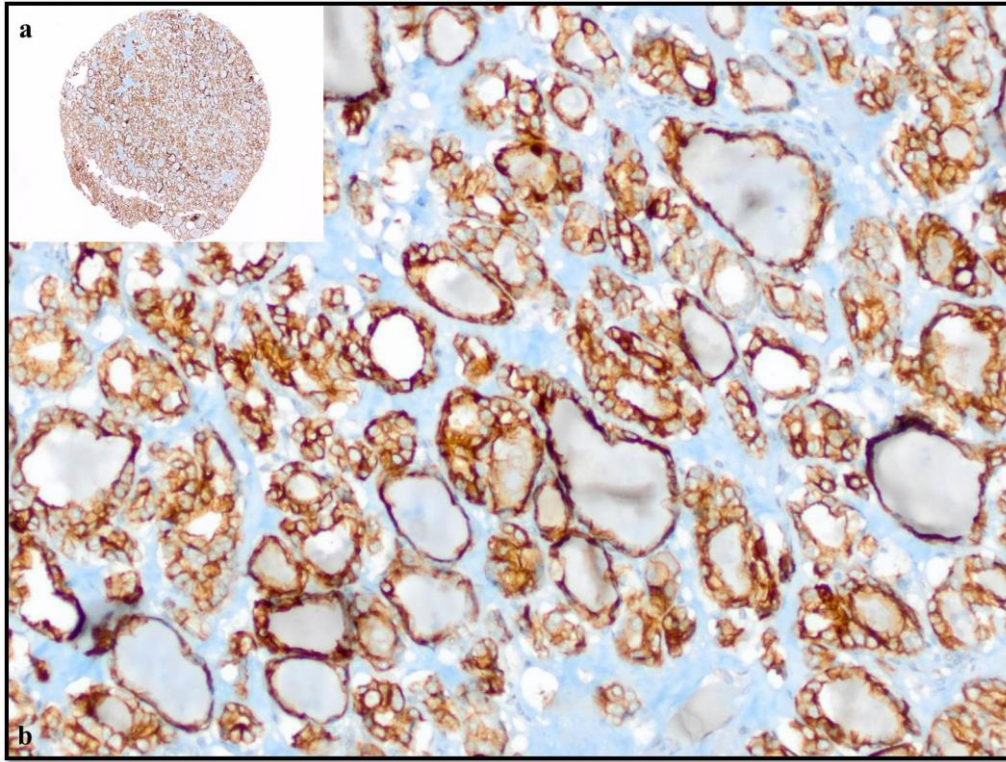
Resim 11 a,b Normal tiroid dokusunda CK19 pozitivitesi (CK19 x40-200)



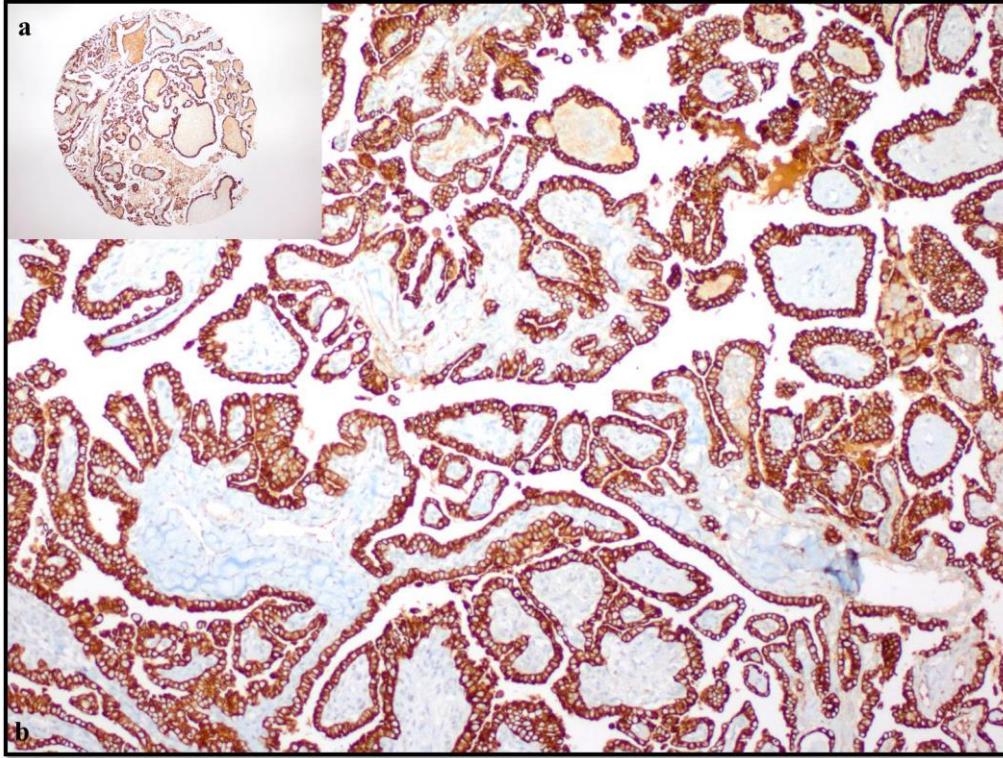
Resim 12 a Folliküler nodüler hastalıkta CK19 negatifliği (CK19 x40)
b Folliküler nodüler hastalıkta fokal ve orta şiddette CK19 pozitivitesi (CK19 x200)



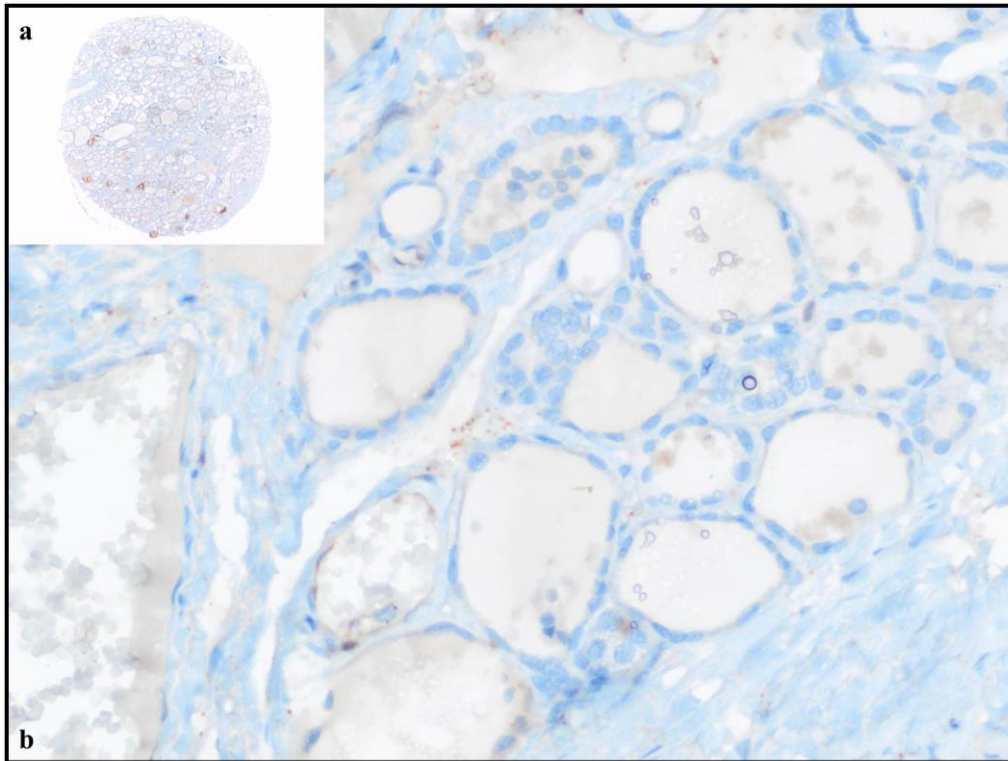
Resim 13 a,b Folliküler adenomda CK19 negatifliği (CK19 x40-200)



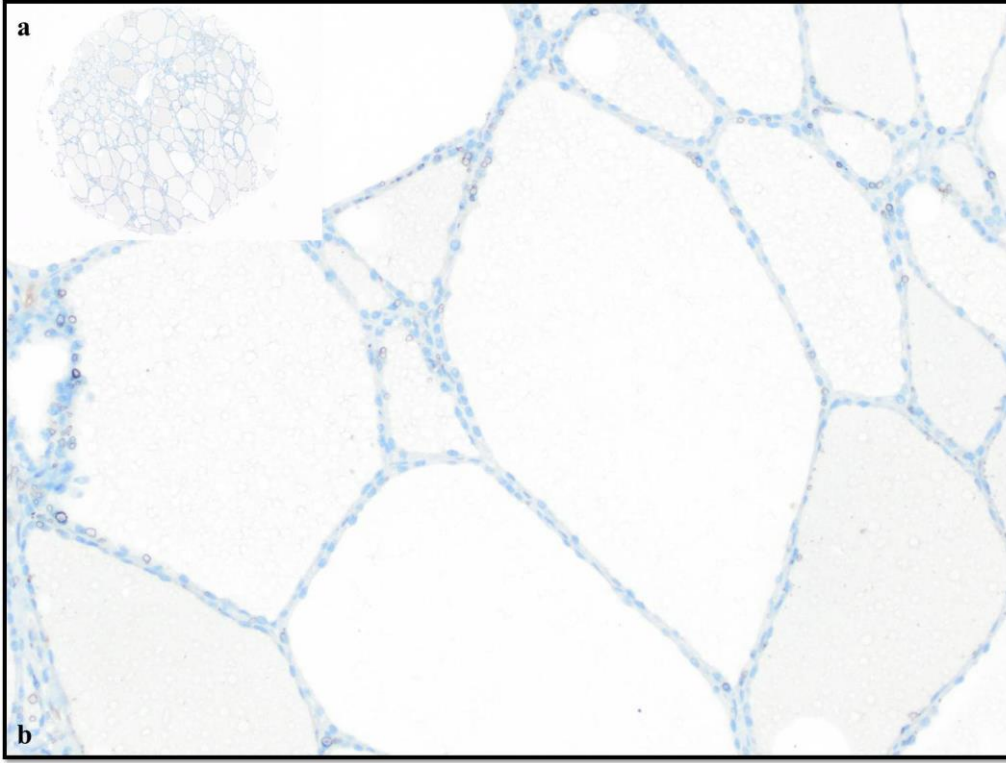
Resim 14 a,b Folliküler varyant papiller karsinomda membranöz paternde diffüz ve şiddetli CK19 pozitivitesi (CK19 x40-200)



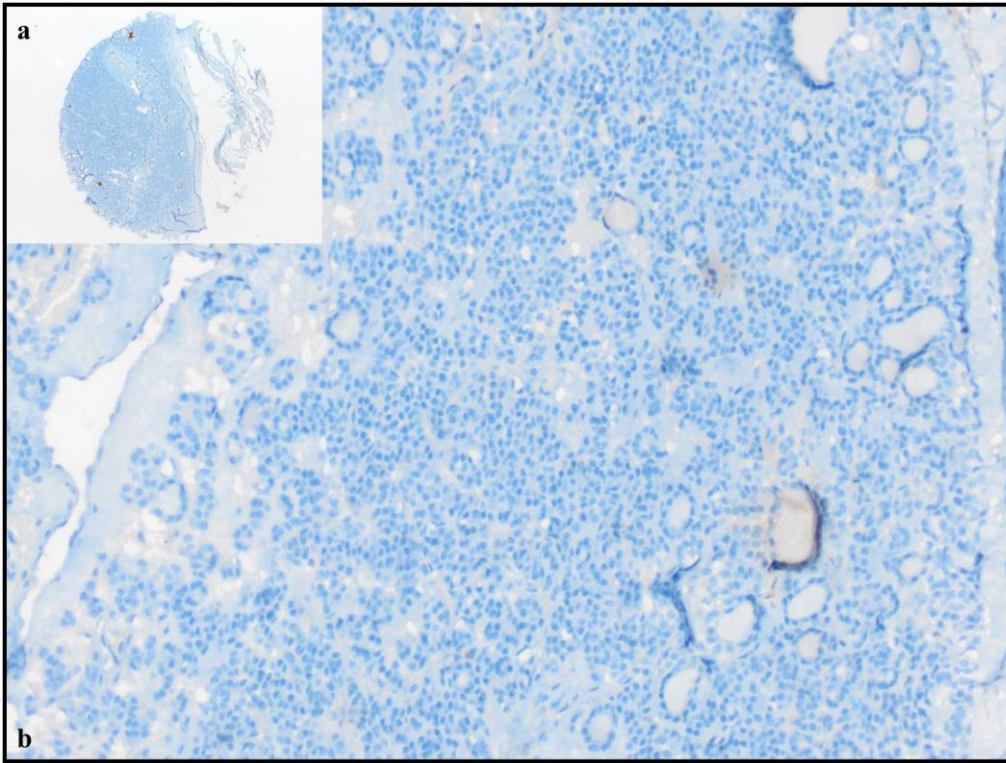
Resim 15 a,b Klasik varyant papiller karsinomda membranöz paternde yaygın ve şiddetli CK19 pozitivitesi (CK19 x40-100)



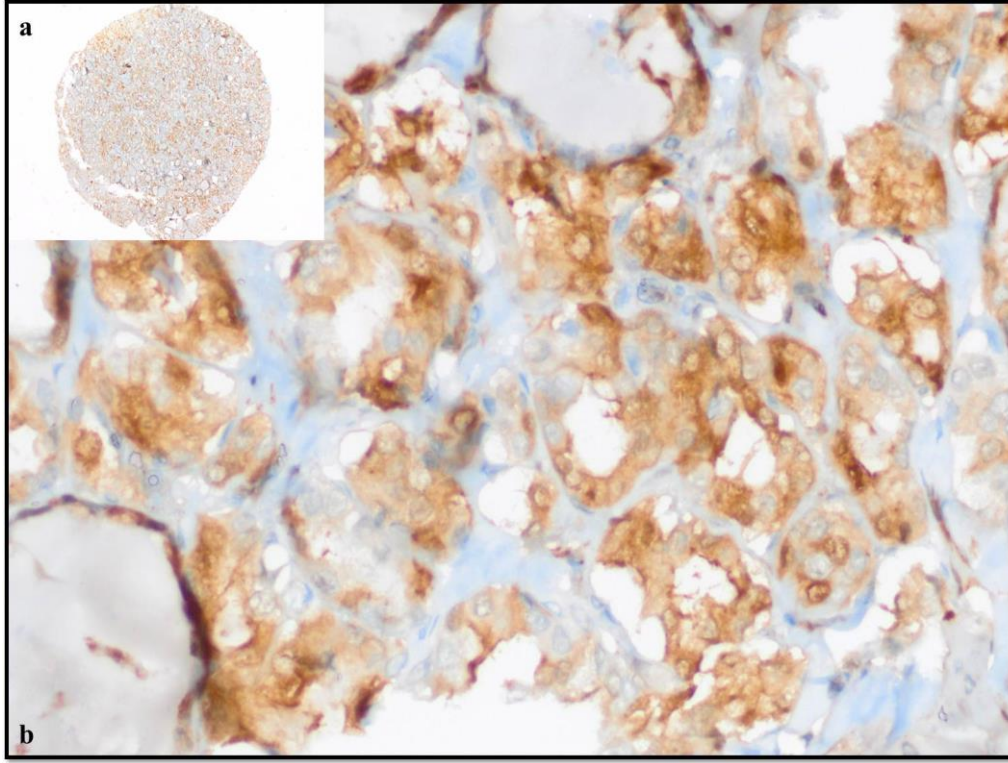
Resim 16 a,b Normal tiroid dokusunda galektin-3 negatifliği (Galektin-3 x40-400)



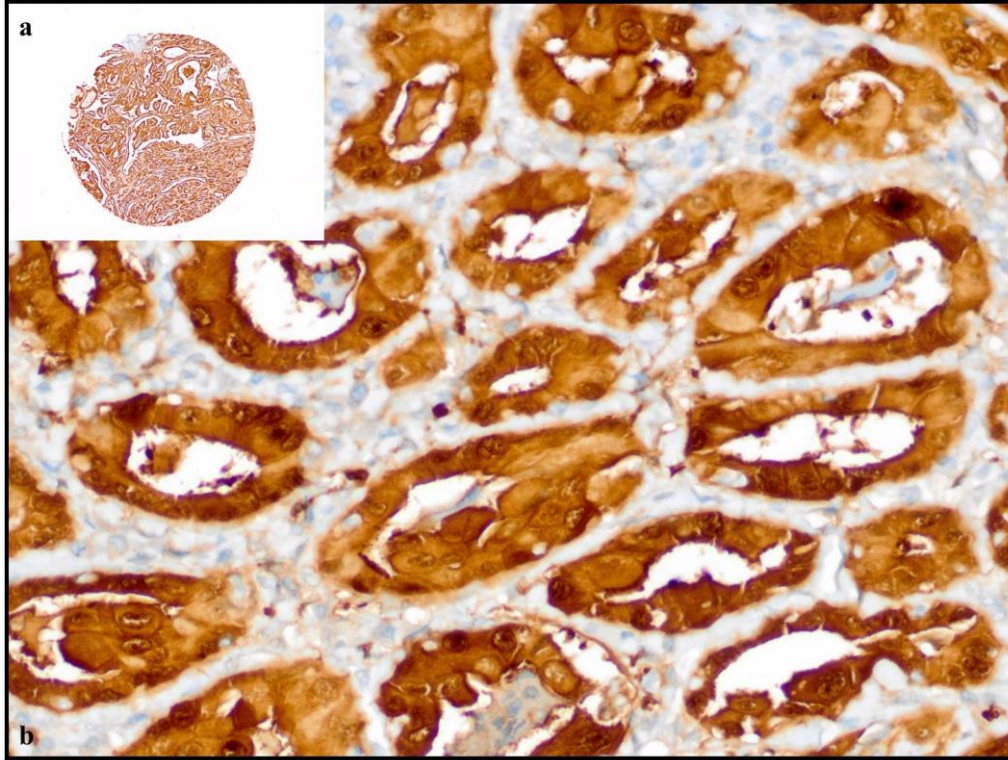
Resim 17 a,b Folliküler nodüler hastalıkta galektin-3 negatifliği (Galektin-3 x40-200)



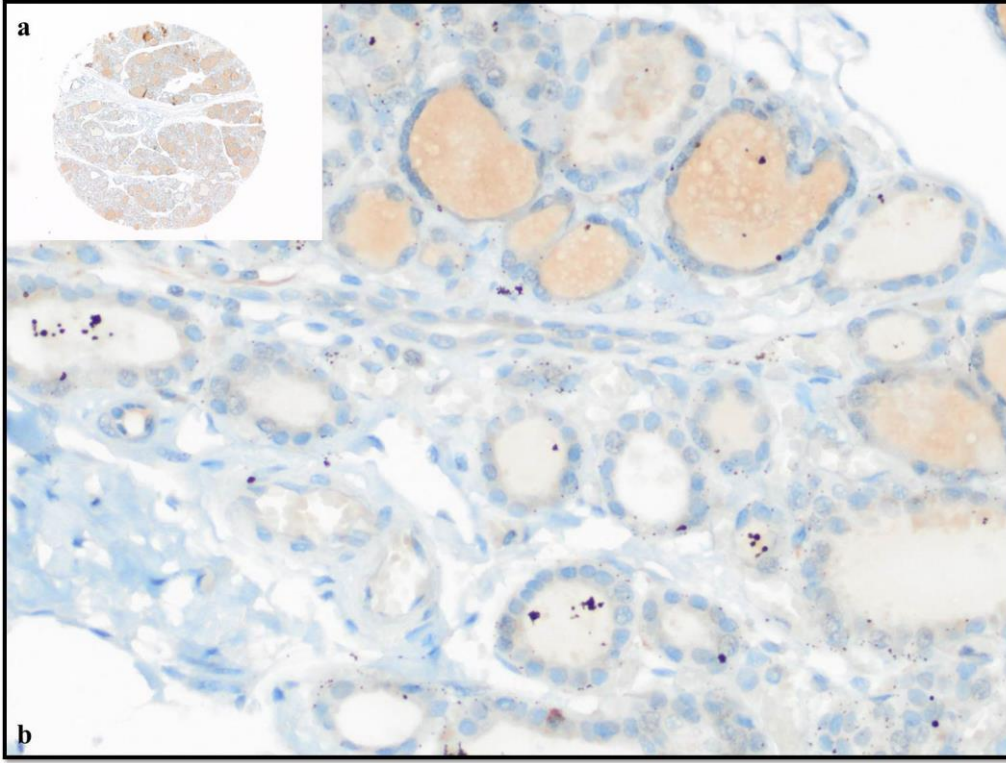
Resim 18 a,b Folliküler adenomda galektin-3 negatifliği (Galektin-3 x40-200)



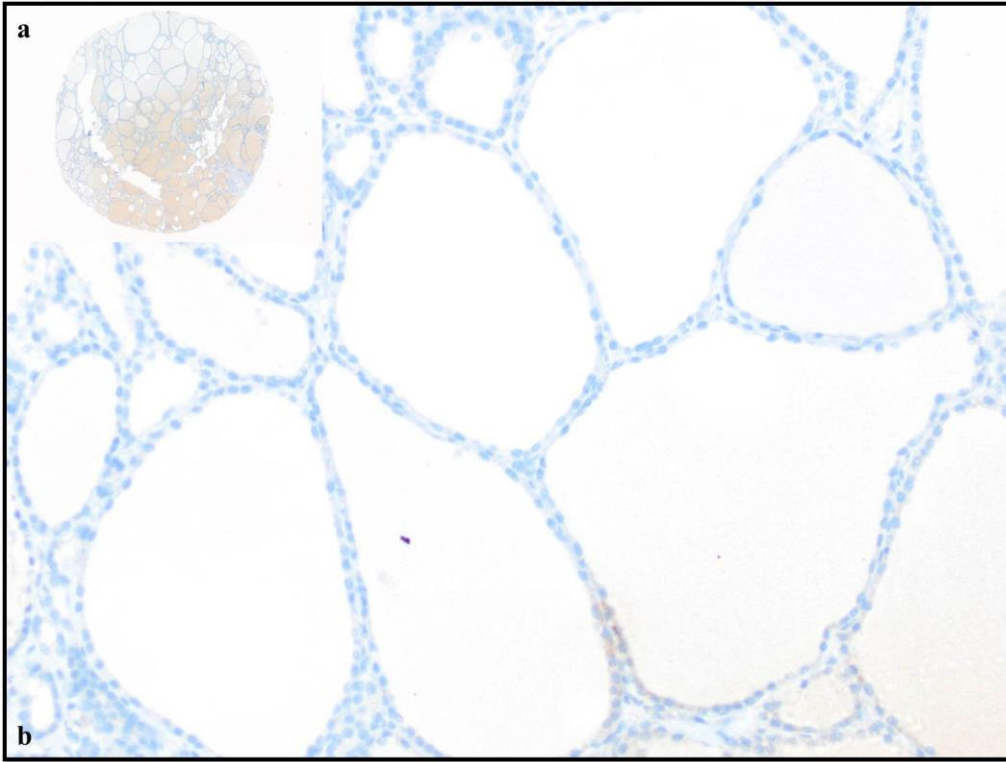
Resim 19 a,b Folliküler varyant papiller karsinomda galektin-3 ile orta şiddette nükleer ve sitoplazmik ekspresyon (Galektin-3 x40-400)



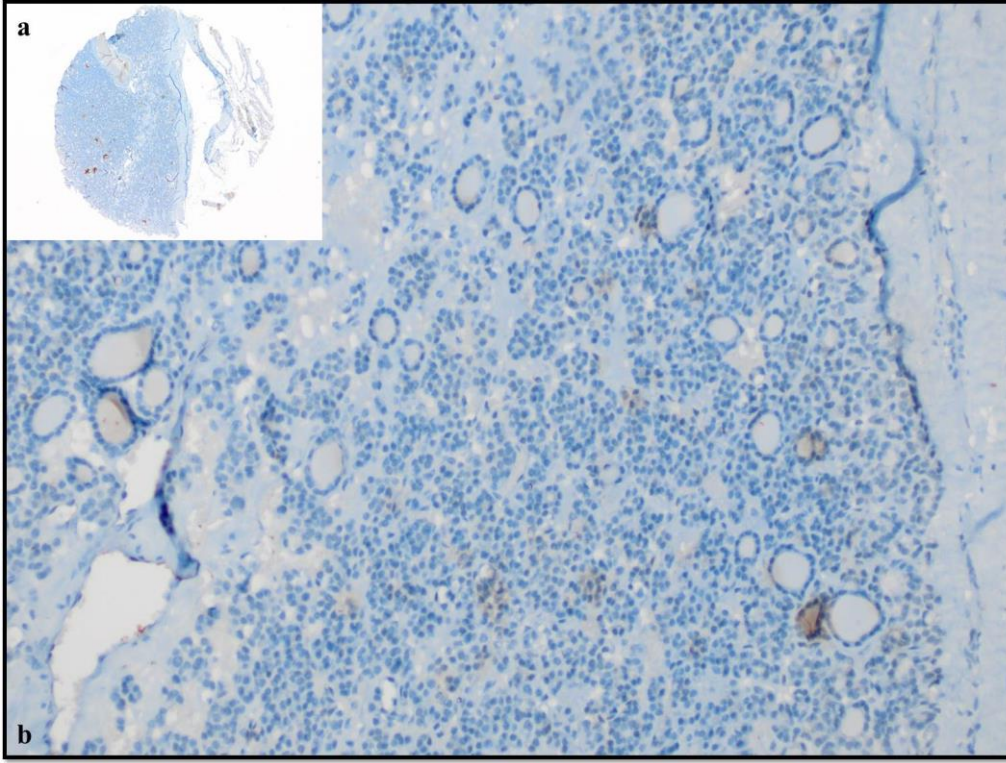
Resim 20 a,b Klasik varyant papiller karsinomda galektin-3 ile şiddetli sitoplazmik ve nükleer ekspresyon (Galektin-3 x40-400)



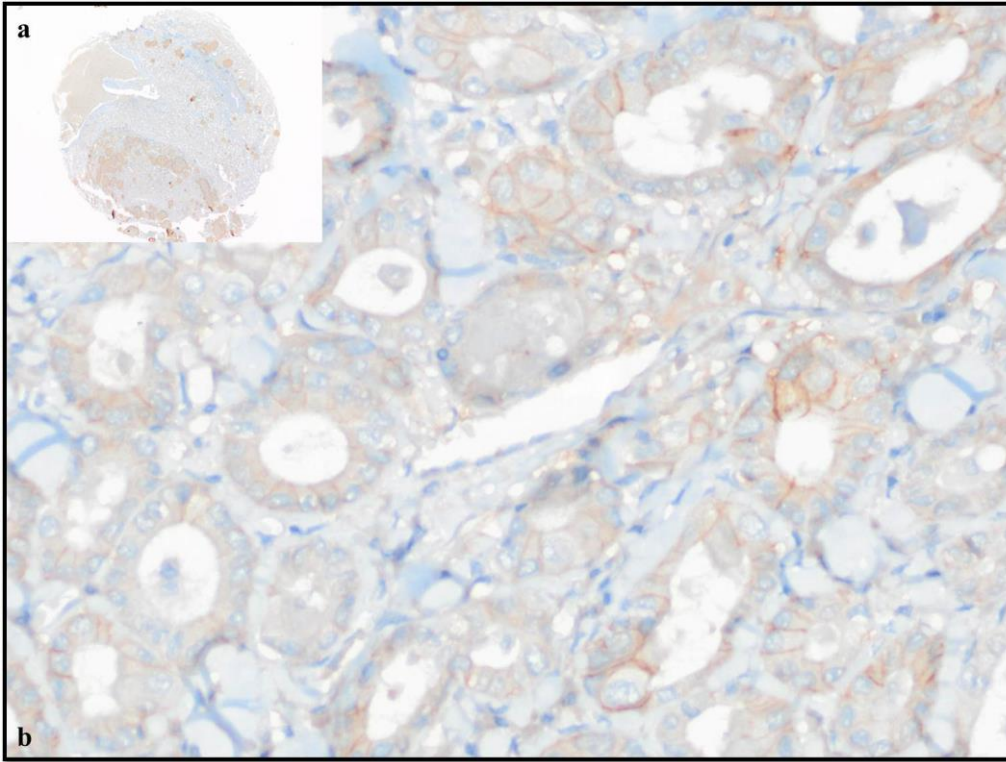
Resim 21 a,b Normal tiroid dokusunda TROP-2 negatifliği (TROP-2 x40-400)



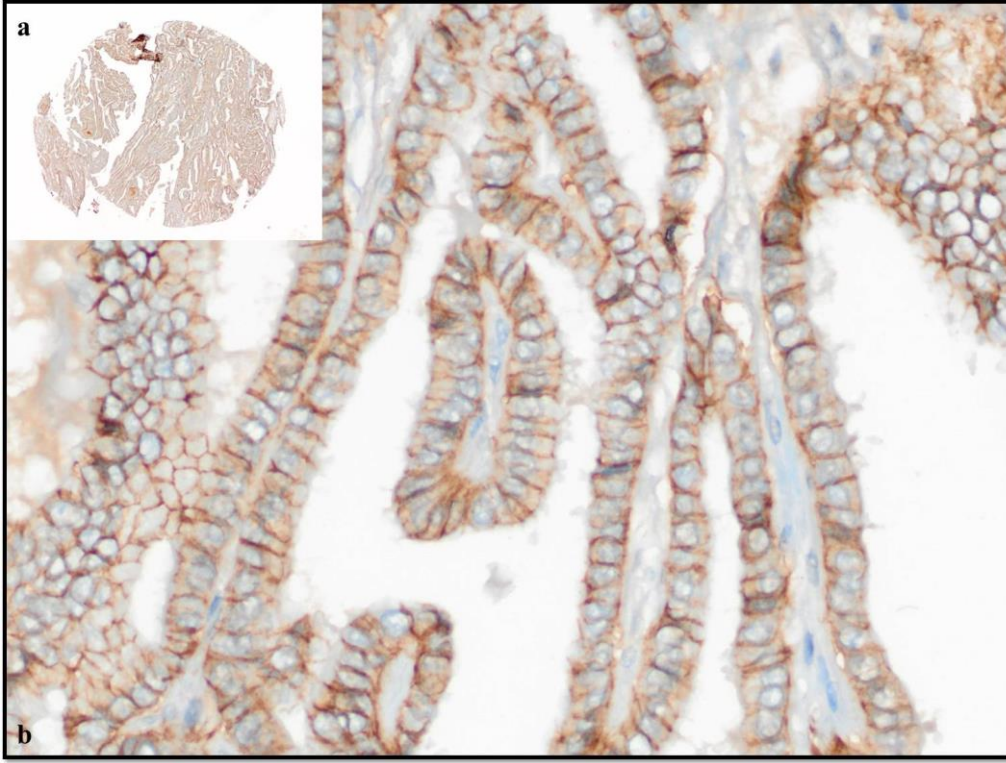
Resim 22 a,b Folliküler nodüler hastalıkta TROP-2 negatifliği (TROP-2 x40-200)



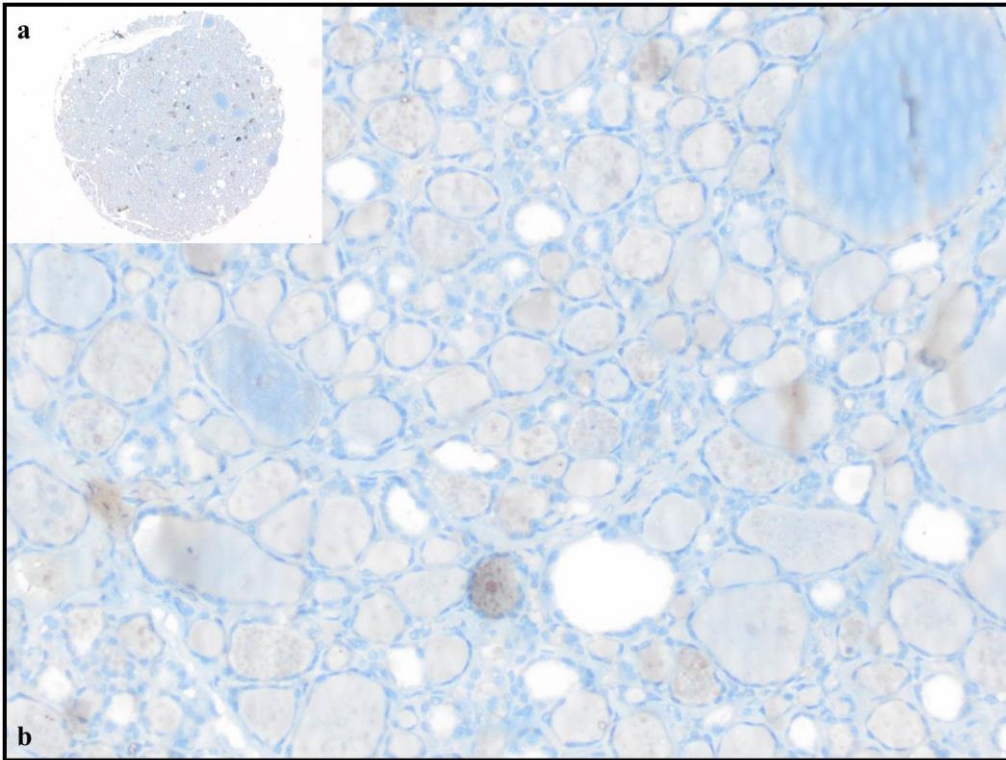
Resim 23 a,b Folliküler adenomda TROP-2 negatifliği (TROP-2 x40-400)



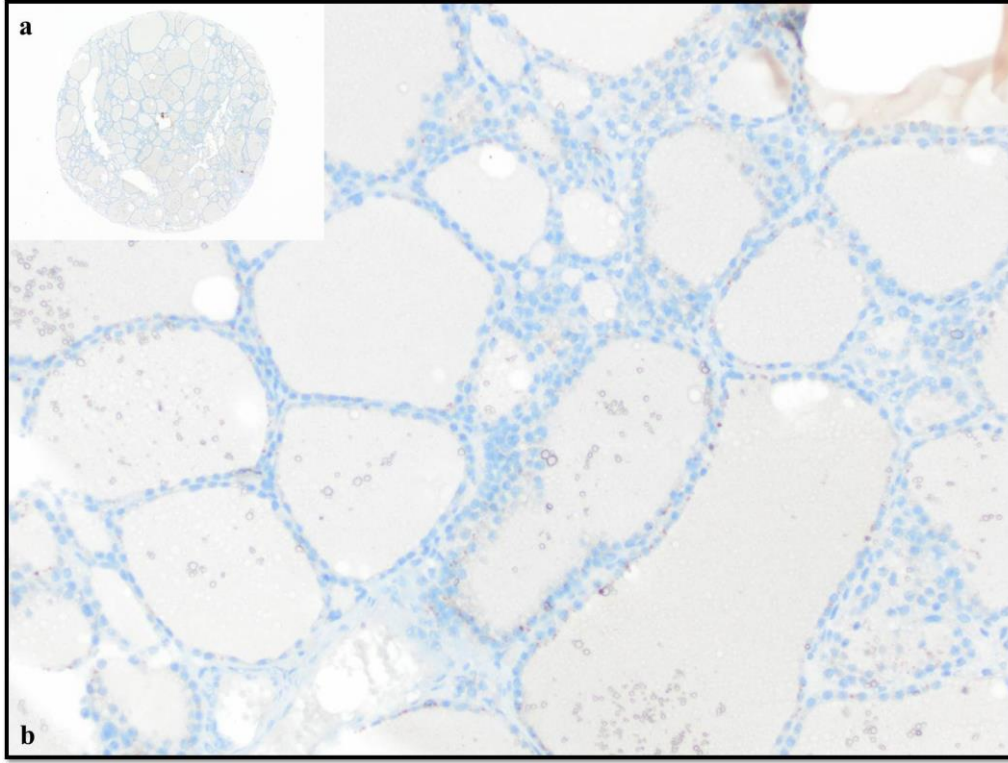
Resim 24 a,b Folliküler varyant papiller karsinomda TROP-2 ile zayıf-orta şiddetli membranöz boyanma (TROP-2 x40-400)



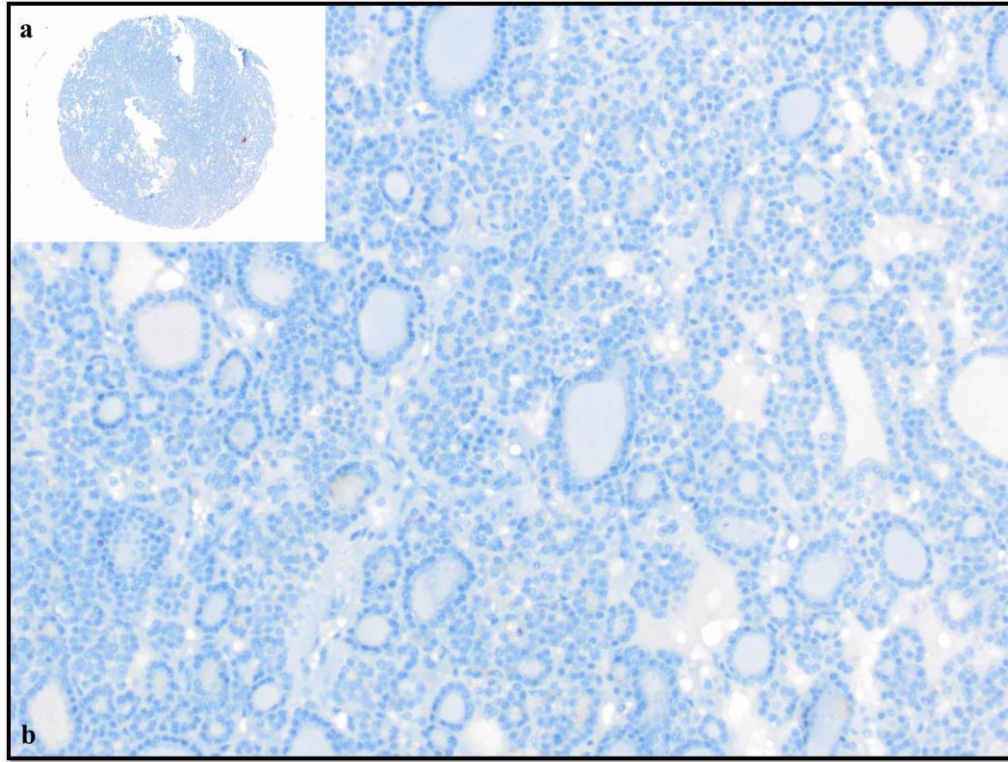
Resim 25 a,b Klasik varyant papiller karsinomda TROP-2 ile şiddetli membranöz boyanma (TROP-2 x40-400)



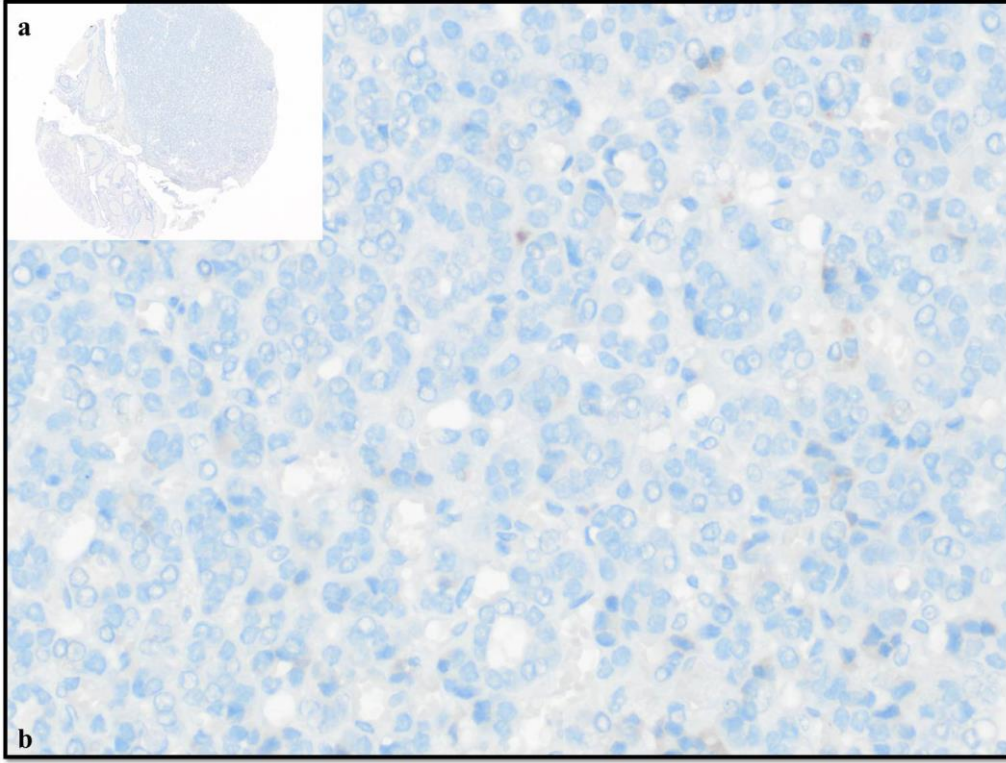
Resim 26 a,b Normal tiroid dokusunda midkine negatifliği (Midkine x40-200)



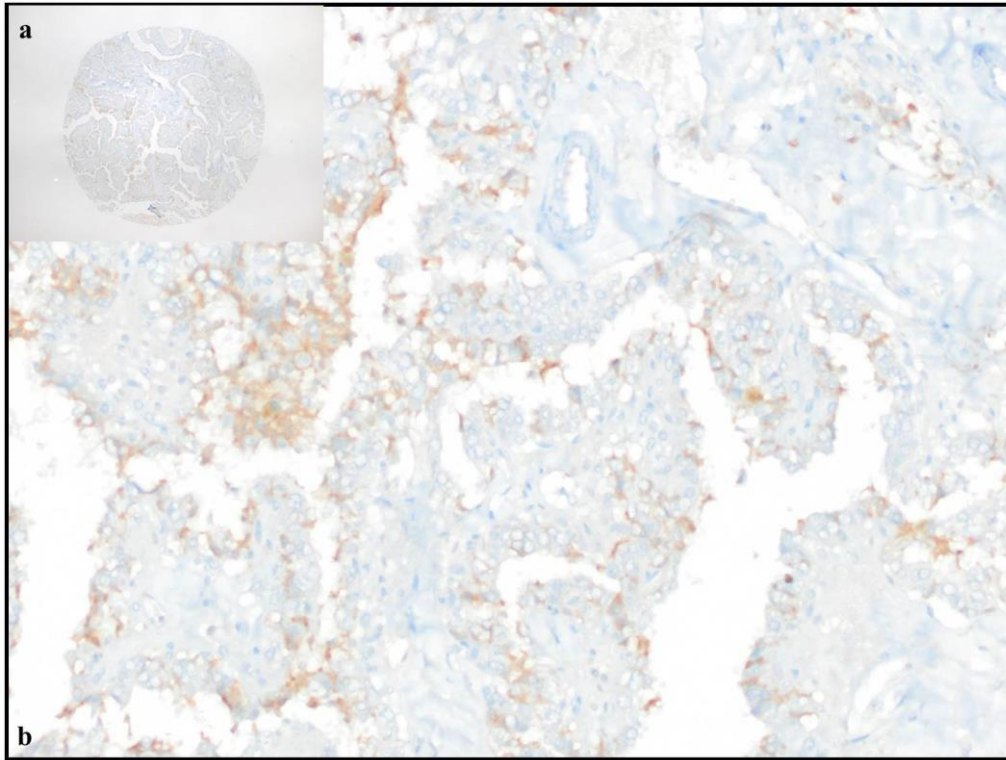
Resim 27 a,b Folliküler nodüler hastalıkta midkine negatifliği (Midkine x40-200)



Resim 28 a,b Folliküler adenomda midkine negatifliği (Midkine x40-400)



Resim 29 a,b Folliküler varyant papiller karsinomda midkine negatifliği (Midkine x40-400)



Resim 30 a,b Klasik varyant papiller karsinomda midkine ile fokal ve orta şiddette sitoplazmik pozitivite (Midkine x40-200)

KAYNAKLAR

1. Mills SE. Histology for Pathologists, Endocrine System, Thyroid. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Serra S, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: the diagnosis of follicular neoplasms. *Endocrine pathology*. 2008;19(3):156-65.
3. Asa SL, Mete O. Thyroid neoplasms of follicular cell derivation: a simplified approach. *Seminars in diagnostic pathology*. 2013;30(3):178-85.
4. Nikiforov Y. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
5. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(1):264-74.
6. Yarchoan M, LiVolsi VA, Brose MS. BRAF mutation and thyroid cancer recurrence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(1):7-8.
7. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(5):736-44.
8. Isic Dencic T, Cvejic D, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Savin S. Cytokeratin19 expression discriminates papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions and predicts its aggressive behavior. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013;30(1):362.
9. Liu Z, Li X, Shi L, Maimaiti Y, Chen T, Li Z, et al. Cytokeratin 19, thyroperoxidase, HBME-1 and galectin-3 in evaluation of aggressive behavior of papillary thyroid carcinoma. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(8):2304-8.
10. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. 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.

11. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2006;126(5):700-8.
12. Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park DJ, et al. Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1 and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Journal of Korean medical science*. 2007;22(4):621-8.
13. 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. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(1):49-56.
14. Mataraci EA, Ozguven BY, Kabukcuoglu F. Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2012;63(1):58-64.
15. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(1):48-57.
16. Barut F, Onak Kandemir N, Bektas S, Bahadir B, Keser S, Ozdamar SO. Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19. *Endocrine pathology*. 2010;21(2):80-9.
17. de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpcao LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology*. 2005;47(4):391-401.
18. Liu H, Shi J, Lin F. The Potential Diagnostic Utility of TROP-2 in Thyroid Neoplasms. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry*. 2016.
19. Addati T, Achille G, Centrone M, Petroni S, Popescu O, Russo S, et al. TROP-2 expression in papillary thyroid cancer: a preliminary cyto-histological study. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2015;26(5):303-11.

20. Simms A, Jacob RP, Cohen C, Siddiqui MT. TROP-2 expression in papillary thyroid carcinoma: Potential Diagnostic Utility. *Diagnostic cytopathology*. 2016;44(1):26-31.
21. Jee YH, Celi FS, Sampson M, Sacks DB, Remaley AT, Kebebew E, et al. Midkine concentrations in fine-needle aspiration of benign and malignant thyroid nodules. *Clinical endocrinology*. 2015;83(6):977-84.
22. Shao H, Yu X, Wang C, Wang Q, Guan H. Midkine expression is associated with clinicopathological features and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2014;46(2):285-91.
23. Özdamar ŞO. Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi, Tiroid Glandı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2015.
24. Mutlu V. Ectopic Thyroid Tissue in Submandibular and Infrahyoid Region/Submandibular ve Infrahyoid Bölgede Lokalize Ektopik Tiroid Dokusu. *Eurasian Journal of Medicine*. 2014;46(3):216.
25. Emirzeoğlu M, Sancak R. Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(4S).
26. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012; 28 (Ek sayı1): 1. 2012;9.
27. Erickson LA. Thyroid Histology. *Atlas of Endocrine Pathology*: Springer; 2014. p. 1-11.
28. Mataracı EA. Tiroidin Neoplastik ve Nonneoplastik Lezyonlarında Sitokeratin-19, HBME-1 ve Galektin-3 Ekspresyonu. İstanbul: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
29. DeLellis RA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
30. Mete O, Asa SL. Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(6):363-73.
31. Akpolat İ. Tiroit hastalıklarında patolojik değerlendirme. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29:S337-S48.
32. Betts G, Beckett E, Nonaka D. GATA3 shows differential immunohistochemical expression across thyroid and parathyroid lesions. *Histopathology*. 2014;65(2):288-90.

33. Lastra RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: a cytopathologist's perspective. *Cancer cytopathology*. 2014;122(7):484-503.
34. Suvak Ö, Saylam B, Coşkun F, Oktay M, Albayrak A, Suvak B, et al. Tiroid nodülü tanısıyla takip edilen hastalarımızdaki tiroid kanser insidansı: bir referans merkez çalışması. *Yeni Tıp Dergisi*. 2012;29:37-42.
35. Pakiş I, Karayel F, Sav AM, Turan AA, Akyıldız EÜ, Koç S. Adli otopsilerde tiroid patolojileri (180 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*. 2013;10(3-4).
36. Şahin N, Üçer Ö. Malatya'da yapılan tiroidektomilerde tiroid kanseri sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(4).
37. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(6):374-94.
38. Şentürk A. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Rekürrensi Belirleyen Risk Faktörlerinin İncelenmesi. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2012.
39. Öksüz H. Tiroidin Papiller Karsinomlarında Galektin-3 ve Sitokeratin-19 Ekspresyonlarının Tümör Progresyonu ile ilişkisi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.
40. Çekiç S. Tiroid Papiller Karsinomda CK 19, HBME-1, Cyclin D1 Ekspresyonu. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
41. Anuk T. Papiller tiroid kanserinin tanı ve takibinde yeni gelişmeler. *S B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıp dergisi* 2013;46.
42. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24 Suppl 2:S1-9.
43. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18(8):847-52.
44. şimşek T. Tiroid Karsinomlarının Genetik Temeli: Bir Derleme. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2013;29:1-7.
45. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Molecular and cellular endocrinology*. 2010;321(1):86-93.

46. Tonbul AT. Kliniğimizde Tedavi ve Takip Edilen 500 Diferansiye Tiroid Karsinomlu Olgu Örnekleminde Demografik Özellikler. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
47. Son EJ, Nose V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:61.
48. Crippa S, Saletti P, Barizzi J, Mazzucchelli L. The clinical management in familial adenomatous polyposis deserves continuous monitoring for thyroid carcinoma. *BMJ case reports*. 2012;2012.
49. Akkaya B, Özbey C, Öztekin S. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Türk patoloji dergisi*. 2009;25(3):132-4.
50. Abdullah Suhaimi SN, Nazri N, Nani Harlina ML, Md Isa N, Muhammad R. Familial Adenomatous Polyposis-Associated Papillary Thyroid Cancer. *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. 2015;22(4):69-72.
51. Liyanapathirana N, Seneviratne SA, Samarasekera DN. A distinct variant of papillary thyroid carcinoma indicating familial adenomatous polyposis (FAP): a case report and brief review. *BMC research notes*. 2015;8:795.
52. Perea Del Pozo E, Ramirez Plaza C, Padillo Ruiz J, Martos Martinez JM. Cribriform variant of papillary thyroid cancer and familial adenomatous polyposis. *International journal of surgery case reports*. 2015;16:192-4.
53. Farina E, Monari F, Tallini G, Repaci A, Mazzarotto R, Giunchi F, et al. Unusual Thyroid Carcinoma Metastases: a Case Series and Literature Review. *Endocrine pathology*. 2016;27(1):55-64.
54. McLeod DS, Sawka AM, Cooper DS. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1046-57.
55. Yörükoğlu A. Tiroid Papiller Karsinomlarında IMP3, Nükleofosmin ve Ki-67 Ekspresyonunun Önemi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2013.
56. Mete O, Asa SL. Precursor lesions of endocrine system neoplasms. *Pathology*. 2013;45(3):316-30.
57. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *Journal of clinical pathology*. 2013;66(9):733-43.
58. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head and neck pathology*. 2011;5(1):51-6.

59. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA oncology*. 2016.
60. Erol V, Makay O, Ertan Y, Icoz G, Akyildiz M, Yilmaz M. Papillary thyroid cancer, macrofollicular variant: the follow-up and analysis of prognosis of 5 patients. *Journal of thyroid research*. 2014;2014:818134.
61. Kim GR, Shin JH, Hahn SY, Ko EY, Oh YL. Ultrasonographic features and clinical characteristics of Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2016.
62. Sak SD. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Multiple Faces of a Familiar Tumor. *Turk patoloji dergisi*. 2015;31 Suppl 1:34-47.
63. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma--an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;94(1):64-73.
64. Schwock J, Desai G, Devon KM, Mete O, Dube V. Hobnail-variant of papillary thyroid carcinoma in liquid-based cytology. *Diagnostic cytopathology*. 2015;43(12):990-2.
65. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry THERANOSTIC AND GENOMIC APPLICATIONS*. Third ed. Ronald A. DeLellis SJS, Diana O. Treaba, editor. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
66. Muhlmann G, Spizzo G, Gostner J, Zitt M, Maier H, Moser P, et al. TROP2 expression as prognostic marker for gastric carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(2):152-8.
67. Ning S, Guo S, Xie J, Xu Y, Lu X, Chen Y. TROP2 correlates with microvessel density and poor prognosis in hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(2):360-8.
68. Fong D, Moser P, Krammel C, Gostner JM, Margreiter R, Mitterer M, et al. High expression of TROP2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(8):1290-5.

69. Ohmachi T, Tanaka F, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Clinical significance of TROP2 expression in colorectal cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(10):3057-63.
70. Xu N, Zhang Z, Zhu J, Xu L, Li Y, Duan L, et al. Overexpression of trophoblast cell surface antigen 2 as an independent marker for a poor prognosis and as a potential therapeutic target in epithelial ovarian carcinoma. *International journal of experimental pathology*. 2016.
71. Li Z, Jiang X, Zhang W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016;470(1):197-204.
72. Zhao W, Zhu H, Zhang S, Yong H, Wang W, Zhou Y, et al. Trop2 is overexpressed in gastric cancer and predicts poor prognosis. *Oncotarget*. 2016;7(5):6136-45.
73. Guan GF, Zhang DJ, Wen LJ, Yu DJ, Zhao Y, Zhu L, et al. Prognostic value of TROP2 in human nasopharyngeal carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(9):10995-1004.
74. Chen MB, Wu HF, Zhan Y, Fu XL, Wang AK, Wang LS, et al. Prognostic value of TROP2 expression in patients with gallbladder cancer. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014;35(11):11565-9.
75. Kato M, Maeta H, Kato S, Shinozawa T, Terada T. Immunohistochemical and in situ hybridization analyses of midkine expression in thyroid papillary carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13(10):1060-5.
76. Li F, Tian P, Zhang J, Kou C. The clinical and prognostic significance of midkine in breast cancer patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(12):9789-94.
77. Li Y, Shi F, Wu C, Yang F. [Differential expression of midkine and Ki67 in gastric carcinoma and the clinical implications]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2014;34(10):1534-6, 40.
78. Yao J, Li WY, Li SG, Feng XS, Gao SG. Midkine promotes perineural invasion in human pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(11):3018-24.

79. Chiu TJ, Chen YJ, Rau KM, Chen CH, Chien CY, Li SH, et al. Midkine neurite growth-promoting factor 2 expression as a potential prognostic marker of adjuvant therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2013;18(8):687-98.
80. Kaifi JT, Fiegel HC, Rafnsdottir SL, Aridome K, Schurr PG, Reichelt U, et al. Midkine as a prognostic marker for gastrointestinal stromal tumors. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2007;133(7):431-5.
81. Ren YJ, Zhang QY. Expression of midkine and its clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(13):2006-10.
82. Lang BH, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Annals of surgery*. 2007;245(3):366-78.
83. Passler C, Scheuba C, Asari R, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Importance of tumour size in papillary and follicular thyroid cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(2):184-9.
84. Kim JY, Jung EJ, Park T, Jeong SH, Jeong CY, Ju YT, et al. Impact of tumor size on subclinical central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma depends on age. *World journal of surgical oncology*. 2015;13:88.
85. Mills SE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 564-72 p.
86. Calangiu C, Simionescu C, Stepan A, Parnov M, Cercelaru L. The assessment of prognostic histopathological parameters depending on histological patterns of papillary thyroid carcinoma. *Current health sciences journal*. 2014;40(1):37-41.
87. Ozolins A, Narbutis Z, Strumfa I, Volanska G, Stepanovs K, Gardovskis J. Immunohistochemical expression of HBME-1, E-cadherin, and CD56 in the differential diagnosis of thyroid nodules. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2012;48(10):507-14.
88. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2001;14(4):338-42.
89. Ozdemir D, Ersoy R, Cuhaci N, Arpaci D, Ersoy EP, Korukluoglu B, et al. Classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma: comparison of clinical, ultrasonographical, cytological, and histopathological features in 444 patients. *Endocrine pathology*. 2011;22(2):58-65.

90. Yang J, Gong Y, Yan S, Shi Q, Zhu J, Li Z, et al. Comparison of the clinicopathological behavior of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma and classical papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(4):753-64.
91. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(12):1545-52.
92. Dencic TM, Savin SB, Selemetjev SA, Paskas SD, Zivaljevic VR, Bozic VD, et al. Strong expression of HBME-1 associates with high-risk clinicopathological factors of papillary thyroid carcinoma. *Pathology oncology research : POR*. 2015;21(3):735-42.
93. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagnostic pathology*. 2010;5:9.
94. Tang W, Huang C, Tang C, Xu J, Wang H. Galectin-3 may serve as a potential marker for diagnosis and prognosis in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:455-60.
95. Finley DJ, Arora N, Zhu B, Gallagher L, Fahey TJ, 3rd. Molecular profiling distinguishes papillary carcinoma from benign thyroid nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(7):3214-23.
96. Choi YW, Kim YH, Lee J, Soh EY, Park TJ, Kim JH. Strong immunoexpression of midkine is associated with multiple lymph node metastases in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma. *Human pathology*. 2015;46(10):1557-65.
97. Zhang Y, Meng Z, Zhang M, Tan J, Tian W, He X, et al. Immunohistochemical evaluation of midkine and nuclear factor-kappa B as diagnostic biomarkers for papillary thyroid cancer and synchronous metastasis. *Life sciences*. 2014;118(1):39-45.