

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İNVAZİV FOLLİKÜLER VARYANT PAPİLLER TİROİD
KARSİNOMU (FVPTK), İNVAZİV ENKAPSÜLE FOLLİKÜLER
VARYANT PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU (İEFVPTK) VE YENİ
BİR ANTİTE OLAN PAPİLLER NÜKLEER ÖZELLİKLİ
NONİNVAZİV TİROİD NEOPLAZMLARINDA (NIFTP)
MORFOLOJİK VE İMMUNHİSTOKİMYASAL ANALİZ

DR. ZELİHA ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

KONYA -2018



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid endokrin organlar içerisinde neoplastik lezyonların en fazla görüldüğü organdır. Bu sebeple tiroid nodüllerinin biyolojik davranışı patoloğların ilgisini çekmektedir. Ancak benign-malign lezyonlar arasında morfolojik benzerlikler olması tanı güçlüklerine ve patoloğlar arasında değerlendirme farklılıklarına neden olmaktadır (Nikiforov ve ark 2016, Das ve ark 2013).

Modern çağla birlikte kişilerin yaşam süresi arttıkça kanserlerde de artış görülmektedir. Sıklığı en çok artan kanserler ise yavaş seyirli olmalarından dolayı tiroid kanserleridir. Tiroid kanserleri içerisinde Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomlarında (EFVPTC) da oldukça belirgin artış söz konusudur. EFVPTC nin 2 alt tipi olan invaziv ve noninvaziv formları incelendiğinde ise noninvaziv olan grubun yaşam ömrü daha uzun ancak tanı kriterlerinin oldukça subjektif olduğu dikkati çekmektedir. Bu gruplar arasında yapılan geniş çaplı çalışmalarda yeni bir antite olan ve çok düşük riskli bir grup olan Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) ortaya çıkmıştır. NIFTP tam bir karsinom değil kanser öncülü gibi kabul edilmektedir ve sadece rezeksiyonun yeterli olduğu söylenmektedir. NIFTP tanısı alan hastaların tedavi ve takip olanakları oldukça başarılı olup net ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Ancak NIFTP ve EFVPTC nin birbirleriyle histopatolojik olarak karışabilecekleri unutulmamalıdır. Böylece tam tanımlanmış NIFTP lezyonu olan hastalarda ise aşırı tanı ve aşırı tedavi engellenmiş olacaktır. Ayrıca hastalar kanser öncülü bir lezyon gibi kabul edilen bu tanı sayesinde kanser tanısı almamış olacak, medikal masraflar ve hasta üzerindeki psikolojik yük de azalmış olacaktır (Nikiforov ve ark 2016, Thompson ve ark 2016).

Yıllık olarak dünya genelinde 45.000 hastada görülen kapsüllü noninvaziv FVPTC formunun 30 yıldır karsinom olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma, radyoaktif iyot tedavisi olmadan tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalarda bile, noninvaziv tümörlerde rekürrensi hemen hemen hiç göstermemiştir. Yeni terminoloji, klinisyenlerin agresif terapiyi önlemelerine olanak tanıyan karsinom etiketini ortadan kaldırmaktadır (Tallini ve ark 2016).

Tiroid lezyonlarında HBME-1,CK19'un pozitif boyanması ve CD56'nın ekspresyonunu kaybetmesi maligniteyi desteklemektedir.

Benign lezyonlarda, immünohisto kimyasal olarak güçlü CD56 boyaması gözlenmektedir. CD56 benign ve malign tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında yararlıdır ve

HBME-1 ve CK 19 ile birlikte kullanıldığında tanı doğruluğunu arttırmaktadır. (Zhi ve ark 2016)

Tiroid lezyonlarında CD56, HBME-1'in ardından en duyarlı immunhisto kimyasal belirleyicidir. Galektin 3 ve CK19'un duyarlılığı düşüktür. CD56 ve/veya CK 19/ Galectin3 ve CD56 ve/veya HBME1 panellerinin sensitivitesi %90.9 dur.En spesifik kombinasyon ise HBME-1,Galectin-3 ve CK19 birlikteliğidir(Riverak ve ark 2010).

P27 (Thecyclin –dependent kinase inhibitör) bir çok neoplazi için prognostik önem taşır.P27 ve Ki67 ekspresyonlarına bakılan 3 farklı gruptan(grup 1:iyi diferansiye papiller veya folliküler karsinom, grup 2:az diferansiye papiller veya folliküler karsinom, grup 3: undiferansiye veya anaplastik karsinom) oluşan bir çalışmada P27'nin tümör diferansiasyonu ile korelasyon tespit edilmiştir. Diferansiasyon azaldıkça P27 ekspresyonu da azalmaktadır (Tallini ve ark 1999).

CD44 hücre matriks adezyonu, lenfosit aktivasyonu ve göçü, ayrıca tümör büyümesi ve metastazı ile ilişkili integral membran glikoproteindir. Papiller karsinomların %97'sinde şiddetli plazma membran paterni ile şiddetli CD44 ekspresyonu görüldü. Nonneoplastik folliküler epitelinde düşük ila orta düzeyde boyama izlendi (Figge ve ark 1994).

Biz bu çalışmamızda ayırıcı tanıya katkı yapabileceğini düşündüğümüz; malign ve malignite öncülü lezyonların ayırıcı tanısında çoğunlukla kullanılan, proliferasyon ve onkogenез belirteçleri olan CD44, P53, KI67, P27 immun markırlarını ve papiller karsinom tanımlamasında yardımcı olarak kullanılan HBME-1, Galectin-3, CK19 ve CD56 markırlarını FVPTC, İnvaziv EFVPTC ve NIFTP vakalarında çalışmak, sonuçlarını incelemek, ayırıcı tanı için ipuçları elde etmek ve anlamlı çıkacak sonuçlar ile literatüre katkı sağlamak istedik.

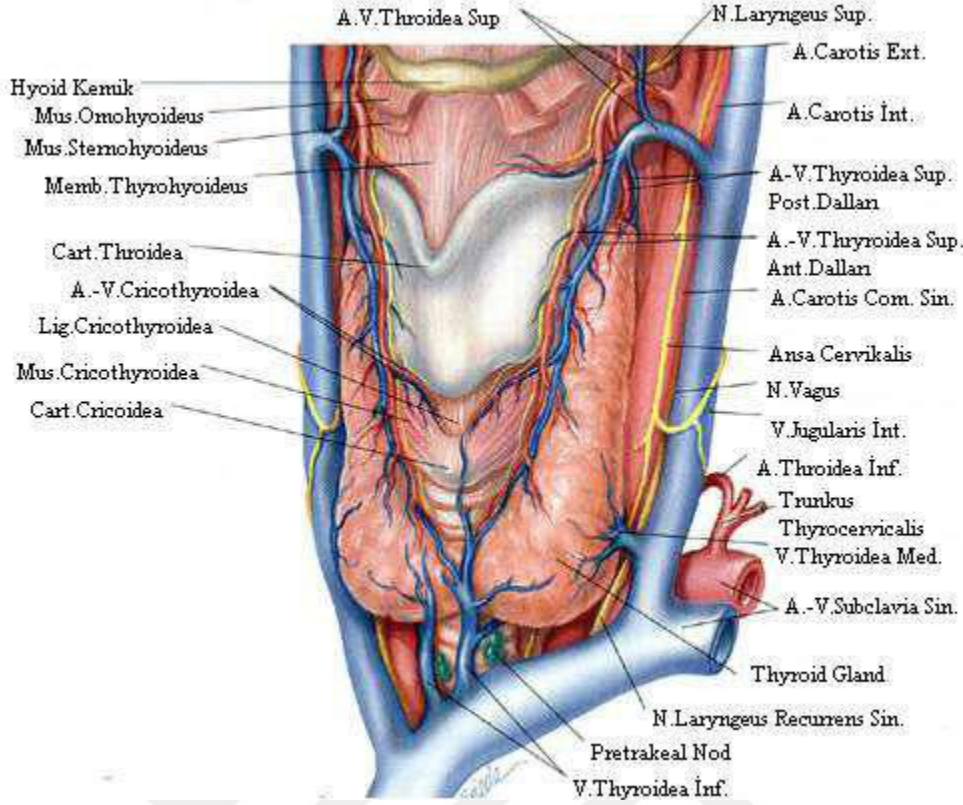
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid

2.1.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid en büyük endokrin organdır (Lippincott Williams & Wilkins: 2008). Tiroid bezi iki lob ve istmustan oluşur ve heriki lob yaklaşık 5x2,5x2 cm boyutlarında ve her iki tiroid lobu, istmusla beraber 15-20 gramağırlığındadır (Öz, 2005). İnsanların %40'ında istmustan hyoid kemiğe lobuspyramidalis denilen bir tiroid bez dokusu uzanır (Dere, 1999).Yenidoğanda yaklaşık 1,5 gram olan tiroid, 16 yaşına kadar yavaş yavaş büyüyerek yetişkindeki ağırlığına ulaşır. Vücut kitlesi arttıkça tiroidin büyüklüğünde artmaktadır. Boyutlar fonksiyonel aktivite, yaş, cinsiyet, hormonal durum, iyot alınımına bağlı olarak değişiklik gösterir (İşgör, 2000, Juan ve ark 1952). Servikal 5. ve Torakal 1. vertebralar düzeyinde boynun ön alt kısmında, larenks ve trakeanın önünde krikoid kıkırdağın altında yerleşmiştir.

Tiroid bezinin içte ve dışta olmak üzere iki kapsülü vardır. İçteki kapsül incebağ dokusu yapısındadır ve 'fibröz kapsül' adıverilir. Tiroide sıkıca yapışıktır, septalar oluşturup tiroidi lobüllere ayırır. Dıştaki kapsül boynun derin fasyasının bir devamıdır, 'Lamina Pretrakealis' adı verilir ve içteki kapsüle gevşek olarak bağlanır. Lateral lobların arka yüzünde, tiroid kapsülü ile fibröz kapsül arasında sağlı sollu ikiçift paratiroid bezleri ve tiroidin arteri olan A.thyroidea inferior ve siniri olan N.laryngeus recurrens bulunur (Dere, 1999, Arıncı veElhan, 1995).



Şekil 1: Tiroid bezinin anatomisi (Sadler GP, Clark OH. *Thyroid and parathyroid*.

Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1661-1687)

Tiroid bezinin kanlanmasını superior ve inferior tiroidal arterler sağlar. Superior vemedial ven, eksternal juguler vene dökülürken, inferior tiroid ven, brakiosefalik sistemekatılır. Zengin bir lenfatik ağı vardır. Tiroidin superior ve medial bölgesinin lenfatikleri internal juguler vene, inferior bölgesinin lenfatikleri ise paratrekeal ve pretrakeal lenf bezlerine dökülür (Juan ve ark, 2004). Dakikada 80/120 ml kan beze ulaşmaktadır (Arıncı, Elhan, 1995). Tiroid bezi superior ve medial servikal gangliondan gelen postganglionik sempatiklifler ile n.vagus'tan gelen parasempatik lifler tarafından innerve edilir (Dere, 1999).

2.1.2. Tiroid Embriyolojisi

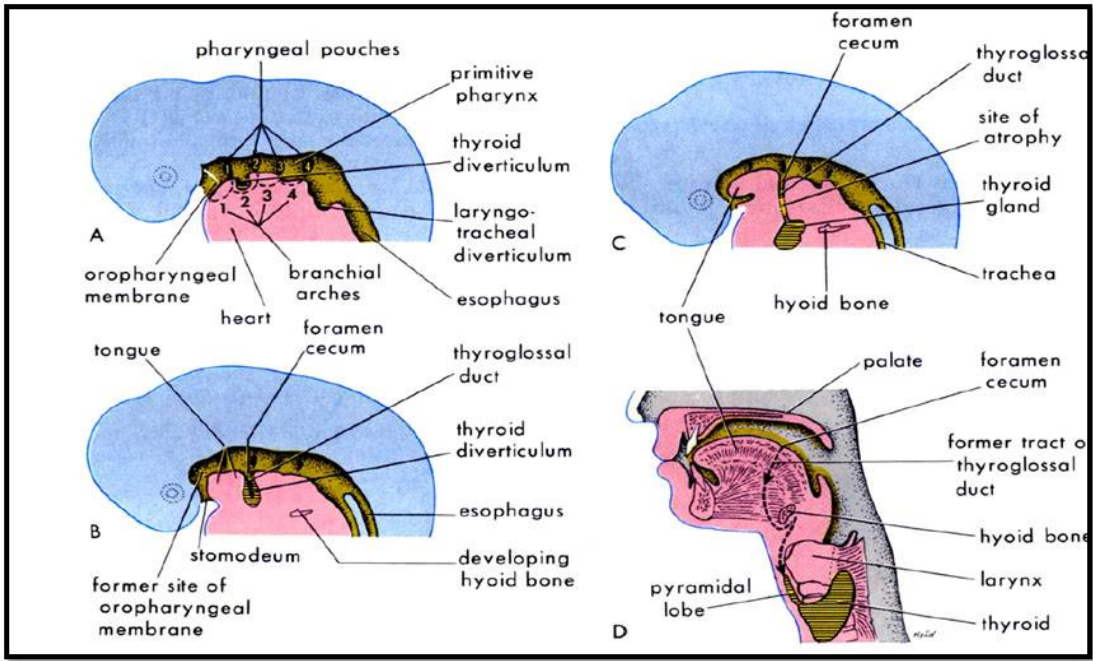
Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin biruzantısı olarak ortaya çıkar (Moore ve Persaud, 1998). Fertilizasyondan sonra 24. günde, ilkel farinks tabanında, median bir endoderm kalınlaşması oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan, kısa sürede endoderm yaprağının kaudal yönde uzayarak oluşturduğu bir divertikülüm-tiroiddivertikülüm- oluşur (Yıldırım ve ark, 2012). Divertikülün ağzı dil

köküne açıktır ve 'foramen caecum' adını alır. Embriyolojik olarak mide-barsak sisteminin bir uzantısıdır. Divertikülün distal lümeni hücrelerin hızla çoğalması ile kapanırken hem öne hem de her iki yana doğru büyümeye devam ederek iki loblu tiroid haline döner ve boyun orta hattında hyoid kemik ve larinks oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar (Ede, 2006).

Altıncı haftadan itibaren; üçüncü faringeal poşun arka bölgeleri alt paratiroidlere, ön bölgeleri ise primitif timusa döner. Dördüncü faringeal poş da arka ve ön olarak iki kısma ayrılır. Arka kısım üst paratiroidleri, ön kısımlar nöral kristadan gelen hücrelerle beraber ultimobrankial cisim oluşturur. Tiroid aşağı doğru inerken dördüncü ve beşinci faringeal poşların ultimobrankial cisimlerinden köken alan yan komponentler katılır. Bu yan komponentler tiroidin kalsitonin salgılayan C hücrelerini oluşturur (Ede, 2006).

Alt paratiroidler timusla beraber farinks duvarından ayrılıp; aşağı ve iç bölgelere doğru gider ve daha sonra timustan ayrılarak tiroidin alt bölgesi civarına yerleşir. Timus ise boyun alt kısmı ve mediastene iner (Yıldırım ve ark, 2012, Gürsoy, 1997).

Tiroid aşağı doğru inerken, divertikülün açık kalan kısmı uzayarak tiroglossal kanalı oluşturur. Bir süre tiroid ve dil, tiroglossal kanal ile bağlantı kurar. Kanal, çoğunlukla dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır ve verişiindeki yerine yerleşir (Sato ve ark, 2001, Saitoh ve ark, 1999). Tiroid gelişimindeki kritik evre yedinci hafta sonuna kadar olan evre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (Ede, 2006).



Şekil 2: Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi (Dr.S.Zahir Hussain, M.S, M.Ch. www.aarathyroidclinic.com)

Tiroid taslağı, solid endoderm hücre kitlesinden oluşmuştur. Bu hücre topluluğu, daha sonra çevre vasküler embriyonik bağ dokusunun ilerlemesiyle epitel hücre kordonları ağına parçalanır. Onuncu haftada, kordonlar küçük hücresel gruplara bölünürler. Her bir hücre kümesinde kısa sürede bir lümen oluşur ve hücreler bu lümen etrafında tek sıra halinde düzenlenirler. Mikroskopik olarak; 9. haftada folliküller hücre kordon ve tabakalarından oluşur, 10.haftada küçük folliküler lümenler görülür, 11-12. haftada kolloid sekresyonu görülmeye başlar, 14. haftada tiroid bezi, folliküler hücrelerle döşeli, tam gelişmiş folliküllerden oluşur ve folliküllerin lümenlerinde kolloid bulunur (Moore ve persaud,1998, Sadler, 1999).

2.1.3. Tiroid Histolojisi

Tiroid histolojik olarak follikül hücreleri, C hücreleri ve stromadan oluşmaktadır. Tiroid etrafında bulunan ince fibröz bir kapsül bez içerisine septalar göndererek tiroid parankimini düzensiz lobüllere ayırır. Bu lobüller lümeni kolloid adı verilen visköz bir madde ile dolu olan, tek katlı epitel ile döşeli folliküllerden oluşmaktadır. Folliküller tiroidin en küçük temel yapı birimidir. Folliküllerin çapı çok değişen olup ortalama boyutu 200 nm'dir. Follikülleri döşeyen epitel ise yassıdan prizmatığe kadar değişmektedir (Schlumberger ve ark, 2004).

Tiroid fonksiyonlarını düzenleyen temel hormon TSH'dır. Hipoaktif durumdaki tiroidin follikül epitel hücreleri yassı görünümde iken TSH uyarısı olduğu zaman

folliküllerin çapı küçülür, kolloid miktarı azalır, epitel prizmatığe değişir. Folliküllerin şekli genelde oval ya da yuvarlaktır. Ancak hiperplastik ve neoplastik durumlarda elonge, tübüler, dallanan tarzda folliküller izlenebilmektedir (Carlos ve ark, 2004, Carcangiu ve ark,2007).

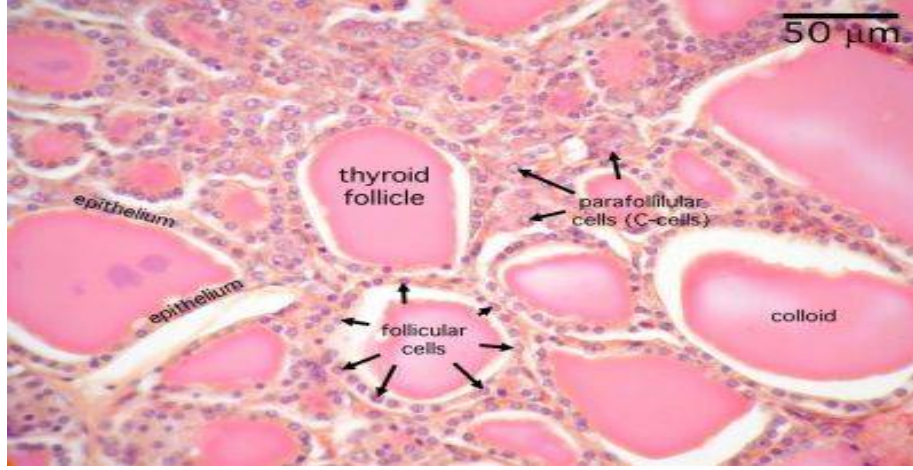
Tirositler, ince bir bazal membran üzerine yerleşmiştir. Bu hücrelerin çekirdekleri bazal membrana yakın yerleşimli, büyük ve veziküledir. Bir ya da daha fazla sayıda nükleolus taşırlar. Sitoplazmaları bazofilik boyanmaktadır. Bezin aktivite durumuna göre yassı, kolumnar ya da prizmatik görünümde olabilirler (Carcangiu ve ark,2007, Rosai ve ark, 1997).

Follikül lümeninde bulunan kolloid, folliküler hücrelerce sentezlenen tiroglobulinin depo yeridir. Bezin aktivite durumuna göre boyanma şekli değişiklik göstermektedir. Aktif folliküllerde bazofilik, inaktif folliküllerde asidofilik boyanmaktadır.

Tiroidde follikül epitel hücrelerinden başka parafolliküler ya da C hücre denilen ayrı bir hücre grubu bulunmaktadır. Bu hücreler tirositlerden daha büyük ve soluk boyanmakta olup sitoplazmalarında çok sayıda hormon içeren küçük granüller bulundurulur. Yuvarlak veya oval, merkezi yerleşimli, nükleolus içeren nükleusa sahiptir. Genellikle follikül lümeninden bağımsız ancak bazal membran ile birlikte follikül duvarının çevresinde tek tek ya da gruplar halinde izlenirler. C hücrelerinin esas görevi kalsitonin salgılayarak kan kalsiyum düzeyini düşürmektir (Luiz ve ark, 2003, Rosai ve ark, 1992).

Parafolliküler hücrelerin rutinhematoksilen eozin (H-E) boyalı kesitlerde tanınmaları kolay değildir. Şeffaf veya soluk granüller sitoplazma ile çevredeki folliküler hücrelerden daha büyük ve ince granüler görünümlü nükleusa sahip hücreler, C hücre şüphesi uyandırır. C hücrelerinin şekilleri değişkenlik gösterir, poligonal, yuvarlak veya iğsi görünümde olabilirler. C hücrelerinin ultrastrüktürel olarak en belirgin özelliği, sitoplazmadaki membrana bağlı kalsitonin depolanan elektron yoğun sekretuar granüllerin varlığıdır. Arjirofilik granülleri gösteren boyalar C hücrelerinin sitoplazmalarını belirginleştirir ancak bu hücrelerin saptanmasında en sık kullanılan ve en spesifik yöntem kalsitonin immunohisto kimyasal (İHK) boyasıdır. Tiroid stromasında seyrek olarak lenfositler ve nadiren de plazma hücreleri gözlemlenebilir (Biddinger ve ark, 2009).

Tiroid parankiminde yağ dokusu, iskelet kası, paratiroid glandı, timikartıklar, tükrük bezi ve kıkırdak dokusu da bulunabilir (Carcangiu ve ark, 1997, Biddinger ve ark, 2009).



Şekil 3:Tiroid bezi histolojisi (Histology slide courtesy of William L. Todt, PhD. at Concordia College, Moorhead, Minnesota.)

2.1.4.Fizyoloji

Tiroid bezi vücut metabolizması üzerine etkili iki önemli hormon salgılar; tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3). Ayrıca kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin hormonu da burada üretilir. Tiroid bezinin fonksiyonunun tam olarak durması sonucunda bazal metabolizma hızı normalin %40 altına düşer. Aşırı artan tiroid bezi salgısı ise metabolizma hızını %60 - %100 oranında arttırır (Rosai ve ark, 1992, Guyton ve Hall2001).

Tiroid tarafından salgılanan hormonların %93'ünü T4, %7'sini T3 oluşturur. Bu hormonların yapımı ön hipofizdeki tirotropik hücrelerden salınan TSH etkisi ile olur.

Tiroksin oluşumu için yaklaşık 1 mg/hafta iyot alınması gerekir. Gıdalar yoluyla alınan ve dolaşıma geçen iyodun yaklaşık beşte biri tiroid bezi tarafından alınır. İyodun tutulması üzerinde çeşitli faktörler etkilidir. Bu faktörlerden en önemlisi TSH'dır (Rosai ve ark, 1992). Tiroid hücreleri içerisindeki endoplazmik retikulum ve golgide tiroglobulin üretilir ve üretilen tiroglobulin follikül içerisine salgılanır. Tiroglobulin molekülü, 70 adet tirozin aminoasidi içerir. Tirozin aminoasidi tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddedir. Ancak iyodun tirozin ile birleşebilmesi için okside olması gerekmektedir. İyodun oksidasyonunu sağlayan enzim peroksidaz olup bu enzimin yokluğunda tiroid hormonunun oluşum hızı sıfırlanır. Okside olan iyot, iyodinaz enzimi yardımı ile tiroglobulin içerisindeki tirozin aminoasidine bağlanır. Tirozin önce monoiyodotirozine, sonra diiyodotirozine iyotlanır. Monoiyodotirozin ve diiyodotirozin birbirine kenetlenerek triiyodotirozini oluşturur. Ancak ana kenetlenme ürünü tiroksindir. Sentez işleminden sonra her bir tiroglobulin molekülü içerisinde 30 tiroksin molekülü ve az miktarda tiroiyodotironin molekülü depolanır ve tiroglobulin epitelden follikül

lumenindeki kolloide boşalır. Kolloid damlacıkları epiteldeki primer lizozomla birleşir. Tiroglobülin lizozomdaki proteolitik enzimlerce sindirilir. Serbest kalan T3 ve T4 hücreden perifoliküler kapillerler ve lenfatiklere geçer. Esas aktif hormonlar serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4)'dür (Mills ve ark, 2004, 16, Guyton& Hall,2001).

Tiroiden salınan hormonların büyük kısmını T4, az bir kısmını T3 oluşturmasına rağmen periferde ve kanda T4'ün büyük kısmı daha etkin olan T3 formuna çevrilir (Rosai ve ark, 1992, Guyton& Hall,2001). Serbest T3 ve T4 hücre membranından diffüzyonla geçerek hücre içerisindeki spesifik reseptörüne bağlanır. Bu etkileşim sonucu bazal metabolizma hızında artışa sebep olan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizma değişiklikleri izlenir (Guyton& Hall, 2001).

Tiroiden salgılanan diğer bir hormon ise kalsitonindir. Bu hormon parafoliküler C hücrelerinin sitoplazmalarında granüller halinde depolanır. Ekzositozla en yakın kan kapillerlerine boşaltılan kalsitonin kan kalsiyum düzeyine etki eder. Etkisini, iskelet sistemi tarafından kalsiyum emilimini arttırarak sağlar. Sonuç olarak kan kalsiyum seviyesini düşürür ve kemik rezorbsiyonunu önler (Guyton& Hall,2001, Kumar ve ark, 2005, Sternberg ve ark, 1992)

2.2.Tiroid Tümörleri

Tiroid tümörlerinin büyük kısmı epitelyal hücrelerden, özellikle de tiroid follikülepitelinden meydana gelir (Nikiforov ve ark, 2004). Olguların %95'inden fazlası folliküler hücre kökenlidir.

Tiroid tümörlerinin dört temel tipi Papiller Karsinom, Folliküler Karsinom, MedüllerKarsinom ve Anaplastik (İndifferansiye) Karsinom'dur (LiVolsi ve ark, 2004). Günümüzde tiroid tümörlerinin sınıflandırılmasında daha çok Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) ait olan sınıflandırma tercih edilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: DSÖ'ye göre Tiroid Karsinomlarının Sınıflaması (2017)

- * Tiroid Gland Tümörleri
 - * Hyalinize trabeküler tümör
 - * Diğer enkapsüle folliküler paternde tiroid tümörleri
 - Malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör
 - Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiyeli tümör
 - Papiller karsinom nüve özelliklerine sahip noninvaziv folliküler tiroid neoplazmı
 - * Papiller tiroid karsinomu
 - Papiller karsinom
 - Folliküler varyant
 - Enkapsüle varyant
 - Papiller mikrokarsinom
 - Kolumnar cell varyant
 - Onkositik varyant
 - * Folliküler tiroid karsinomu
 - Minimal invaziv
 - Enkapsüleanjiyoinvaziv
 - Yaygın invaziv
 - * Hurthle (onkositik) hücreli tümörler
 - Hurthle hücreli adenom
 - Hurthle hücreli karsinom
 - * Az diferansiye tiroid karsinomu
 - * Anaplastik tiroid karsinomu
 - * Skuamöz hücreli karsinom
 - * Medüller karsinom
 - * Mikst medüller ve folliküler tiroid karsinomu
 - * Mukoepidermoid karsinom
 - * Skloremukoepidermoid karsinom, eozinofillerle birlikte
 - * Müsinöz karsinom
 - * Ektopik timoma
 - * Spindle epitelyal tümör, timus like diferansiyasyon gösteren
 - * İntratiroidal timik karsinom
- Paraganglioma ve mezenkimal / stromal tümörler
- Paraganglioma
 - Periferal sinir kılıf tümörü
 - Schwannoma
 - Malignperiferik sinir kılıf tümörü
 - Benign vasküler tümör
 - Hemanjiyoma
 - Kavernöz hemanjiyoma
 - Lenfanjiyoma
 - Anjiyosarkon
 - Düz kas tümörleri
 - Leiomyom
 - Leiomyosarkom
 - Soliter fibröz tümör
 - * Hematolenfoid tümörler
 - Langerhans hücreli histiositoz
 - Rosai-Dorfman hastalığı
 - Folliküler dentirik hücreli karsinom
 - Pirimer tiroid lenfoması
 - * Germ hücreli tümörler
 - Benign teratom
 - İmmatür teratom
 - Malign teratom
 - * Sekonder tümörler

2.2.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Tiroid kanserleri, endokrin sistemin en sık görülen kanseri olup tüm kanserlerin %1'ini oluşturur (Schlumberger ve ark, 2004, WhoDelellis 2004).Klinik olarak görülen tiroid kanserlerinin %95'i follikül epitel hücrelerinden, %5'lik kısmı ise parafoliküler C hücrelerinden ya da birlikte her iki komponentten kaynaklanmaktadır. Tiroidin primer lenfomaları ve diğer non-epitelyal maligniteleri ise çok nadir görülmektedir (WHO, Tumours of Endocrine Organs, 2004, DeLellis ve ark, 2006,Damjanov ve ark, 1996).

Dünya genelinde her yıl 122.000 yeni vaka görülmektedir. Tiroid kanserlerinin insidansı coğrafi bölgeler ile etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup ekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde daha fazla gözlenir (DeLellis ve ark, 2004, Damjanov ve ark, 1996).

Primer tiroid kanseri, genç ve orta yaş erişkinlerde çocuk yaş grubuna göre çok daha sık görülmektedir. Kanserlerin ortalama görülme yaşı papiller karsinomda 20 -50, folliküler ve medüller karsinomda ise 50 olup daha az sıklıkla izlenen andifferansiye karsinom için ise yaklaşık 60'dır. Yapılan araştırmalar tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık izlendiğini göstermiştir. Bu durum seks hormon reseptörleri ile ilgili spesifik bir genin tiroid karsinomlarının patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir(Ronald ve ark, 2004,Rosai ve Ackerman 2004).

2.2.2. Etyoloji ve Patogenez

Tiroid tümörlerinin gelişiminde genetik yatkınlık, endojen hormonal faktörler ve çevreselrisk faktörleri yer alır (Nikiforov ve ark, 2009). Çevresel etkenler genotoksik ve nongenotoksik etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Genotoksik etkiler radyoaktif iyoda bağlı, nongenotoksik etkiler ise iyot eksikliğine bağlı oluşan TSH stimülasyonu sonucu ortaya çıkar (Kumar ve ark, 2005).

İyonize radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri gelişiminde iyi bilinen bir riskfaktörüdür. Eksternal radyasyon ve I-131'e internal maruziyet, tiroid kanseri gelişimi riskini arttırır (Nikiforov ve ark, 2009). Tiroid glandının yüksek doz radyasyona maruz kalmasıyla çoklu DNA zedelenmeleri görülür ve genomda ön patern olmadan uçlarda tekli ya da çoklu kırılmalara yol açabilir. Bununla birlikte, DNA zedelenmelerini onarabilen hücreler, malign değişim için risk taşırlar (Saraçoğlu, 2000).

Geçmiş yıllarda akne, tinea kapitis, servikal tüberkülozlenfadenit ve timik büyüme gibi benign hastalıkların tedavisi amacı ile baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyona

bağlı olarak, olguların %9'unda uygulamadan 10 yıl sonra tiroid kanseri gelişmiştir (Robert ve ark, 2006, Kuzeyve ark, 2007, Loretta ve ark, 2003, Aksoy ve ark, 1997). Ayrıca 1986 yılındaki Ukrayna'da Çernobil nükleer kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocukların büyük kısmında pediatrik tiroid kanser insidansının dramatik artması bunun başka bir göstergesidir (Kuzeyve ark, 2007).

Önceden var olan benign tiroid nodülü/adenomu veya multinodüler guatr, tiroid kanseri gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. Kanser gelişim riski benign tiroid hastalığı tanısı alınmasından sonraki ilk 10 yılda en yüksektir. Kanser gelişim riski bu süreyi izleyen 10 yıldan daha fazla süre boyunca da yüksek kalır. İyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %15, anaplastik karsinom tanısı alan hastaların da yaklaşık %25'inden nodüler guatr mevcuttur (Nikiforov ve ark, 2009).

Tiroid fonksiyonu yetersizlikleri yani sürekli ve şiddetli TSH uyarımı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği, tiroidin hormon üretme yeteneğindeki yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH oranındaki artışa neden olarak tiroid kanseri riskini artırır. Çalışmalarda uzun süreli iyottan fakir beslenen hayvanlarda başlangıçta folliküler hiperplazi, daha sonra sırayla nodül ve adenom gelişme riskinin arttığı görülmüştür (Harach ve ark, 1985). Ancak PTK iyot alımının fazla olduğu coğrafi alanlarda daha fazladır (LiVolsi ve ark, 2004). Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, folliküler tiroid karsinomu insidansının azaldığı, ancak PTK insidansının arttığı görülmüştür (Lacroix ve ark, 2005).

PTK kronik lenfositik tiroidit olan kişilerde daha fazla gözlenmektedir (LiVolsi ve ark, 2004). Sondönemlerde Parvovirüs B19'un PTK etyolojisinde rol aldığı bildirilmektedir. Nonneoplastik tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, PTK'da yüksek oranda Parvovirüs B19 proteini saptanmıştır (Wang ve ark, 2008).

2.2.3. Genetik

Tiroid karsinomlarının bazı ailelerde sık olarak görülmesi bu tümörlerin patogenezinde genetik geçişin olabileceğini düşündürmüştür (Kumar ve ark 2005). Genetik yatkınlığın tiroid tümörlerinin gelişimindeki rolü en iyi meduller karsinomda gösterilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık olarak % 25'i multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile birlikte görülür; bunlar MEN tip2A, MEN tip 2B ve familyal meduller karsinomdur (Nikiforov ve ark 2009).

Foliküler hücre kaynaklı tiroid tümörlerinin yaklaşık %5'i familyaldır. Bunlar iyi tanımlanmış herediter kanser sendromları veya henüz belirlenememiş genetik mekanizmalar ile ilişkilidir. Foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu olan hastaların birinci derece akrabalarında tiroid kanseri gelişim riski genel popülasyondan 4-10 kez dahafazladır. İlişkili olduğu bilinen genetik sendromlardan familyal adenomatöz polipozistegözlenen tiroid kanseri sıklıkla PTK'dır. Cowden hastalığı olan kişilerde saptanan tiroid tümörleri ise folliküler adenom ve folliküler karsinomdur. Tiroid tümörleri nadiren Carney kompleksi, Werner sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve MEN1 sendromu ile birlikte izlenebilir. Ancak familyal folliküler hücre kökenli tiroid kanserlerinin çoğu kalıtsal sendromlar ile ilişkili değildir. Familyal nonmeduller tiroid kanseri olarak da bilinen butümörlerin çoğu PTK'dır (Nikiforov ve ark 2009).

PTK gelişiminde rolü olduğu gösterilen genetik anomalilerşöyle sıralanmaktadır:

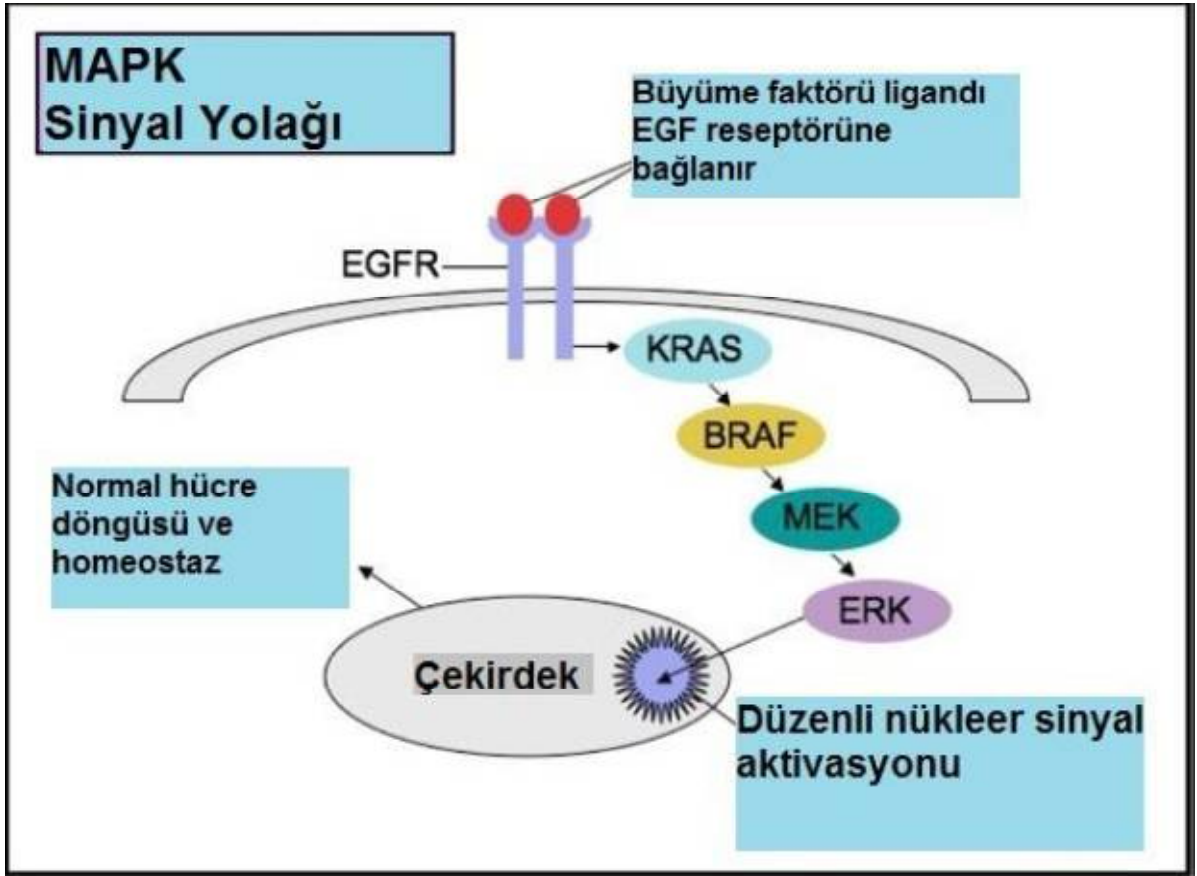
- Anöploid DNA
- BRAF mutasyonları
- TERT promoter mutasyonları
- Y kromozomu ve 22. kromozom kaybı
- Trizomi 17
- 3p, 4q, 10q delesyonları
- Kromozomal RET/PTC rearanjmanları
- Kromozomal TRK rearanjmanları
- RAS mutasyonları
- PAX8/PPAR γ rearanjmanı
- PI3K/PTEN/AKT yolağı mutasyonları
- miRNA upregulasyonu
- Somatik β -catenin mutasyonu

2.2.3.1. BRAF

PTK'larında birçok farklı genetik alterasyon gösterilmiş olup (Smith ve ark 2014); bunlardan en sık olanı BRAF mutasyonlarıdır (%35-70). BRAF protoonkogenini

Etkileyen mutasyonlar nokta mutasyonları, çerçeve kaymasına (frameshift) neden olmayan küçük çerçeve-içi delesyonlar, insersiyonlar ve kromozomal rearanjmanlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. PTK'unda en sık görülen BRAF mutasyonu (%98-99), 1799. sırada bulunan nükleotidde timin-adenin yer değıştirmesi sonucu oluşan ve 600.sıradaki

rezidüde valin-glutamat değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve BRAF V600E ismiyle anılmaktadır. Benzer etkinliğe sahip diğer mutasyonlar V600D, V599E, V600K, G466V, G469A, L597V, K601E ve AKAP9/BRAF rearanjmanı olarak sıralanmaktadır. Bu mutasyonlar; BRAF kinaz enziminin aktivasyonuna ve böylece MAPK yolağının kronikstimülasyonuna yol açarak, BRAF proto-onkogenine onkogen özellik kazandırır. BRAF mutasyonunun tiroid kanserlerinde rekürrens (Xing ve ark 2015) ve kötü prognoz (Niederer-Wust ve ark 2015, Li ve ark 2015) ile ilişkisi bilinmektedir.



Şekil 4. MAPK sinyal yolağı

BRAF V600E mutasyonunun saptanmasında altın standart yöntem PCR olmakla birlikte, immünohisto kimya (Dvorak ve ark 2014) ve Sanger sekanslama gibi diğer yöntemlerle de mutasyon tespiti yapılabilmektedir. Günlük patoloji rutininin temelini oluşturan Hematoksilen-Eozin ile yapılan histomorfolojik değerlendirmede tespit edilebilen bazı histomorfolojik bulguların BRAF V600E mutasyonu ile korelasyon gösterebileceği güncel literatürde belirtilmektedir. Bu histomorfolojik bulgulardan özellikle multisentrisite, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, infiltratif tümör sınırı

varlığı, desmoplazi, fibrozis, Psammom cisimcikleri ve belirgin nükleer özellikler üzerinde durulmaktadır(Virk ve ark 2014).

2.2.3.2.TERT promoter mutasyonları

TERT geni, telomerik DNA'ya tekrarlayan segmentler ekleyerek hücre proliferasyonunu sağlayan telomeraz kompleksinin reverse transkriptaz komponentini kodlamaktadır. Transgenik fare modelinde (Gonzalez-Suarez ve ark 2002) telomeraz kompleksi overekspresyonunun kanser insidansını artırdığı gösterilmiştir.

TERT promoter mutasyonları; melanom, gliom, mesane ve tiroid tümörlerinde görülebilmektedir (Vinagre ve ark 2013).TERT promoter mutasyonları Western-Blot, multipleks PCR ve Sanger sekanslama gibi yöntemlerle gösterilebilmektedir. İmmünohisto kimya yöntemi ile TERT promoter mutasyonları sonucu ortaya çıkan telomeraz kompleks overekspresyonunu tespit etmek mümkündür. Diferansiye tiroid kanserlerinde TERT promoter mutasyonlarının, kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Melo ve ark 2014, Landa ve ark 2013) BRAF mutasyonlarının önemli rol oynadığı mitojen-aktive protein kinaz yolağında ETS/TCF (E-26 transcriptionfactors/ternary complex factors) transkripsiyon faktörlerinin downstream hedef olması ve TERT ekspresyonunun ETS/TCF transkripsiyon faktörlerine bağımlı olması üzerinden yola çıkılarak BRAF ve TERT mutasyonlarının sinerjik etkileşimde bulunarak daha agresif tümör klonları oluşturduğu hipotezi (Xing ve ark 2014) oluşturulmuş ve çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Liu ve ark 2014). TERT DNA ve RNA'sı deneysel olarak T-helper hücrelerini ve TERT pozitif tümörlere karşı spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtını uyardığı bilinmektedir (Liao ve ark 2012, Dosset ve ark 2013).

Prognostik belirleyiciliğinin yanısıra immünoterapi seçenekleri açısından da TERT promoter mutasyonları, BRAF mutasyonları ile birlikte tiroid kanserlerinde rutin kullanıma girmeye adaydır.

2.2.3.3.PAX8/PPAR γ yeniden düzenlenmesi

t(2;3)(q13;p25) translokasyonu sonucu oluşan PAX8-PPAR γ füzyon geni foliküler tiroit karsinomlarının yaklaşık %30-35'inde, adenomların ise %8'inde saptanmıştır. Butranslokasyonla normal tiroit diferansiyasyonunda görevli olan PAX8 ile PPAR γ füzyonugerçekleşir ve PAX8-PPAR γ füzyon proteini (PPFP) oluşur. Bu translokasyonun tiroit karsinogenezinde erken basamaklardan birini oluşturabileceği öne sürülmektedir

(Algeciras-Schimnich ve ark 2010, Cheung ve ark 2003, Chia ve ark 2010, Kroll ve ark 2000, Marques ve ark 2004, Nikiforova ve ark 2003, Placzkowski ve ark 2008).

PPAR γ hücre siklusunun kontrolü, hücre canlılığının sürdürülmesi, anjiyogenez veiltihapta görevlidir. PPAR γ başlıca yağ hücreleri, barsak epiteli, endotel hücreleri, düz kashücreleri, meme bezi ve makrofajlarda bulunmaktadır (Glazer ve ark 2008).

PAX8; tiroisit gelişim basamaklarında önemli rol oynamaktadır. Sodyum-iyot simporter, tiroglobulin ve TSH reseptör genlerinin ekspresyonunun kontrolünde görevlidir (Eberhart ve ark 2010).

PAX8/PPAR γ onkogeni, tiroit farklılaşması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olan PAX8, steroid ve tiroit çekirdek reseptör ailesinin bir üyesi olan peroksizomproliferasyonunun aktivasyonunda rol alan reseptör gamanın (PPAR γ) birleşimini sağlayandengeli bir translokasyon [t(2;3)(q13;p25)] sonucu oluşur (Algeciras-Schimnich ve ark 2010, Caria vre ark 2010, Cheung ve ark 2010, Chia ve ark 2010, Koenig ve ark 2010, Kroll ve ark 2000, Marques ve ark 2004, Nikiforova ve ark 2003, Placzkowski ve ark 2008).Bu translokasyon PAX8 geninin bir transkripsiyon faktörünü kodlayan kısmı ile PPAR γ geni arasında olan bir birleşme nedeniyle oluşur. Bu birleşme kimerik PPF γ 'nin fazlamiktarda sentezlenmesi ile sonuçlanır. Bu birleşme sonucunda oluşan değişimin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Kroll ve ark 2000).

PAX8-PPAR γ yeniden düzenlenmesi ilk olarak FK'larda tanımlanmıştır. Bu proteinin adenomatöz nodüllerde, FA'larda ve PTK'larda eksprese olmadığı, bu nedenle FK tanısındakullanılabileceği öne sürülmüştür. Çeşitli çalışmalarda FK'larda %53-69 oranında PPF γ varlığıgösterilmiştir. Ancak FA'ların %8-27 kadarında da bu proteinin varlığı gösterilmiş, bu proteinin FA'ları FK'lardan ayırmada uygun olmadığını öne sürülmüştür (Marques ve ark 2002,Placzkowski ve ark 2008, Raman ve ark 2014, Serra ve Asa 2008). Bunun yanında FVPTK'larda da bu yeniden düzenlenmenin sıklıkla bulunduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır (Castro ve ark 2006, Celestino ve ark 2012, Raman ve ark 2014,Wreesmann ve ark 2004, Zhu ve ark 2003). Bu translokasyon hem malign hem de benign lezyonlarda gözlenebildiğinden bu testin preoperatif kullanımı tartışmalıdır. Ancak bu translokasyonu içerenbenign nodüllerin progresyon riski mevcuttur (Fagin ve ark 2008).

PAX8-PPAR γ translokasyonu FK ve henüz kanıtlanmamış olsa da FVPTK gelişmesinde erken basamaklardan birini oluşturmaktadır. Bu değişikliğin FA'larda

dasaptanması bu adenomlardan karsinom gelişme olasılığının olduğunu destekler niteliktedir (Cheung ve ark 2003, Eberhart ve ark 2010, Kato ve ark 2006). Ancak PAX8-PPAR γ translokasyonunun varlığının tek başına malign fenotipin gelişmesi için yeterli olmadığı, FK gelişimi için ek genetik veya epigenetik değişikliklerin de gerekli olduğu düşünülmektedir (Placzkowski ve ark 2008). PAX8-PPAR γ ekspresyonu FK'ların yaklaşık yarısında görüldüğünden tek başına kullanımının duyarlılığı düşüktür. Ancak morfolojik bulguların tekbaşına yeterli olmadığı durumlarda PAX8-PPAR γ ekspresyonunun gösterilmesi tanıyardımcı olabilir (Kato ve ark 2006).

PAX8-PPAR γ translokasyonu dual color floresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi, real time PCR (RT-PCR), İHK, Western blotting yöntemleri ile gösterilebilmektedir. RT-PCR ile FISH yöntemleri arasında bu translokasyonun saptanması açısından %95 uyum olduğu bildirilmiştir. FISH yöntemi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte teknik olarak zor, yavaş ve laboratuvar bağımlı bir yöntemdir (Algeciras-Schimnich ve ark 2010, Castro ve ark 2006).

2.2.3.4.RET/PTC yeniden düzenlemesi:

Bir tirozin kinaz reseptörü kodlayan RET protoonkogeni 10. kromozomun uzun kolundalokalizdir. Bu protoonkogen nöral krest orijinli hücrelerin büyüme, sağkalım, diferansiyasyon ve migrasyonunda görevlidir. Normal şartlarda foliküler hücrelerde ekspreseolmaz. RET/PTC olarak bilinen gen RET gen yeniden düzenlenmesinin PTK'larda görüldüğü bildirilmektedir. Onun üzerinde RET/PTC yeniden düzenlenmesinin tanımlanmış olsa da RET/PTC1, RET/PTC2 ve RET/PTC3 bunların içinde en sık görülenleridir. Bu yeniden düzenlenmeler sonucu kanser hücrelerinde oluşan RET/PTC kimerik proteini; sürekli veligand bağımsız bir tirozin kinaz aktivitesine neden olur (Cassol ve ark 2011, Cinti ve ark 2000, Patel ve ark 2006). Bu yeniden düzenlenmeler özellikle pediatrik yaş grubunda ve iyonize radyasyona maruziyet sonrası gelişen PTK vakalarında daha sık görülürler (Cassol ve ark 2011, Fagin ve ark 2008).

Son yıllarda RET kinaz aktivitesini belirgin bir şekilde inhibe eden bileşikler tanımlanmıştır. Bu yeni ilaçların RET bağımlı tiroit karsinomlarında klinik olarak faydalı olabileceği bildirilmektedir (Patel ve ark 2006). RET-PTC1 onkogeni PTK vakalarının yaklaşık %60-70'inde görülmektedir. RET-PTC formasyonuna neden olan intrakromozomal yeniden düzenlemeler, 'dual color break apart' metoduna dayanan FISH yöntemi ve RT-PCR ile güvenilir bir biçimde gösterilebilir. Ancak bu yöntemlerin

preoperatif materyalde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Caria ve ark 2010, Cinti ve ark 2000).

Tablo 2: Tiroid kanserinin patogenezinde onkogenlerin rolü (Gagel ve ark 1996)

| ONKOGEN | MEKANİZMA |
|--|--|
| Hücre membranında sinyal iletiminde defekt | |
| TRK-T1 | Yeniden düzenlenimi |
| RET | Aşırı ekspresyonu |
| H-RAS, K-RAS ve N-RAS | Papiller tiroid karsinomunda aşırı ekspresyonu Medüller tiroid karsinomunda nokta mutasyonu |
| GSP | Nokta mutasyonu |
| TSH reseptörü | Nokta mutasyonu |
| Nükleustaki düzenleyici faktörlerde defekt | |
| Myc | Aşırı ekspresyonu |
| Fas | Aşırı ekspresyonu |
| TP 53 | Nokta mutasyonu |

2.2.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tedavi

Tiroid tümörleri genellikle insidental olarak hasta veya doktoru tarafından farkedilen boyun kitlesi olarak ortaya çıkar. Ses kısıklığı veya disfajiye yol açabilir ancak genellikle asemptomatiktir. Nadiren de ilk bulgu metastatik nodüller şeklinde olur (Nikiforov ve ark 2009).

Bazı klinik kriterler tiroid nodülünün yapısı hakkında ipucu sağlayabilir:

- Genç hastalardaki nodüllerin (40 yaş altı) neoplastik olma ihtimalleri daha fazladır.
- Tek nodüllerin multipl olanlara nazaran neoplastik olma ihtimalleri fazladır.
- Kadınlardaki nodüllerin neoplastik olma ihtimalleri erkeklerdekinden daha düşüktür.
- Baş-boyun bölgesi radyasyon tedavisi öyküsü varlığı, tiroide malignite gelişiminsidansında artış gösterir.
- Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüllerin (sıcak veya fonksiyonelnodüller) benign olma ihtimalleri daha yüksektir.
- Ancak bu bilgilerle kesin ayırım yapılamaz. Nodülün değerlendirilmesinde en yararlı Yöntemlerden biri ince iğne aspirasyon biopsileridir (Maitra ve ark 2008).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla USG, İİAB kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında İİAB en etkin tanı yöntemidir ve USG eşliğinde

palpasyon ile yapılır. Değerlendirmede bir başka yöntem tiroid sintigrafisi olup nodülün sıcak veya soğuk olduğunu saptar, soğuk nodüllerin malignite riski sıcak nodüllerden daha fazladır. Boyundaki lenf bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyonun değerlendirilmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (Nikiforov ve ark 2009).

Tiroid kanseri tanısı alan hastalarda seçilen cerrahi tedavi yöntemi total veya subtotal tiroidektomidir. Bazı durumlarda lenf bezi diseksiyonu da eklenebilir. Santral boyun diseksiyonu klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodu tutulumu varlığında tedavi amaçlı olarak önerilmektedir. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan ancak tümör boyutunun 4 cm'yi aştığı durumlarda profilaktik santral boyun diseksiyonu uygulanabilir. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan PTK ve FK'lerin çoğunluğunda santral boyun diseksiyonuna gerek kalmamaktadır. Ancak rutinsantral lenf nodu diseksiyonunun yaklaşık %20-30 vakada tümörün evresini dolayısıyla tedavi yaklaşımını değiştirdiği de akılda tutulmalıdır. Tek taraflı santral boyun diseksiyonun 6 aylık hastalısız yaşam süresini artırdığına dair veriler olmasına karşın başka çalışmalarda hastalık nüksünde değişikliğe yol açmadığı ve daha fazla komplikasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cavicchi ve ark 2007, Sywak ve ark 2006). Bilateral santral boyun diseksiyonunun tek taraflı santral boyun diseksiyonuna üstünlüğü gösterilemediği gibi postoperatif komplikasyonları artırdığı saptanmıştır (Lee ve ark 2007). Buna karşın deneyimli ellerde profilaktik santral boyun diseksiyonunun morbiditesi düşüktür. Lateral boyun diseksiyonu biyopsiyle lenf nodu tutulumu doğrulanmış vakalarda yapılmalıdır (Cooper ve ark 2009).

Postoperatif radyoaktif iyot tedavisi; 40 yaşından daha genç olgularda uzak metastaz tedavisini en iyi şekilde sonuçlandırmak, rezidü tiroid kanserini ortadan kaldırmak, metastatik odakları tespit etmek için uygulanır. Bu tedavi foliküler ve Papiller karsinomlarda nüksü ve sağkalımı belirgin şekilde olumlu yönde etkiler (Robert ve ark 1996).

Kemoterapi kötü diferansiye veya anaplastik karsinomlarda sıklıkla diğer tedavilere ek olarak uygulanır. Ancak sınırlı bir role sahiptir. Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisonrası takibinde serum tiroglobulin, medüller karsinoma takibinde ise kalsitonin seviyeleri kullanılabilir (Nikiforov ve ark 2009).

2.3. Papiller Tiroid Karsinomu

PTK'i tiroid kanserleri içerisinde en sık görülenidir (Schlumberger 2004). Ortalama görülme yaşı 20-50 olmakla beraber son yıllarda genç popülasyonda daha sık izlenmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 4 kat daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağında çok rastlanmamakla beraber tiroid kanserleri içerisinde en sık görülendir (Who 2004,Rosai ve Acerman's 2004).

2.3.1. Sitopatoloji

Aspirasyonda tipik olarak papiller doku parçaları, tek tabakalı adalar ve üç boyutlu kümeler halinde çok sayıda hücre izlenir. Materyal genellikle kolloidden fakirdir. Papiller fragmanların dış konturları nispeten düzgün görünümlü olup bu sahada yerleşen nükleer palizatlanma yapmış dallanan patern sergiler. Tümör hücreleri genellikle küboidal olmakla birlikte kolumnar, poligonal, içsi ve skuamöz morfoloji de izlenebilir. Atipik tiroisitler ortalama olarak, eritrositlerin 3 -4 katı büyüklüktedir. Nükleus karakteristik olarak iri ve düzensiz konturlu, dağınık, ince, düz kromatinlidir. Sıklıkla nükleer membrana komşu küçük nükleol mevcuttur. Nükleer çentik ve sitoplazmik invajinasyon sonucu oluşan intranükleer psödoinklüzyonlar siktir (Ronald ve ark 2004).%10-20 olguda psammom cisimcikleri görülebilir. PTK'nun folliküler varyantında çoğunlukla yaygın mikrofollikül yapıları izlenir. Klasik papiller karsinomdan farklı olarak nükleer değişiklikler daha az belirgindir. Nükleer yarıklanmalar ve intranükleer psödoinklüzyonlar daha seyrek gözlenir (Auger ve ark 2009).

2.3.2. Makroskopi

Papiller karsinom makroskopik olarak genellikle sınırları düzensiz invaziv görünümlü, kirli beyaz sarımsı renkte soliter lezyonlardır. Tümör içerisinde kalsifiye ve kistik sahalar, hemoraji alanları izlenebilir. Nekroz daha çok agresif karakterdeki tümörlerde izlenmekle birlikte aspirasyon biyopsisi yapılan olgularda biyopsi sahalarında da görülebilir (İşgör 2000,Thompson ve Adair 2006). Bazı olgular tamamen kapsülle çevrili olup makroskopik olarak adenomlarla karışabilir. Özellikle 5 cm üzerindeki tümör kitleleri tiroid kapsülünü aşarak servikal yumuşak dokulara infiltre olabilir (Rosai ve ark 1992).

2.3.3. Histopatoloji

Mikroskopik olarak, PTK'nun belirgin özellikleri vardır. Tümör Papiller ve/veya folliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar, fibrovasküler stromayı örten bir ya da birkaç

sıralı, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma ödemli ya da hyalinize olabilir. Ayrıca stromada lenfositler, köpüksü hücreler, hemosiderin venadir olarak yağ dokusu bulunabilir. Tiroid folliküllerinde hiperplazi olduğunda dapapiller değişiklikler görülebilir. Ancak bu papillalar fibrovasküler kor içermez ve uniform nükleuslu kolumnar epitelile döşelidir. Folliküler yapılar sıklıkla düzensiz ve tübülerdir (Mills ve ark 2004).

Diğer bir bulgu psammom cisimleridir. Psammom cisimleri yuvarlak, konsentrik tabakalanma gösteren kalsifikasyonlardır ve kolloid içindeki psammom benzericisimlerden ayrılmalıdır (Livolsi ve ark 2004).

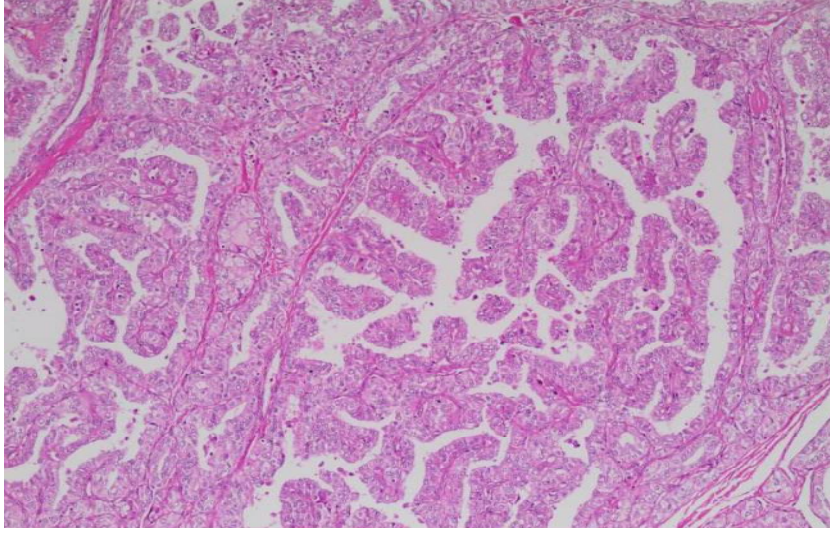
Papiller karsinomda nükleer özellikler tanı koydurucudur. Tümör hiç papiller yapı içermese de nükleer özelliklerle papiller karsinom tanısı konulur. Bu özellikler buzlu cam görünümünde şeffaflaşmış nükleuslar, nükleer psödoinklüzyonlar ve nükleer çentiklenmelerdir. Nükleoller genellikle belirsizdir ve kalınlaşmış nükleer membranadığı itilmişlerdir. Nükleer konturlar, çentikler ve psödoinklüzyonlarla düzensizleşmiştir. Nükleer psödoinklüzyonlar keskin sınırlı ve eozinofilik görünümde (Livolsi ve ark 2004, Rosai ve Acerman's 2004). Nükleer çentiklenmeler en sık papiller karsinomda görülmekle birlikte Hashimoto tiroiditi, adenomatöz hiperplazi, diffüz hiperplazi ve foliküler adenomlarda da bulunabilir (Mills ve ark 2004).

2.3.4. Histopatolojik Varyantlar

2.3.4.1. Klasik Varyant

Papiller karsinom, dallanan fibrovasküler bir sap etrafında dizelenen tek veya çok sıralı küboidal epitel hücrelerinden oluşur. Tümör hücre nükleusları berrak görünümde olup, yer yer sitoplazmanın nükleusun içine kırılması sonucu psödo-inklüzyonlar ve yarıklanmalar görülebilir. Tümör içinde, "Psammom cisimciği" denilen konsantrik kalsifiye yapılar görülebilir. Lenfatik invazyon sıklıkla eşlik ederken, vasküler invazyon beklenmez (Falvo ve ark 2005, Gardner ve ark 2000).

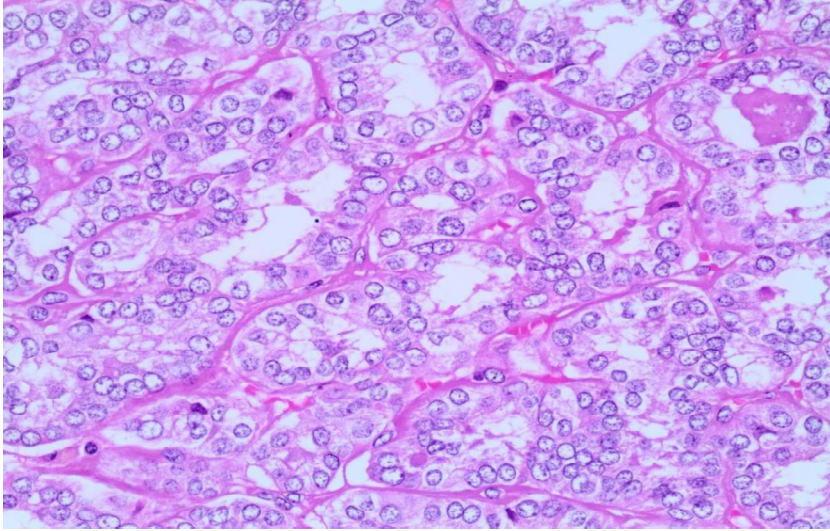
Resim 1: PTK Klasik Varyant Hematoksilen Eozin



2.3.4.2.Foliküler Varyant

Foliküler varyant tümörler sıklıkla enkapsüledir. Klasik nükleer özellikleresahip, ancak gerçek papilla yapısı oluşturmayan tümörlerdir. Bazal membranüzerinde gelişigüzel dizelenen ve polarite kaybı içeren hücrelerin oluşturduğu foliküler arkitektür, baskın büyüme paternidir. Foliküler varyantın, diğer varyantlara göre daha az lenf nodu metastazı ve daha yüksek oranda RAS mutasyonları göstermesi dikkat çekicidir (Zhu ve ark 2003).

Resim 2: PTK Folliküler Varyant Hematoksilen Eozin

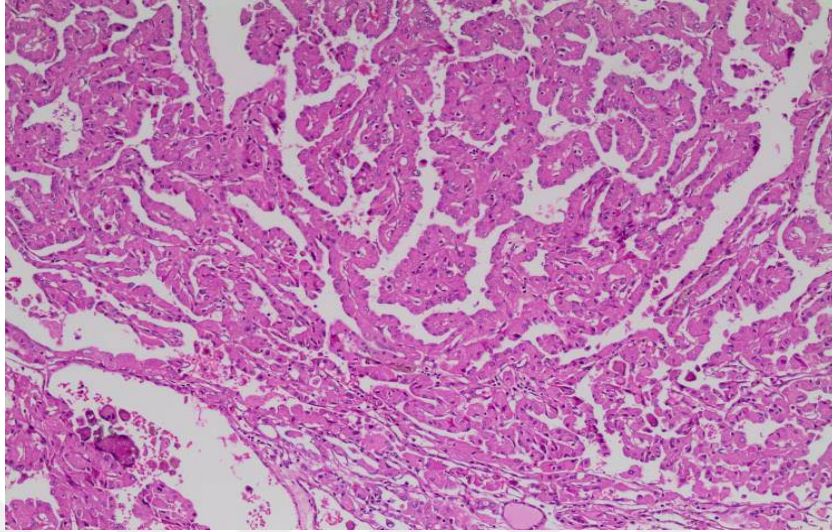


2.3.4.3.Onkositik Varyant

Onkositik varyantta predominant büyüme paterni papiller olmakla birlikte, foliküler ve solid patern de görülebilir. Hücre sınırları belirsiz, sitoplazma granüler-opak ve

eozinofilik özelliktedir. Klasik papiller karsinomnükleus özellikleri bu varyantta da geçerlidir(Nikiforov ve ark).

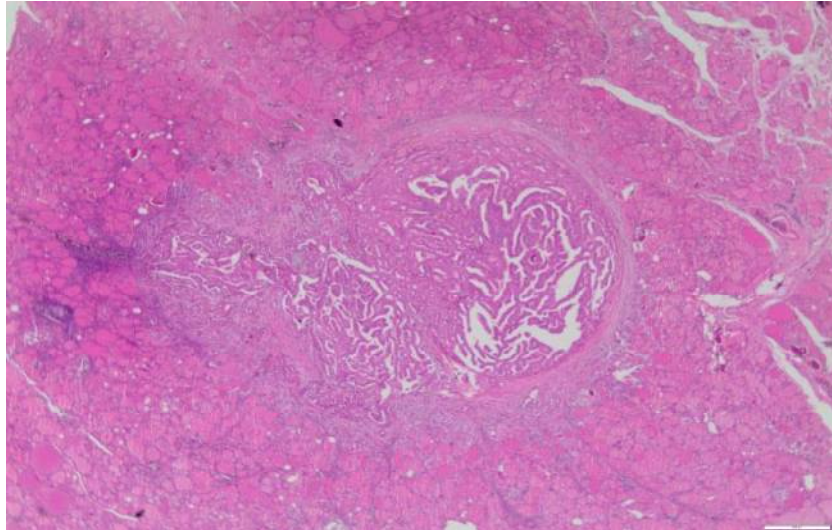
Resim 3: PTK onkositik Varyant Hematoksilen Eozin



2.3.4.4. Papiller Mikrokarsinom

Çapı 1 cm'den küçük olan papiller karsinomlar, "papiller mikrokarsinom" olarak adlandırılır. Genellikle papiller ve/veya foliküler yapılar oluşturur. Çevre tiroid parenkiminden keskin sınırla ayrılır(Nikiforov ve ark 2012)

Resim 4: PTK Mikrokarsinom Hematoksilen Eozin



2.3.4.5. Makrofolliküler Varyant

Tümörü oluşturan folliküllerin 200 µm'den büyük olması ile karakterizedir. Makrofolliküller tümör alanının yarısından fazlasını oluşturur. Arada daha küçük çaplı folliküller gözlenebilir. Follikülleri döşeyen hücreler karakteristik PTK nükleus

özelliklerine sahiptir, ancak bu özellik fokal olarak da izlenebilir. Bu tümörlersıklıkla enkapsüledir (Nikiforov ve ark 2009, LiVolsi ve ark 2004).

2.3.4.6.Berrak Hücreli "Clear cell" Varyant

Tümörün yarısından daha fazlasını Papiller karsinomun nükleer özelliklerine sahip berrak hücreler meydana getirir. Papillerkarsinomanın nadir bir varyantıdır. Papiller, folliküler veya solid büyüme paternleriizlenebilir. Bazı tümörlerde berrak hücelere onkositik hücreler eşlik edebilir. İntra veekstrasellüler müsün birikimi bazen gözlenebilir (Nikiforov ve ark 2009, LiVolsi ve ark 2004).

2.3.4.7.Diffüz Sklerozan Varyant

Bir veya her iki tiroid lobunun tümör ile diffüz tutulumuile karakterize olup tipik olarak çocuklar ve genç kadınlarda izlenir. PTK' ların yaklaşık olarak %2' sini oluşturur. Mikroskobik olarak tiroidin tümör ile diffüz tutulumu, denssklerotik fibrozis, yoğun lenfositik infiltrasyon, çok sayıda psammoma cisimciği izlenir. Yaygın skuamöz metaplazi alanları içerir (Nikiforov ve ark 2009, LiVolsi ve ark 2004).

2.3.4.8. Tall Cell Varyant

Eninin en az 3 katı boya ship olan uzun kolumnar hücrelerintümörün en az %50'sini oluşturması ile karakterizedir. PTK'nın klasik özellikleri olan nükleer yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar sıktır. Hücre sınırları belirgin olup geniş denseozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Uzamış folliküller, ince fibrovasküler kor vedallanmalar gösteren sıkıca bir arada duran papillaların varlığı, trabeküler patern izlenimiverir (Nikiforov ve ark 2009, LiVolsi ve ark 2004)

2.3.4.9.Kolumnar Hücreli Varyant

Nükleer stratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerin yaygın olarak izlendiği bu varyant oldukça nadir olarak izlenir. Tümör hücrelerinin sitoplazması eozinofilik veya berraktır, subnükleer vakuolizasyon dikkati çeker. PTK' ya aitnükleus özellikleri fokal olarak izlenir. Nükleuslar elonge şekilli, koyu kromatinlidir. Tümörde papiller, folliküler, solid veya kribriiform büyüme paterni veya bunların kombinasyonları gözlenebilir. Nadiren psammoma cisimcikleri ile iğsi hücreli büyümealanları ve skuamöz metaplazi odakları saptanabilir (LiVolsi ve ark 2004).

2.3.4.10. Solid Varyant

Gençlerde, özellikle de iyonize radyasyona maruz kalan çocuklardasık olarak izlenir. Tüm PTK'ların %1–3' ünü oluşturur. Yarısından fazlası ya da tamamını solid, trabeküler veya yuvalanmalar şeklinde büyüme paterni gösteren tümörlerdir. Solid patern en sık izlenen büyüme paterni olup, fibröz stroma ile ayrılan tabakalar veyuvalanmalar oluşturan hücrelerden meydana gelir. Trabeküler paternde anastomozlaşan tümör bantları izlenir. Yuvalanmalar ile karakterize paternde ise fibrovasküler stroma ileçevrenmiş belirgin sınırlı tümör adaları mevcuttur (Nikiforov ve ark 2009, LiVolsi ve ark 2004).

2.3.4.11.Kribriform karsinoma

İğsi hücrelerden oluşan girdapsı yapılar veya morulalar meydana getiren kribriform, trabeküler, solid, papiller ve folliküler büyüme paternleri gösteren bu tümörde multipl iyi sınırlı veya enkapsüle tümör nodülleri izlenir. Belirgin kribriform büyüme paterni ve morulalar bu tümörün en dikkat çeken özellikleridir. Mikrofolliküler yapılar izlenebilir ancak lümenlerinde kolloid nadiren mevcuttur (Nikiforov ve ark 2009, 74).

2.3.4.12.Fasiitis benzeri stroma içeren papiller karsinoma

Bol miktarda sellüler stroma içeren bu varyant nodüler fasiitisi andıran özellikler gösterir. PTK alanları çevresindeki stromada iğsi hücrelerden oluşan fasiküller izlenir. Miksoid matriks ve dens keloid benzerikollajen de stromada dikkati çekebilir. Mitotik figürlerin nadir olduğu monoton görünümdeki stromal hücreler ince kromatinlidir ve küçük nükleoller içerir (Nikiforov ve ark 2009).

2.3.5. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Genel kabul gören bir evreleme sistemi olmamakla birlikte en yaygın olarak kullanılanı TNM (Tümör-Lenf nodu- Metastaz) sınıflamasıdır. TNM evrelemesi International Union Against Cancer (IUAC) tarafından tanıtılmış, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından desteklenmiştir (Carling ve Udelsman 2005).

TNM sınıflaması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Tüm evrelendirmelerde 10 yıllıksağkalım oranları Evre I için %95,Evre II için %50-95, Evre III için %15-50 ve Evre IV için %15'dir (<http://www.cancerstaging.org/mission/whatis.html>).

Patolojik Evreleme (pTNM)

❖ Papiller, Folliküler, Az diferansiye, Hurtle hücreli ve Anaplastik Tiroid Karsinomları için;

Primer tümör (pT):

- pTX: Değerlendirilemiyor
- pT0: Primer tümör bulgusu yok
- pT1: Tümör boyutu 2 cm veya daha az, tiroidle sınırlı
- pT1a: Tümör, tiroidle sınırlı en büyük boyutta 1 cm veya daha az
- pT1b: Tümör, 1 cm'den fazla 2 cm'den azdır, tiroidle sınırlıdır.
- pT2: Tümör 2 cm den büyük 4 cm den küçüktür, tiroid ile sınırlıdır.
- pT3: Tümör 4 cm'den daha fazla tiroid ile sınırlı veya minimal ekstraploid yayılım mevcut

yayılım mevcut

- pT4a: Tümör herhangi bir boyuttadır, deri altı yumuşak dokular, larenks, trakea, özofagus veya laringeal sinire invazedir.
- pT4b: Tümör prevertebral fasyayı veya karotid arteri veya mediastinal damarları invaze eder.

❖ Medüller Tiroid Karsinomları için;

- pT0: Primer tümör bulgusu yok
- pT1: Tümör boyutu 2 cm veya daha az, tiroidle sınırlı
- pT1a: Tümör, tiroidle sınırlı en büyük boyutta 1 cm veya daha az
- pT1b: Tümör, 1 cm'den fazla 2 cm'den azdır, tiroidle sınırlıdır.
- pT2: Tümör 2 cm den büyük 4 cm den küçüktür, tiroid ile sınırlıdır.
- pT3:Tümör >4 cm ve/veya ekstratiroidal yayılım mevcuttur.
- pT3a: Tümör >4 cm ve tiroid ile sınırlıdır.

• pT3b:Tümör herhangi bir büyüklükte ve makroskopik olarak ekstratiroidal yayılım mevcut (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid kaslar)

- pT4: İleri hastalık

• pT4a: Orta gelişmiş hastalık; deri altı yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinir dahil olmak üzere, boynun yakın dokularına uzantı gösteren herhangi bir boyuttaki tümör

• pT4b: Çok ileri hastalık; omurgaya veya yakınlardaki büyük kan damarlarına doğru uzanım gösteren herhangi bir büyüklükteki tümör, prevertebral fasyayı işgal eden veya karotid arteri veya mediastinal damarları kaplayan ekstratiroidal yayılım mevcut.

Bölgesel Lenf Nodu (pN):

- pNX: Değerlendirilemiyor
- pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı
- pN1a: Level VI ve Level VII lenf nodlarına metastaz mevcut
- pN1b: Unilateral, Bilateral veya Kontralateral boyun lenf nodlarına veya retrofaringeal lenf nodlarına metastaz mevcut

Uzak Metastaz (pM)

- pMX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
- pM0: Uzak metastaz yok
- pM1: Uzak metastaz var

Tablo 3: Differansiye Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması (AJCC-2017)

| 55 YAŞ ALTI | EVRE I | Herhangi T | Herhangi N | M0 |
|-------------|----------|------------|------------|----|
| | EVRE II | Herhangi T | Herhangi N | M1 |
| 55 YAŞ ÜSTÜ | EVRE I | T1 | N0/NX | M0 |
| | | T2 | N0/NX | M0 |
| | EVRE II | T1 | N1 | M0 |
| | | T2 | N1 | M0 |
| | | T3a/T3b | Any N | M0 |
| | EVRE III | T4a | Any N | M0 |
| | EVRE 4A | T4b | Any N | M0 |
| | EVRE4B | Any T | Any N | M1 |

Medüller Tiroid Karsinomlarında TNM sınıflaması(AJCC-2017)

| | | | |
|----------|-------|-------|----|
| EVRE I | T1 | N0 | M0 |
| EVRE II | T2 | N0 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| EVRE III | T1-3 | N1a | M0 |
| EVRE 4A | T4a | Any N | M0 |
| | T1-3 | N1b | M0 |
| EVRE4B | T4b | Any N | M0 |
| EVRE 4C | Any T | Any N | M1 |

Anaplastik Tiroid Karsinomlarında TNM sınıflaması (AJCC-2017)

| | | | |
|---------|-------|-------|----|
| EVRE 4A | T1-3a | N0/NX | M0 |
| EVRE4B | T1-3a | N1 | M0 |
| | T3b | Any N | M0 |
| | T4 | Any N | M0 |
| EVRE4C | Any T | Any N | M1 |

Prognostik Faktörler

1. Yaş ve cinsiyet

Yaş, DTK'lerinde en önemli prognostik faktördür. DTK'leri 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyredir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nüks oranı çok daha yüksek olup nüks ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. Diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde nüks izlenir (Mazzaferri ve ark 1994, Belfiore ve ark 1990). Adelosanlar ve çocuklarda tümör nüksü çok daha siktir ancak mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir. Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır. Bazı çalışmalarda prognozun erkeklerde kadınlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir.

2. Otoimmün hastalık ile beraberliğin olması

Bir çalışma dışında, Graves hastalığı ile birlikte olan yada olmayan DTK'lerinin tedaviye cevap yada mortalite açısından farkları saptanmamıştır (Belfiore ve ark 1990). İtalyadan Pacini ve arkadaşlarının çalışmasında DTK'li hastaların %23'ünde tiroid otoantikörleri saptamışlar. Antikörleri pozitif ve negatif grupları arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark bulamamışlar (Pacini ve ark 1988).

3. Tümör grade ve DNA ploidi

PTK için tümör grade'i hem tek değişkenli (univariate) hem de çok değişkenli (multivariate) analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğinin verisine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (Özduman ve Güllü 2006).

4. Histopatolojik özellikler

FK'lar (çevre dokulara ve damarlara invazyonları ile tanı konulur) ve hurtle hücreli (HH), insular ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte dir. PTK'lerinin %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. FK'lar kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Çoğu FTK'i vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir ve uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir.

5. Tümör çapı ve multifokalite

Tiroid karsinomlarında tümör çapı ile mortalite venüks arasında lineer bir ilişki vardır. Tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (Hay 1990).30 yıllık kanser spesifik mortalite 1,5 cm altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1,5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur. Tümör çapı 1,5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır(Gilliland ve ark 1997). Pellegriti ve ark ise 1,5 cm den küçük PTK'li 299 vakayı incelemişler. %30'unun multifokal olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve %3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümör agresifliğinde arttığını saptamışlar. 1cm'nin altındaki kanserler mikropapiller karsinom (PMK) olarak adlandırılırlar. Genellikle benign bir sebepten ötürü opere edilen kişilerde insidental olarak saptanırlar. Sıklığı otopsi serileri ile %1 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer PTK'lerinden farklı olarak PMK'lar kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Mortalite ve rekürrens oranları çok düşüktür. Servikal lenf nodu metastaz oranı %4-20 arasındadır. Lokal rekürrens oranları %1-5, uzak metastaz %2,5 oranında görülür. 281 PMK'lu hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (Baudin ve ark 1998). Multifokal olanlar, lenf nod metastazı yapanlar, kapsülsüz olanlar, stromada skleroz içerenler, folliküler tipte olanlar daha kötü prognozludur. Bazı çalışmalarda yüksek nodal metastaz oranları bildirilmiştir. Sugino ve ark. ları 1992- 1995 yılları arasında 112 PMK'lu hastayı incelemişler, multifokal mikrokarsinomalarda başlangıçta lenf nodu metastazını % 63,8 olarak bulmuşlardır (Sugino ve ark 1998). Multifokalite durumu anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (Kato ve ark 1992).

6. Tiroid dışı invazyon

Çevre doku infiltrasyonu olmadan tiroid kapsülüne sınırlı invazyonda olumsuz prognoza sahiptir. PTK'lerin az bir kısmı tiroid bezi kenarı boyunca invazyon gösterir ve çevreleyen dokuların içine doğru büyür. Nüks oranı böyütümörlerde iki kat artar. Ayrıca uzak metastaz ve mortalite riskide artmıştır.

7. Lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazları mortaliteyi artırmakla birlikte tümörnüksünede sebep olan önemli bir prognostik risk faktörüdür. Servikal lenf nodu yayılımıaçısından yapılan bir çalışmada hastaların %15'inde mortalite izlenirken lenf nodututulumu olmayanlarda

mortalite izlenmemiştir (Seller ve ark 1992). Başka bir çalışmada servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan FK'li ve PTK'li hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek 30 yıllık kanser spesifik mortaliteye sahip bulunmuştur (Mazzaferrri ve ark 1994).

8. Uzak metastazlar

Mortalite artışının en önemli parametrelerinden birini oluşturur. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri, göğüs grafisindeki görünümü ve I131 tutulumu prognostik öneme sahiptir. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ile kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır (Baloch ve LiVolsi 2004). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vücut taramasında (TVT) diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I131 tutan metastazlarda survival oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olanlar, direk grafide görünenler, I131 tutmayanlar da ise prognoz kötüdür (Ruegemer ve ark 1988, Schlumberger ve ark 1995).

9. Onkogenler

Tiroide spesifik olmayan p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, RAS geni nokta mutasyonları, p21 proteininin aşırı ekspresyonu ve C-myc ekspresyonu ve tiroide spesifik diferansiyasyon genlerinin (TSH reseptör, tiroglobulin ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri gibi) ekspresyonunun kaybı kötü prognoz ile birlikte dir.

10. Primer cerrahinin derecesi

Total tiroidektomi (TT) ve totale yakın tiroidektomi (TYT) yapılan olgularda tümör nüksü ve tümöre spesifik mortalite daha az oranda görülür. TT'de her iki lobda tümüyle çıkarılır. TYT'de ise bir lobun tümü çıkarılırken, laringeal siniri korumak amacıyla diğer lob arkasında 1 gram ya da daha az doku bırakılarak çıkarılır. 1986'da Mayo kliniğın serisinde cerrahinin derecesinin lokal nüks riskini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir.

11. Tiroid rezidüsünün I131 ile ablasyonu

Postoperatif olgularda I131 rezidüablasyonu uygulanırsa hastalığa spesifik mortalite ve nüksün azaldığı gösterilmiştir. Fakat veriler yüksek riskli hasta grubundan elde edilmiştir (Özduman ve Güllü 2006).

2.3.6. İmmunhistokimyasal Belirleyiciler

İHK incelemeleri, tiroid lezyonlarının histopatolojik tanısında, özellikle ayırıcı tanı güçlüğü yaratan folliküler paternli lezyonlarda, yardımcı yöntem olarak yaygın kullanım alanına sahiptir (Fischer ve Asa2008, Ma ve ark 2014). En sık kullanılan belirteçler CK19, HBME-1 ve Gal-3 ve CD56 dır (Barut ve ark 2010, Cheung ve ark 2001). Yapılan pek çok çalışmada çok farklı duyarlılık ve seçicilik değerlerine sahip olduğu bildirilen bu belirteçlerin birlikte kullanılması durumunda, TPK ve varyantlarında %90'a varan tanısal doğruluk oranına ulaşıldığı ileri sürülmektedir (Barut ve ark 2010-44, Ma ve ark 2014-48). Pozitif boyanma tanıda destekleyici olmakla birlikte hiçbir belirtecin %100 duyarlılık ve seçiciliğe sahip olmadığı göz önüne alındığında negatif sonuçlar tanıyı ekarte ettirmemektedir (Fischer ve Asa 2008, Cheung ve ark 2001).

Son yıllardaki çalışmalar benign lezyonları malign lezyonlardan ve FVPTK'unu FK/FA'dan ayırt etmeye yardımcı olacak immunohisto kimyasal belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. CK19, Galectin-3, HBME-1, CITED1, Ret onkoproteini, CD44, CD56, CD57, Siklin D1, p27, p63, E-cadherin, TPO, fibronektin-1 bunlardan bazılarıdır (Asa 2005, De Matos ve ark 2012, Mokhtari ve ark 2013, Prasad ve ark 2005, Saleh ve ark 2010, Suster 2006)

SİTOKERATİN-19 (CK19)

CK19, heterojen bir grup olan indermediyer filaman proteinlerinden sitokeratin ailesinin düşük molekül ağırlıklı bir üyesidir (Barut ve ark 2010, Isic ve ark 2013). Epitelyal hücrelerin yapısal sağlamlığından sorumludur (de Matos ve ark 2012). Tiroid bezinin malignitelerinde farklı keratin tipleri ile belirli oranlarda boyanma elde edilmiş olsa da CK19 tiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan keratindir (Fischer ve Asa 2008, Isic ve ark 2013).

Normal tiroid follikül epitel hücreleri genellikle CK19 ile boyanmaz (Fischer ve Asa 2008). TPK'da güçlü ve diffüz sitoplazmik boyanma paterni izlense de fokal boyanmalar, özellikle tipik nükleer özelliklerin belli alanlara sınırlı olduğu tümörlerde tanıyı ekarte ettirmez. Çeşitli çalışmalarda TPK olgularının %80-100'ünde CK19 ile boyanma tespit edilmiştir (Fischer ve Asa 2008, Cheung ve ark 2011). Duyarlılık ve seçicilik oranları değişkenlik göstermekle birlikte sırasıyla yaklaşık %76-87 ve %79-97 olarak bildirilmektedir (de Matos ve ark 2012, Rossi ve ark 2006).

CK19, TPK dışında nodüllerin komşuluğundaki basıya uğramış tiroid parankiminde, lenfositik ve granüloamatöz tiroiditlerde, Hashimoto tiroiditinde, özellikle daha önceki İİAB işlemine bağlı dejenerasyon alanları gibi non-neoplastik süreçler yanı sıra FK'larda ve FA'larda daha fokal ve zayıf nitelikte olmakla birlikte pozitiflik gösterebilir (de Matosve ark 2012). Yine hyalinize trabeküler adenomlarda %50-100 ve TMK'larda %69 oranında fokal boyanmaların olduğu bildirilmiştir (Fischer ve Asa 2008).

HECTOR BATTİFORA MEZOTELYAL-1 (HBME-1)

HBME-1,orijinal olarak mezotelyal hücre yüzeyindeki mikrovilluslara karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (Fischer ve Asa 2008). Daha sonraları tiroidin follikül epitel hücresi kökenli malignitelerinde, özellikle de TPK'da duyarlılığı ve seçiciliği yüksek bir belirteç olduğu çok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır (Dencic ve ark 2015).

HBME-1'in TPK'da beklenen boyanma paterni sitoplazmik ve/veya hücrenin apikalinde membranöz boyanmadır (Ma ve ark 2014, Rossi ve ark 2006,Abd-El Raouf ve ark 2014). TPK ve varyantlarında ortalama %88 oranında (%50-100) diffüz pozitiflik bildirilmiştir (Fisher ve Asa 2008). Duyarlılık ve seçicilik oranları sırasıyla %83-100 ve %77-98 olarak değerlendirilmiştir (Nechifor-Boila ve ark 2013-Matos ve ark 2012).

CK19 pozitifliği saptanan non-neoplastik lezyonlarda ve benign tümörlerde HBME-1 ile boyanma ya hiç görülmemiş ya da çok az olguda fokal, zayıf boyanma izlenmiştir (Fischer ve Asa 2008-48). Folliküler adenomlarda % 0-27, adenomatöz nodüllerde %3-12, folliküler karsinomlarda %50-100, az differansiye karsinomlarda %67-91 ve anaplastik karsinomlarda %0-50 oranlarında boyanma bildirilmiştir (Fischer ve Asa 2008).

GALEKTİN-3 (GAL-3)

Gal-3, 31 kd molekül ağırlığında, non-integrin β -galaktozid-binding-lectin ailesinin bir üyesidir (Barut ve ark2010, Ma ve ark 2014, Abd-El Raouf ve ark 2014). CEA, immunglobulin E, laminin ve diğer müsinlere affinitesi vardır. İnsanda makrofajlardan, nötrofillerden, mast hücrelerinden ve Langerhans hücrelerinden salgılanır (Fischer ve Asa 2008). Apoptosis, 10hücre siklusu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi, adezyon, migrasyon, hasarlı hücre onarımı, neoplastik transformasyon ve metastaz gibi pek çok biyolojik ve patolojik süreçte rol oynar (de Matosve ark 2012, Abd-El Raouf ve ark 2014).

Kolorektal ve meme kanserlerinde down-regülasyona uğrarken tiroid malignitelerinde aşırı üretimi söz konusudur (Fisher ve Asa 2008).

TPK olgularının çoğunda, güçlü diffüz sitoplazmik boyanma gösterdiği belirtilse de (Rossi ve ark 2006), bazı çalışmalarda orta derecede ya da zayıf sitoplazmik boyanma gösterebileceği ileri sürülmektedir (Wu ve ark 2013). Duyarlılık ve seçicilik oranlarıyla ilgili çok farklı sonuçlar bildirilmiş olup oranların dağılımı sırasıyla %64-100 ile %36-100 aralığındadır (Barut ve ark 2010, Nechifor-Boila ve ark 2013). Bazı araştırmacılar özellikle TPK-FV olgularında boyanma oranlarının daha düşük olduğunu vurgulamaktadır (Torregrossa ve ark 2007).

Tiroidin benign süreçlerinde Gal-3 ile boyanmalar izlendiğini ileri süren yayınlar yanı sıra çok az boyanma olduğunu ya da hiç olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Isic ve ark 2013). Folliküler karsinom olgularının %65-100'ünde, medüller karsinomda ise %45-80 olguda Gal-3 boyanması görülmüştür (Fischer ve Asa 2008).

CD56

CD56 nöral kökenli hücrelerde eksprese olan bir adhezyon molekülüdür ve ekspresyonunun tümör hücrelerinin migrasyon kapasitelerini etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte CD56 ekspresyon kaybının metastatik potansiyel ile korele olduğu ve kötü prognoza ilişkili olduğu söylenmektedir (Alshenawy 2014, El Demellawy ve ark 2008).

CD56'nın normal tiroit folikül epitelinde, benign ve malign foliküler lezyonlarda ekspresyonu gözlenmekte iken, PTK'larda eksprese olmadığı bildirilmiştir (Alshenawy 2014). Bununla birlikte CD56 PTK'ları diğer foliküler patolojilerden ayırmakta kullanılabilecek yardımcı bir belirteç olarak göz önünde bulundurulmalıdır (El Demellawy ve ark 2008).

CD44

CD44, hücre matrisi adezyonu, lenfosit aktivasyonu, hedeflemesi, tümör büyümesi ve metastazı ile bağlantılı, immünolojik açıdan ilgili bütünleyici zar glikoproteinlerinin polimorfik bir ailesidir. 114 formalinle sabitlenmiş parafine gömülü tiroid tümöründe CD44 ekspresyonunu A3D8 anti-insan CD44 monoklonal antikorudur. 67 papiller karsinomun 65'inde (%97) şiddetli plazma membran paterni ile şiddetli CD44 ekspresyonu görüldü. Foliküler adenomda (%56), Hurthle cell neoplazmlarda (%50), medüller karsinomda (%33) ve folliküler karsinomda (%38) oranında immünreaktivite gözlenmiştir. Bu sonuçlar, tiroid tümörleri arasında papiller karsinomların tercihan CD44 antijenini

sergilediğini göstermektedir (P <0.001). Nonneoplastik folliküler epitelinde düşük ila orta düzeyde boyama sergiledi (Figge ve ark 1994).

CD44 normal Tlenfositlerden eksprese edilen ve bu hücreler tarafından lenfoid dokuda seçilmiş bölgelere geç etmekte rol alan moleküldür. Bu molekülün aşırı ekspresyonu metastatik yayılmayayardımcı olabilir (G.Jiang ve ark, 2005).

P53

Hücre döngüsünde, DNA tamir ve programlı hücre ölümünde görevli bir tümör supressör gen proteini olan p53, kanserlerin %50'sinde mutant olarak saptanmıştır. Bu mutasyon sonucu oluşan p53 mutant proteininin nükleer akümülyasyonu, mutasyonun İHK'sal olarak tespit edilmesine olanak verir.

P27

Baric ve arkadaşları tiroid papiller mikrokarsinomlarda p27, cyclin D1 ve Ret ekspresyonlarına bakmışlardır. 70 olgunun katıldığı çalışmada p27 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma tiroid papiller mikrokarsinomların davranışlarını öngörmeye p27 ekspresyonunun anlamlı olduğunu saptamıştır(Baric ve ark, 2017)

P27 (Thecyclin –dependent kinase inhibitör) bir çok neoplazi için prognostik önem taşır.P27 ve Ki67 ekspresyonlarına bakılan 3 farklı gruptan(grup 1:iyi diferansiye papiller veya folliküler karsinom, grup 2:az diferansiye papiller veya folliküler karsinom, grup 3: undiferansiye veya anaplastik karsinom) oluşan bir çalışmada P27'nin tümör diferansiasyonu ile korelasyon tespit edilmiştir. Diferansiasyon azaldıkça P27 ekspresyonu da azalmaktadır (Tallini ve ark 1999).

Ki67

Hücre döngüsünde G0 fazı dışında G1, G2, S ve M fazlarında eksprese edilen bir monoklonal antikor olan Ki-67'nin; hücre proliferasyonunu ölçmede, tümör deproliferatif aktiviteyi ve agresif gidişi göstermede yararı kanıtlanmıştır. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTK, papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK), noduler guatr (NG) ve hashimoto tiroiditi (HT) gruplarında toplamda 246 olguda İHK Ki67, CK19, Gal-3, CD56, TPO boyanması ve BRAF mutasyonu araştırıldı. Ki67 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

CK19 da PTK ve PTMK larının hemen hemen tamamında ekspresyon saptandı, NG da boyanma görülmedi. HT ise 1 vakada ekspresyon görüldü. Gal-3 boyamada PTK ve PTMK unda yüksek oranda boyanma görülürken NG ve HT nde vakaların oldukça azında ekspresyon görüldü. CD56 boyamada CK19 ve Gal-3'ün tam tersine NG ve HT nde yüksek oranda boyanma izlenirken PTK ve PTMK unda az sayıda vakada ekspresyon saptandı.

2.3.7. Papiller karsinom nüve özelliklerine sahip noninvaziv folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP)

2016 yılında Nikiforov ve arkadaşlarının yaptığı çok geniş çaplı araştırmada Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid karsinomlarından invaziv olanlar ve noninvaziv olanlar karşılaştırıldı. Farklı ülkelerden 24 patoloğun katıldığı retrospektif multidisipliner çalışmaya 109 adet Noninvaziv EFVPTK ve 101 adet İnvaziv EFVPTK olgusu katıldı. Bu gruplardan Noninvaziv olan gruptaki hastaların uzun süreli takiplerinde herhangi bir nüks veya metastaz durumunun görülmediği saptandı. Bu grup hastaların tanısının overdiagnosis ve overtreatment a sebep olduğu, hastaların gereksiz yere kanser tanısı aldığı ve ilk ameliyatında lobektomi olan hastaların tamamlayıcı cerrahiye gittiği ve cerrahi sonrası fazla tedavi olduğu görüşüne varıldı. Bu nedenlerle Noninvaziv Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomlarında isim değişikliğine gidilmesine karar verildi. Yeni isim olarak “Papiller Karsinom Nüve Özelliklerine Sahip Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP)” na karar verildi. Böylece bu hastalar gereksiz yere kanser tanısı almayacak, kanser tanısı almadıkları için psikolojik olarak daha iyi durumda olacaklar ve kanser tedavisi almadıkları için milli olarak maddi olarak kazanç sağlanacağı kanaatine varıldı (Nikiforov ve ark,2016)

NIFTP tanısı için kriterler(Aşağıdaki özelliklerin tümü mevcut olmalıdır)(Nikiforov ve ark, 2016, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10,2017)

- 1-Enkapsülasyon ya da düzgün sınır
- 2-Folliküler büyüme paterni
- <%1 papilla
- psammom cismi olmamalı
- <% 30 solid, trabeküler ya da insüler büyüme paterni

3-PTK nükleer özellikleri(nükleer skor 2-3 olmalı)

4-Lenfatik kapsüler veya vasküler invazyon olmamalı

5-Tümör nekrozu olmamalı

6-Mitoz < 3/10 bba

NOT: Bu çalışmadan sonra 2017 de yapılan genetik çalışmalarda NIFTP tanısı için hiç papiller yapı bulunmaması gerektiğini belirtiyor. Minimal ölçülerde de olsa papiller yapı bulunması durumunda genetik çalışma yapıldığında papiller karsinom genetiğinin tespit edilirken hiç papiller yapı bulunmaması durumunda ise folliküler lezyonların genetiği saptanmıştır. (Raja ve ark, 2017)

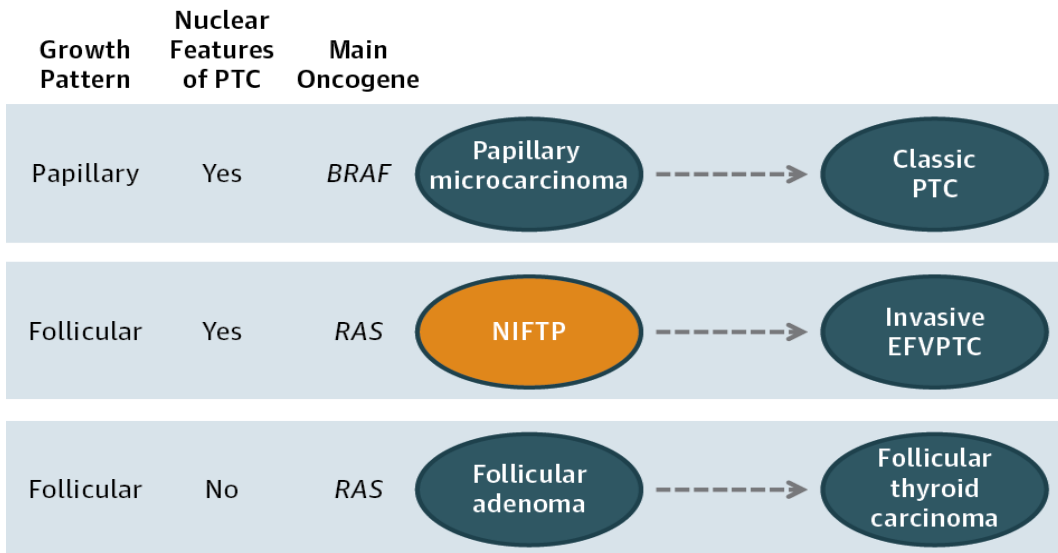
Nükleus skoru:

1-Boyut ve şekil (nükleer irileşme, üst üste binme, kalabalıklaşma, uzama)

2-Nükleer membran düzensizliği (irregüler kontur, groove, psödoinklüzyon)

3-Karakteristik kromatin (clearing (nükleusta şeffaflaşma), glassy nükleus (cam nükleus))

Nikiforov ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada genetik inceleme de yapıldı. Bu çalışmaya göre NIFTP genetik olarak Papiller Karsinomdan ziyade Folliküler Karsinoma benzer olarak sonuçlandı (Nikiforov ve ark, 2016)



Şekil 5:NIFTP, Papiller karsinom ve folliküler adenomun genetik olarak karşılaştırılması

Daniel ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı bir çalışmada ise NIFTP'nin genetik olarak adenomatöz nodüllere benzediği ve Folliküler Varyant Papiller Tiroid

Karsinomlarından farklı olduğu belirlendi. Ayrıca bu çalışmada NIFTP ve Folliküler Adenomun nüks ve metastaz yapmadığı tespit edildi (Daniel ve ark, 2017)

Vincent ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı tiroid neoplazmlarında ubiquitin çalışıldı. Ubikuitin gerçek intranükleer psoudoinklüzyonu işaretlediği, NIFTP/ FVPTK ayırıcı tanısında kullanılabileceğini tespit edildi. Çalışmaya göre %37 NIFTP olgusunda psoudoinklüzyon mevcutken %96 Papiller Tiroid olgusunda Psödoinklüzyon izlendi. İHK Ubikuitin boyamada Papiller karsinomlarda güçlü ekspresyon tespit edilirken NIFTP lerede ekspresyon tespit edilmedi. Bazı vakalarda nükleusun çevresinde lekelenme şeklinde boyanma oldu. Sonuç olarak bu çalışmada gerçek intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonun sadece Papiller karsinomda görüldüğü, NIFTP de psoudoinklüzyonların olduğu bu nedenle sadece gerçek inklüzyonları boyayan ubiquitin boyamanın ayırıcı tanıdaki önemi belirtilmektedir (Vincent ve ark, 2018)

Thompson ve arkadaşlarının 2018 de yaptığı bir çalışmada amaç EFVPTK nüve özelliklerini skorlarken gözlemci farklılıklarını değerlendirmek ve standart skorlama sistemini kullanarak NIFTP yi skorlamaktır. Endokrin Patoloji Çalışma grubu tarafından 30 tiroid olgusu gözden geçirildi. Gözlemciler arasında NIFTP tanısı koymak için nükleer özelliklerin varlığının veya yokluğunun yorumuna ulaşmada önemli bir uyum vardı (skor 0-1 skoru 2-3),

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Bu tez çalışmasında bölümümüz arşivinden 2015-2018 yılları içerisindeki kadın ve erkek hastalara ait ameliyat materyallerinin lezyonlu camları çıkarıldı ve lezyonlar değerlendirilerek sınıflandırıldı. Uyguncamların blokları blok arşivinden çıkarıldı (parafin bloklarına ulaşılabilen ve immunohistokimyasal boyama yapmaya uygun 51 olgu çalışma kapsamına alındı) ve immunohistokimyasal çalışma için kesitler alındı (her vakadan en az 10 ar kesit). Kesitlere immunohistokimyasal Ventana Benchmark marka otomatik boyama cihazıyla CK19, Gal-3, HBME-1, CD56, Ki67, p27, p53, CD44 boyamaları yapıldı. Lamlar entellan yardımıyla lamel ile kapatıldıktan sonra tüm materyaller Olimpos marka ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Boyama sonuçları yüzde olarak ve yoğunluğa göre rapor edildi ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırıldı.

3.2. Histopatolojik İnceleme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatları yeniden değerlendirildi.

3.3. İmmunohistokimyasal İnceleme

İmmunohistokimyasal inceleme için tümörü en iyi yansıtan ve tümörle birlikte çevre tiroiddokusunu da içeren kesitlere ait parafin bloklar seçildi ve seçilen parafin bloklardan pozitif şarjlı lamlara immunohistokimyasal boyama yapmak üzere 4-5 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı. Pozitif şarjlı lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 60 C'de bir gece tünde bekletildikten sonra otomatik yöntemle (VENTANA, Bench Mark XT) boyandı.

Sekonder antikor olarak Ultraview Universal DAB Detection Kit (Katalog no: 04015630972173, LOT NO: E04506, Ventana Medical Systems, USA) kullanıldı.

Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında :

- CK19 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre Sitokeratin-19 Antibody (A53-B/A2.26, Thermo)
- Gal-3 için 1/200 oranında dilue edilmiş konsantre Galectin-3 Antibody (9c4, BioSB),

- HBME-1 için 1/25 oranında dilue edilmiş konsantre HBME-1 Antibody (Mezotelyoma Ab-1, Thermo),
- CD56 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre CD56 Antibody (123C3-D5, Thermo)
- CD44 için prodilüe hazır, CD44 Antibody (156-3C11, Thermo)
- P53 için 1/200 oranında dilue edilmiş konsantre p53 Antibody (D07, Biogenex)
- P27 için prodilüe hazır konsantre p27 Antibody (Rabbit Pab, Thermo)
- Ki67 için 1/100 oranında dilüe edilmiş Ki67 Antibody (Rabbit Pab, Thermo)

Boyama işlemi biten lamalar sıvı deterjanlı su ile yıkandı. Daha sonra 2 kez alkolden geçirildi ve kurumaya bırakıldı. Lamlar kuruduktan sonra 2 kez ksilolde geçirildi ve kapama malzemesi olarak Entellan Mounting Medium marka balzam kullanıldı.

İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi

Preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi. CK19 için sitoplazmik membranöz boyanma, Gal-3 sitoplazmik ve nükleer boyanma, HBME-1, CD56, CD44 için membranöz boyanma, P53, P27 ve Ki67 için nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Değerlendirme için tümöral sahadaboyanmanın en fazla olduğu alanlarda 40'lık büyütmede 1000 hücre sayılarak pozitif boyanan hücre sayısı saptandı ve oranı yüzde olarak belirlendi.

Tüm antikolar için boyanma yaygınlığı % şeklinde değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu ise

(-) : Hiç boyanma yok

(+) : Zayıf boyanma var

(++) : Zayıf ile kuvveli arasında (orta) boyanma var

(+++): Kuvvetli boyanma var

Şeklinde değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular SPSS (Statistical Package for Social Sciences) forWindows 2.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tüm değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlandı. Sayısal değişkenler için ortanca minimum ve maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenlerin birbirlerine göre durumlarını gösteren çapraz tablolar ve ilgili grafikler hazırlandı. Değişkenlere ait gözlem değerleri sıralı ve kesikli olduğundan parametrik olmayan istatistiksel analizler yardımıyla test edildi. Çoklu gruplara ait karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis Testi ile ikili grup karşılaştırmaları için Nonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1.Genel bulgular

Çalışmaya toplamda 51 vaka dahil edildi ve üç grup belirlendi:

1.Grup: Papiller Nüve Özelliklerine Sahip Noninvaziv Tiroid Neoplazmı, n:26

2.Grup: İnvaziv Folliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu, n:15

3.Grup: Enkapsüle İnvaziv Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu, n:10

4.2.Yaş ve cinsiyet

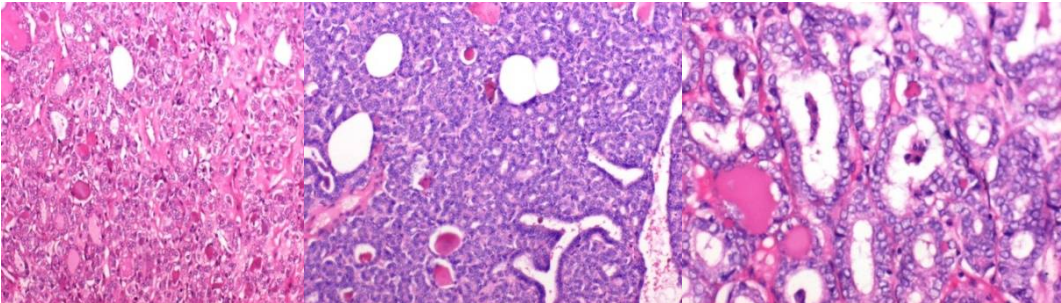
Yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda kitoplam 51 hastada minimum tanı yaşı 19, maksimum tanı yaşı 75,ortalama yaş 48,3 idi.51 adet vakanın 40 tanesi kadın (%78,4),11 tanesierkek (%21,6) idi.Bu sonuç literatürile uyumlu bulundu (Rosai ve Ackerman 2004). Gruplaryaş ve cinsiyet dağılımı açısındanayrı ayrı incelendiğinde;

Grup1 de 26 hastada minimum tanı yaşı 19, maksimum tanı yaşı 66, ortalama yaş 46,8 idi. Ayrıca 26 adet vakanın 18 (%69,2)'ikadın 8'i erkek (%30,8) idi.

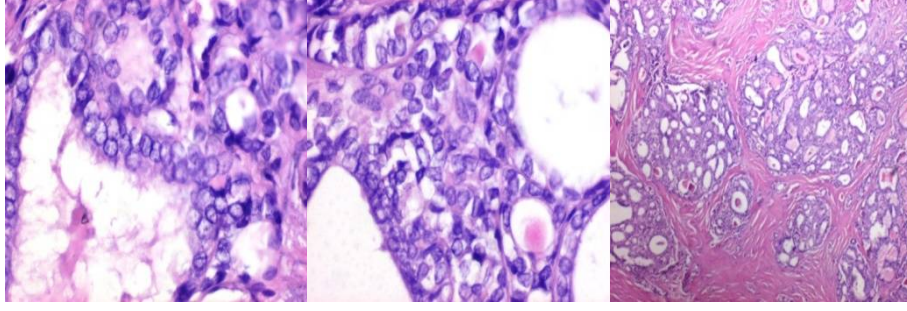
Grup2'de 15 hastada minimum tanı yaşı 26, maksimum tanı yaşı 65, ortalama yaş 43,3 idi. Ayrıca 15 adet vakanın 14(%93,3)'u kadın,1(%6,7)'i erkek idi.

Grup3'te 10hastada minimum tanı yaşı 45, maksimum tanı yaşı 74, ortalama yaş 59,9 idi. Ayrıca10 adet vakanın 8'i kadın (%80),2'sierkek (%20) idi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 1 de diğer gruplara göre daha fazla erkek hasta oranı tespit edildi (Grup 1: %30, Grup 2: %6, Grup 3: %20).

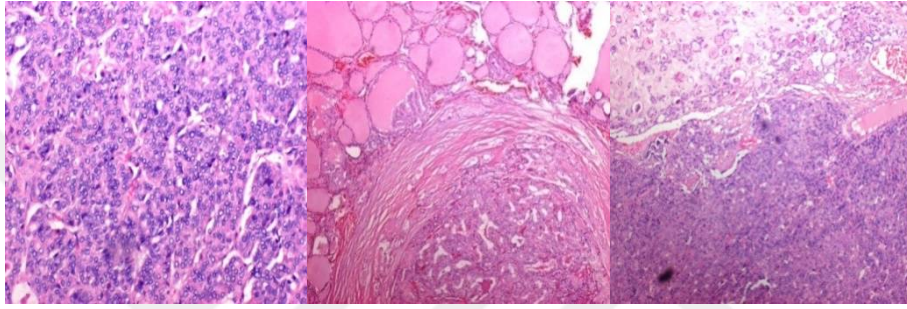
Resim 5: Grup 1 (NIFTP); Hematoksilen Eozin



Resim 6:Grup 2 (İnvaziv FVPTK); Hematoksilen Eozin



Resim 7: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK); Hematoksilen Eozin



4.2.İmmunhistokimyasal bulgular

Gruplara göre immunhistokimyasal boyama yoğunluklarındaki vaka dağılımı Tablo 4'de gösterildi.

Tablo4: İHK boyanma yoğunluk tablosu

| | Grup 1 NIFTP n:26 | | | | Grup 2 İnvaziv FVPTK n:15 | | | | Grup 3 Enkapsüle fokal inv. FVPTK n:10 | | | |
|--------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|------------|----------|-----------|--|----------|----------|------------|
| | Boyanma Şiddeti | | | | Boyanma Şiddeti | | | | Boyanma Şiddeti | | | |
| | 0 | (+) | (++) | +++ | 0 | (+) | (++) | +++ | 0 | (+) | (++) | +++ |
| CK 19 | 1 %3 | 6 %23 | 11 %42 | 8 %30 | 0 %0 | 0 %0 | 1 %6 | 14 %93 | 0 %0 | 2 %20 | 3 %30 | 5 %50 |
| Gal-3 | 22 %84 | 3 %11 | 1 %3 | 0 %0 | 0 %0 | 9 %60 | 5 %33 | 1 %6 | 0 %0 | 6 %60 | 4 %40 | 0 %0 |
| HBME-1 | 8 %30 | 11 %42 | 6 %23 | 1 %3 | 0 %0 | 2 %13 | 9 %60 | 4 %26 | 0 %0 | 3 %30 | 4 %40 | 3 %30 |
| CD56 | 4 %15 | 14 %53 | 7 %26 | 1 %3 | 11 %73 | 4 %26 | 0 %0 | 0 %0 | 5 %50 | 4 %40 | 1 %10 | 0 %0 |
| CD44 | 0 %0 | 2 %7 | 8 %30 | 16 %61 | 0 %0 | 0 %0 | 2 %13 | 13 %86 | 0 %0 | 0 %0 | 0 %0 | 10 %100 |
| P53 | 1 %3 | 24 %92 | 1 %3 | 0 %0 | 0 %0 | 15 %100 | 0 %0 | 0 %0 | 0 %0 | 7 %70 | 3 %30 | 0 %0 |
| P27 | 0 %0 | 12 %46 | 13 %50 | 1 %3 | 0 %0 | 8 %53 | 6 %40 | 1 %6 | 0 %0 | 6 %60 | 1 %10 | 3 %30 |

CK19ile;

1.Grupta;8 adet 3(+++), 11 adet 2(++), 6 adet 1(+), 1 adet 0yoğunlukta boyanma tespit edildi.1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 100, en düşük boyanma yüzdesi 0, ortalama boyanma yüzdesi %50 idi.

2.Grupta; 14 adet 3(+++),1 adet 2(++),0 adet 1(+) boyanma tespit edildi. 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100, en düşük boyanma yüzdesi % 60, ortalama boyanma yüzdesi %92 idi.

3.Grupta;5 adet 3(+++), 3 adet 2(++),2 adet 1(+) boyanma tespit edildi. 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 100, en düşük boyanma yüzdesi % 10, ortalama boyanma yüzdesi% 66 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 ekspresyon oranları ve yoğunlukları arasında belirgin olarak anlamlı fark bulundu (Boyanma oranı $p<0,001$, boyama yoğunluğu $p=0,001$)(Tablo 5-6). Ancak Grup 1 ile Grup 3 arasında boyanma yüzdesi ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,129$)(Tablo 5-6). NIFTP grubu iki gruba göre anlamlı derecede düşük CK19 ekspresyonlarına sahipti. Diğer gruplarda tam negatiflik gözlenmezken NIFTP grubunda bir vakada tam ekspresyon kaybı mevcuttu.

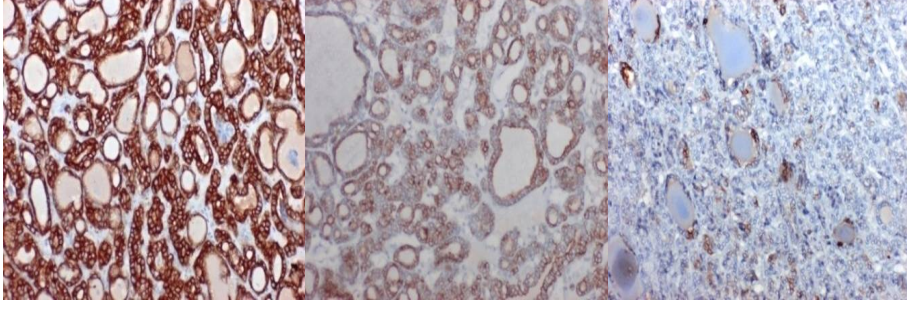
Tablo 5: İmmunhistokimyasal CK19 un en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En Yüksek Boyanma Yüzdesi (%) | En Düşük Boyanma Yüzdesi (%) | Ortalama Boyanma Yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 100 | 0 | 50 |
| Grup 2 | 100 | 60 | 92 |
| Grup3 | 100 | 10 | 66 |

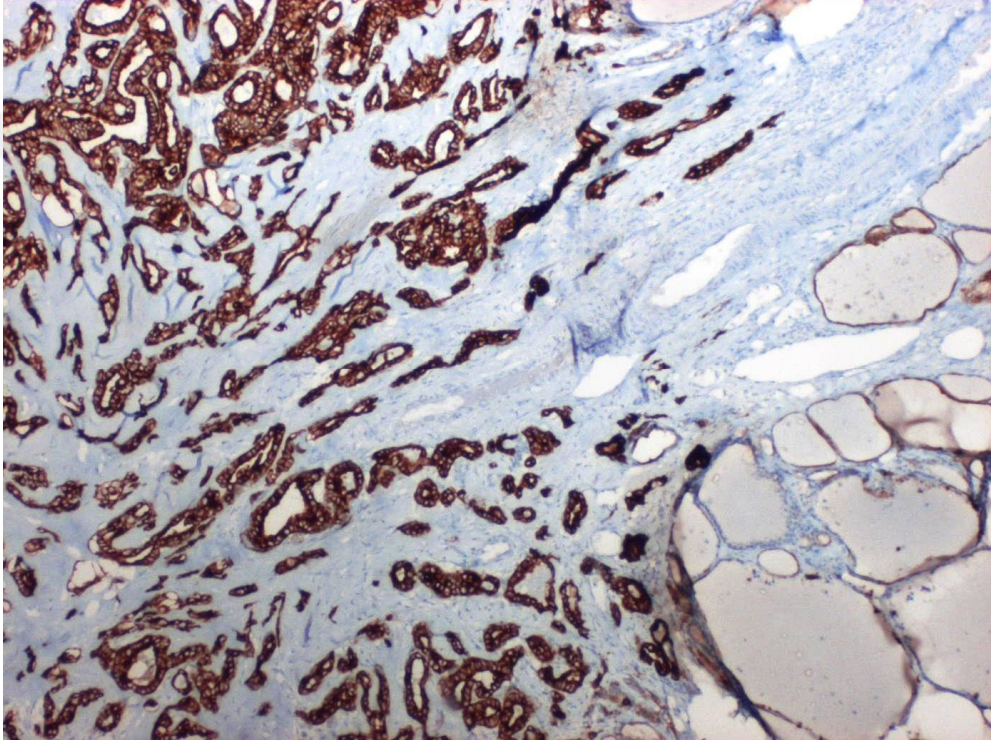
Tablo 6: İmmunhistokimyasal CK19 un en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluklarının gruplara göre dağılım tablosu

| | En Yüksek Boyanma Yoğunluğu (Skor: 0-3) | En Düşük Boyanma Yoğunluğu (Skor: 0-3) | Median Boyanma Yoğunluğu (Skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 3 | 0 | 2 |
| Grup2 | 3 | 3 | 3 |
| Grup 3 | 3 | 1 | 2 |

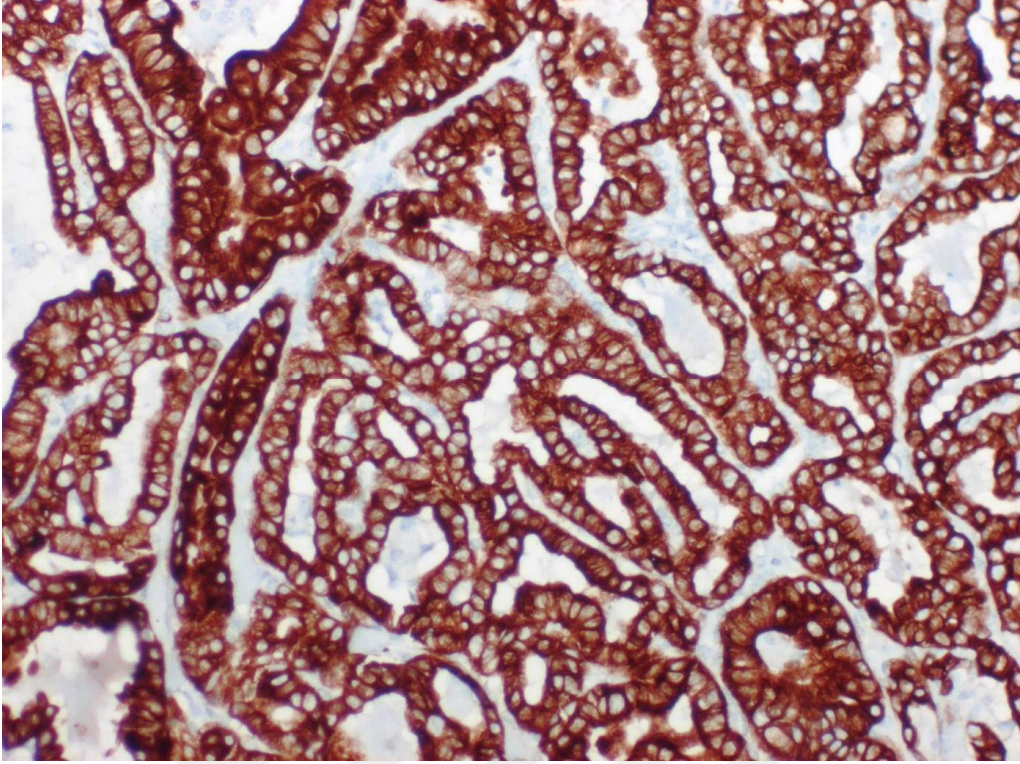
Resim 8: Grup 1(NIFTP)'de CK19 boyanması (sırayla +++, ++, +)



Resim 9:Grup 2'de (İnvaziv FVPTK) CK19 boyaması(+++)



Resim 10: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) CK19 boyaması (+++)



Gal-3 ile;

1.Grupta; 0 adet 3(+++), 1 adet 2(++), 3 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 22 adet olguda boyanma olmadı. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 100 en düşük boyanma yüzdesi %0, ortalama boyanma yüzdesi %50 idi.

2.Grupta 15 adet olguda; 1 adet 3(+++), 5 adet 2(++), 9 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 0 boyanma görülmedi. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi % 30, ortalama boyanma yüzdesi %67 idi.

3.Grupta 10 adet olguda; 0 adet 3(+++), 4 adet 2(++), 6 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 0 boyanma görülmedi. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 90 en düşük boyanma yüzdesi % 10, ortalama boyanma yüzdesi %51 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Gal-3 boyamada Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında boyanma yoğunluğunda anlamlı farklılık tespit edildi($p<0,001$). Aynı şekilde Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında boyanma yoğunluğunda farklılık tespit edildi($p<0,001$). Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,892$)(Tablo 7-8). NIFTP grubu diğer gruplara göre daha az oranda Gal-3 pozitifliğine sahipti.

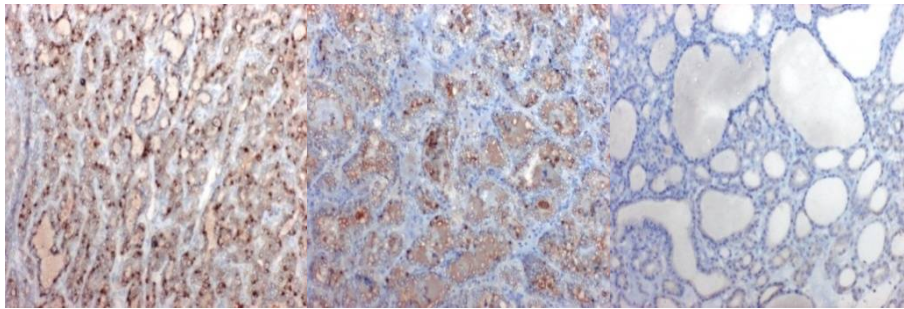
Tablo 7: İmmünohistokimyasal Gal-3 ün en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 100 | 0 | 50 |
| Grup 2 | 100 | 30 | 67 |
| Grup 3 | 90 | 10 | 51 |

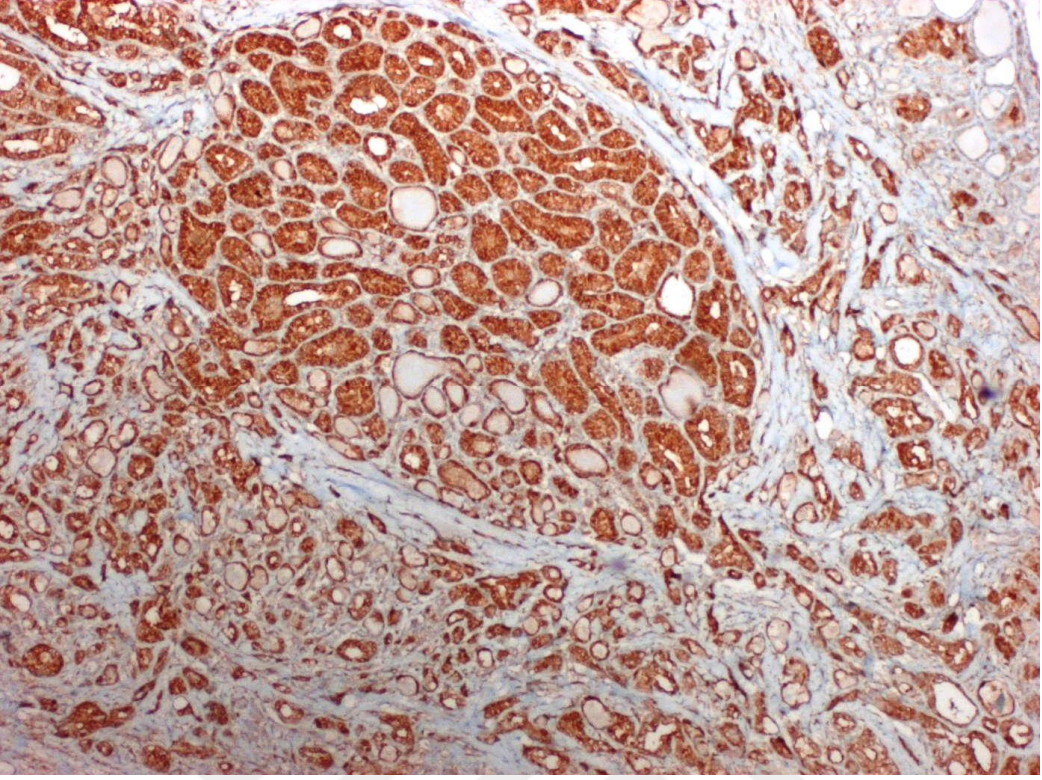
Tablo 8: İmmünohistokimyasal Gal-3 ün en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 2 | 0 | 0 |
| Grup 2 | 3 | 1 | 1 |
| Grup 3 | 2 | 1 | 1 |

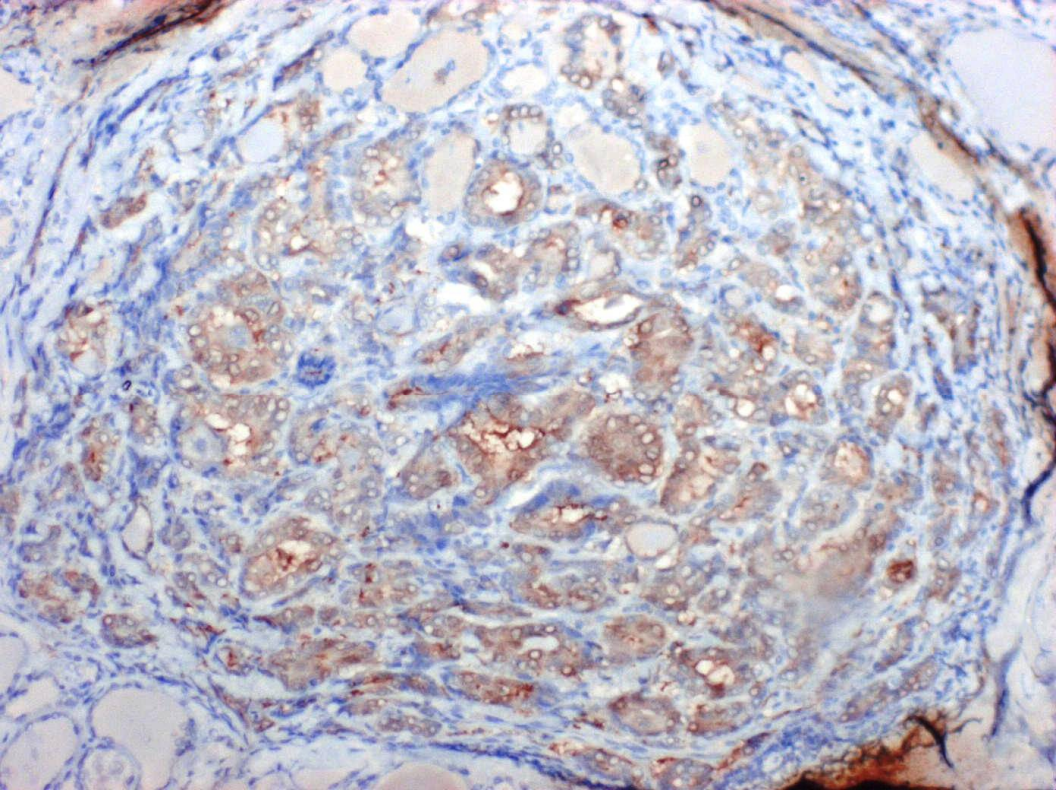
Resim 11: Grup1 (NIFTP) Gal-3 boyaması(sırayla ++, +, -)



Resim 12: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) Gal-3 boyama (+++)



Resim 13: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) Gal-3 boyaması(++)



HBME-1 ile;

1. Grupta 26 adet olguda; 1 adet 3(+++), 6 adet 2(++), 11 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 8 adet vakada ekspresyon görülmedi. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 95 en düşük boyanma yüzdesi %2, ortalama boyanma yüzdesi %42 idi.

2. Grupta 15 adet olguda; 4 adet 3(+++), 9 adet 2(++), 2 adet 1(+) boyanma görüldü. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi % 60, ortalama boyanma yüzdesi %91 idi.

3. Grupta 10 adet olguda; 3 adet 3(+++), 4 adet 2(++), 3 adet(+) ekspresyonu saptandı. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 100 en düşük boyanma yüzdesi %30, ortalama boyanma yüzdesi %72 idi.

Gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2 HBME1 boyamada hem boyanma yüzdesi hem de boyanma yoğunluğunda farklılık saptandı ($p < 0,001$, $p = 0,001$). Aynı şekilde Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında HBME1 boyamada hem boyanma yüzdesi hem de boyanma yoğunluğunda farklılık saptandı ($p = 0,018$, $p = 0,009$). Grup 2 ve Grup 3 arasında ekspresyon oranları ve yoğunlukları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,115$, $p = 1,000$) (Tablo 9-10). NIFTP grubu HBME-1 boyanması açısından diğer gruplara oranlara daha fazla negatiflik ve düşük pozitiflik oranlarına sahipti. Ancak az sayıda vakada kuvvetli pozitiflik belirlendi.

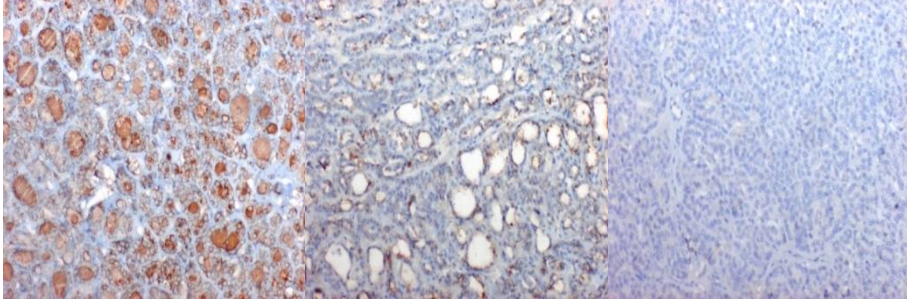
Tablo 9: İmmünohistokimyasal HBME-1 in en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelrinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi (%) | Ortalama boyanma yüzdesi (%) |
|--------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Grup 1 | 95 | 2 | 42 |
| Grup 2 | 100 | 60 | 91 |
| Grup 3 | 100 | 30 | 72 |

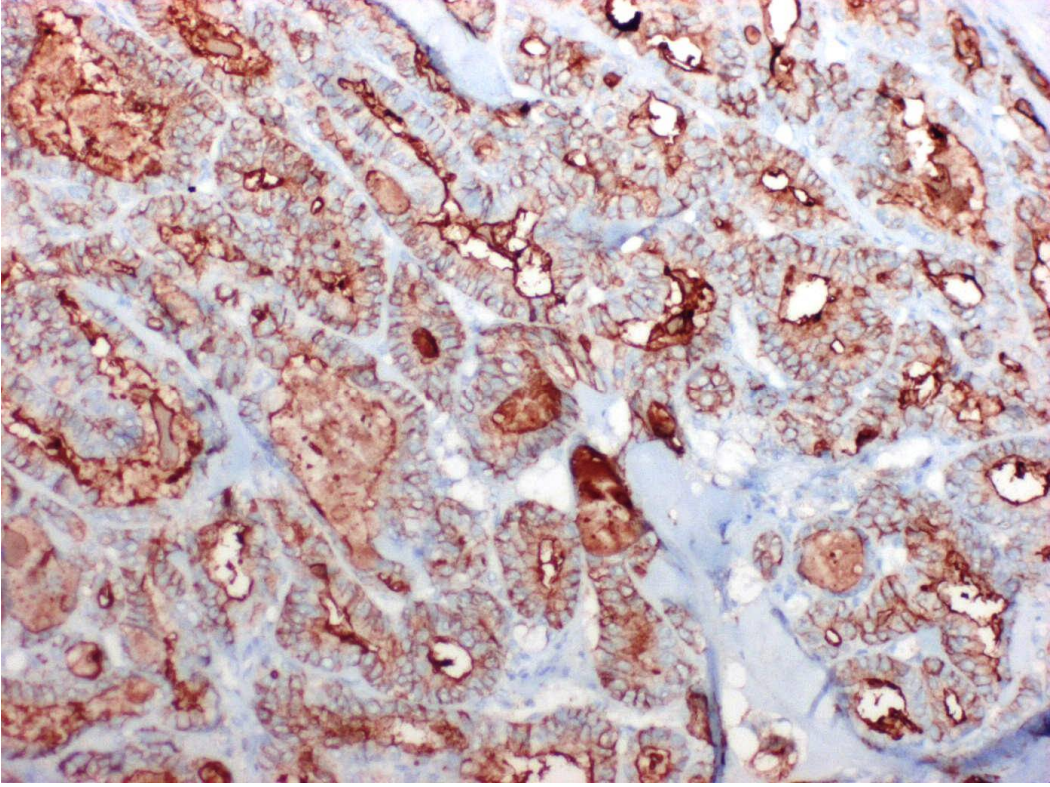
Tablo 10: İmmünohistokimyasal HBME-1 in en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluklarının gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor:0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|--|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 3 | 0 | 1 |
| Grup 2 | 3 | 1 | 2 |
| Grup 3 | 3 | 1 | 2 |

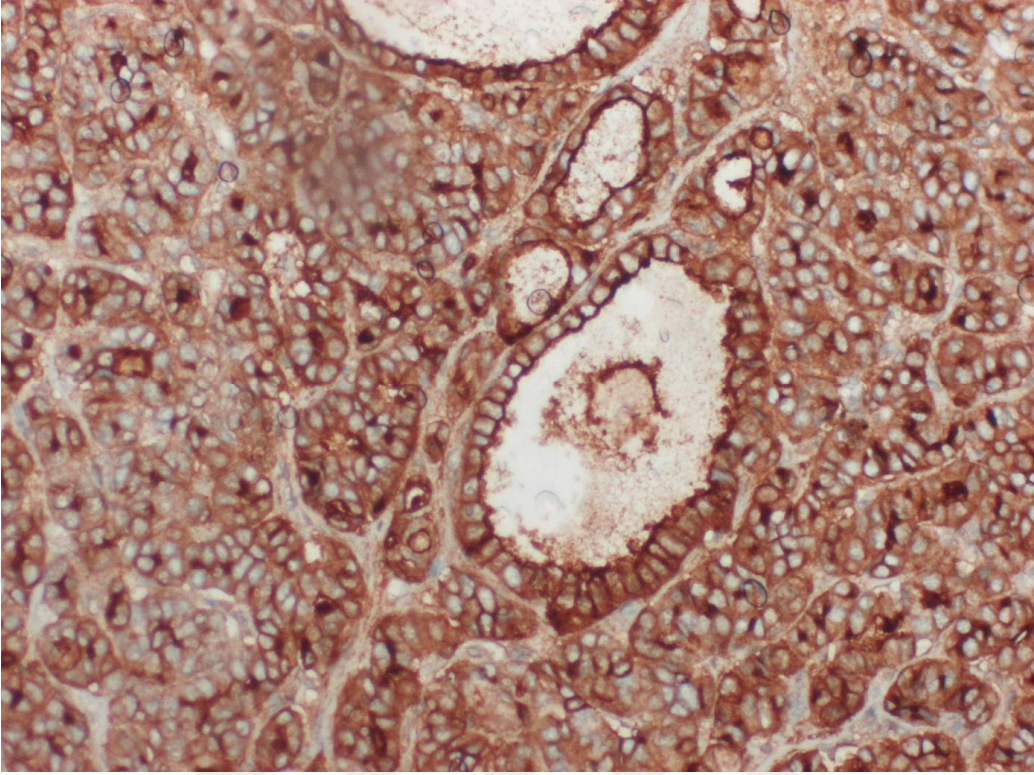
Resim 14: Grup1(NIFTP) HBME-1 boyaması(sırayla ++, +, -)



Resim 15: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) HBME-1 boyaması (+++)



Resim 16: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) HBME-1 boyaması(+++)



CD56ile;

1.Grupta 26 adet olguda;1 adet 3(+++), 7 adet 2(++), 14 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 4 olguda ekspresyon saptanmadı. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi %20, ortalama boyanma yüzdesi %70 idi.

2.Grupta 15 adet olguda; 0 adet 3(+++), 0 adet 2(++), 4 adet 1(+) boyanma tespit edilirken 11 vakada ekspresyon görülmedi. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %50 en düşük boyanma yüzdesi % 1, ortalama boyanma yüzdesi %25 idi.

3.Grupta 10 adet olguda; 0 adet 3(+++), 1 adet 2(++), 4 adet 1(+), boyanma tespit edilirken 5 vakada ekspresyon görülmedi. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %70 en düşük boyanma yüzdesi %20, ortalama boyanma yüzdesi % 42 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 ekspresyon oranları ve yoğunlukları karşılaştırıldığında belirgin olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,013$, $p<0,001$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırmalarında ise bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,033$, $p=0,126$, $p=0,556$, $p=0,238$) (Tablo 11-12). NIFTP grubunda ekspresyon kaybı %100 değildi. Bir vakada pozitiflik saptandı. Diğer gruplarda negatiflik ve (+)'lik ağırlıkta iken NIFTP grubunda (++) sonuçlar belirgin derecede yüksekti.

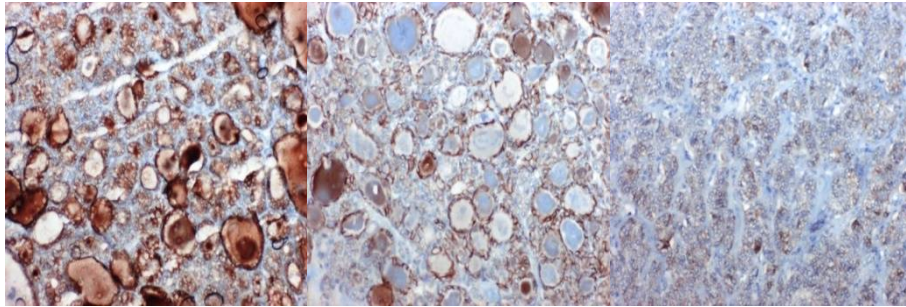
Tablo 11: İmmunhistokimyasal CD56 nın en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 100 | 20 | 70 |
| Grup 2 | 50 | 1 | 25 |
| Grup 3 | 70 | 20 | 42 |

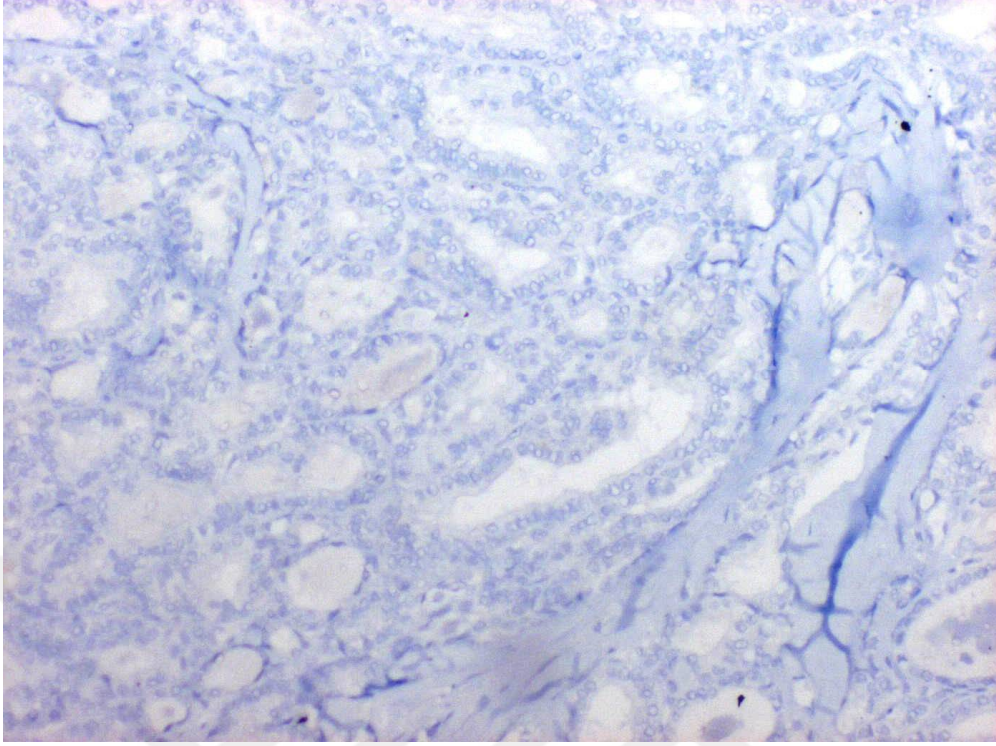
Tablo 12: İmmunhistokimyasal CD56 nın en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluğunun gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 3 | 0 | 1 |
| Grup 2 | 1 | 0 | 0 |
| Grup 3 | 2 | 0 | 0 |

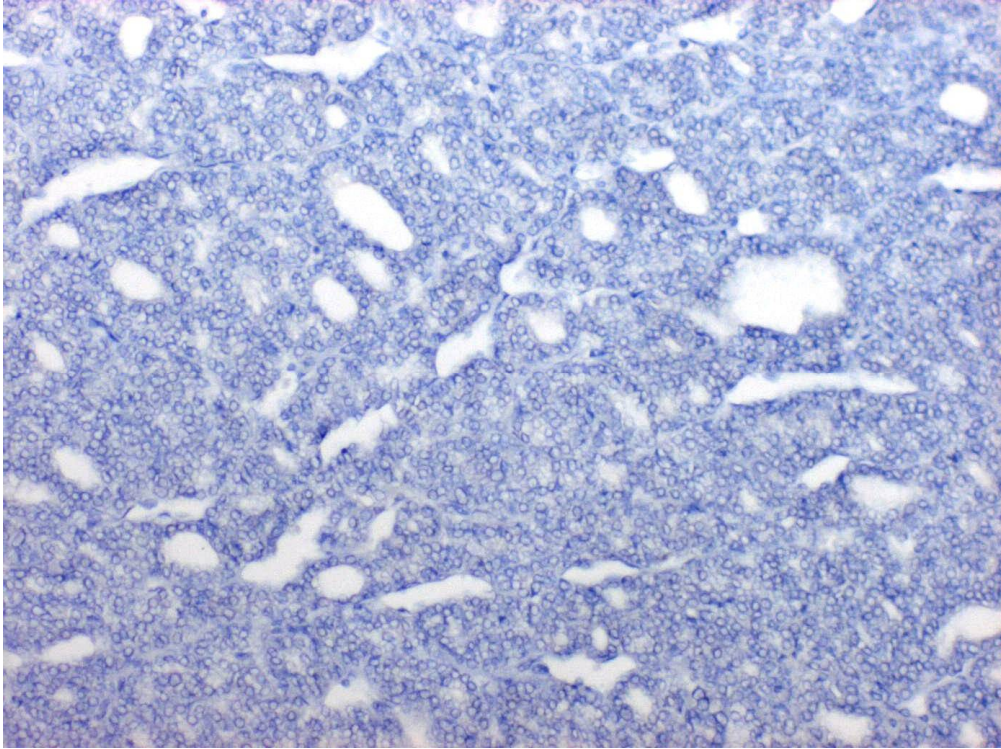
Resim 17: Grup 1 (NIFTP) CD56 boyaması (sırayla +++, ++, +)



Resim 18: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) CD56 negatifliđi



Resim 19: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) CD 56 negatifliđi



CD44ile;

1. Grupta 26 adet olguda; 16 adet 3(+++), 8 adet 2(++), 2 adet 1(+) ekspresyon tespit edildi. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi %40, ortalama boyanma yüzdesi %89 idi.

2. Grupta 15 adet olguda;13 adet 3(+++), 2 adet 2(++), 0 adet 1(+) boyanma tespit edildi. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi %99, ortalama boyanma yüzdesi %99,8 idi.

3. Grupta 10 adet olgunun hepsinde 3(+++) ekspresyon tespit edildi. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %100 en düşük boyanma yüzdesi %80, ortalama boyanma yüzdesi %97 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1 ve Grup 2 birbiriyle karşılaştırıldığında CD44 boyanma yüzdesinde anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,003$). Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ve Grup3 birbiriyle karşılaştırıldığında CD44 boyanma yüzdesinde ve yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,94$, $p=0,177$)(Tablo 13-14). Grup 2 ve Grup 3 kuvvetli yoğunlukta boyanma eğiliminde iken NIFTP grubunda diğer gruplara göre düşük yoğunluklu boyanmaya eğilim daha fazlaydı.

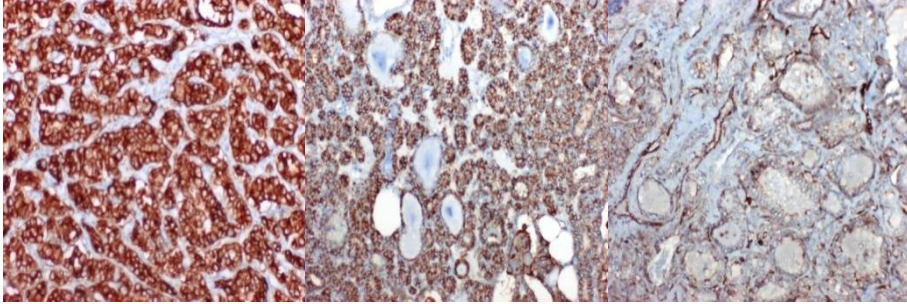
Tablo 13: İmmunhistokimyasal CD44 ün en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelrinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 100 | 40 | 89 |
| Grup 2 | 100 | 99 | 99,8 |
| Grup 3 | 100 | 80 | 97 |

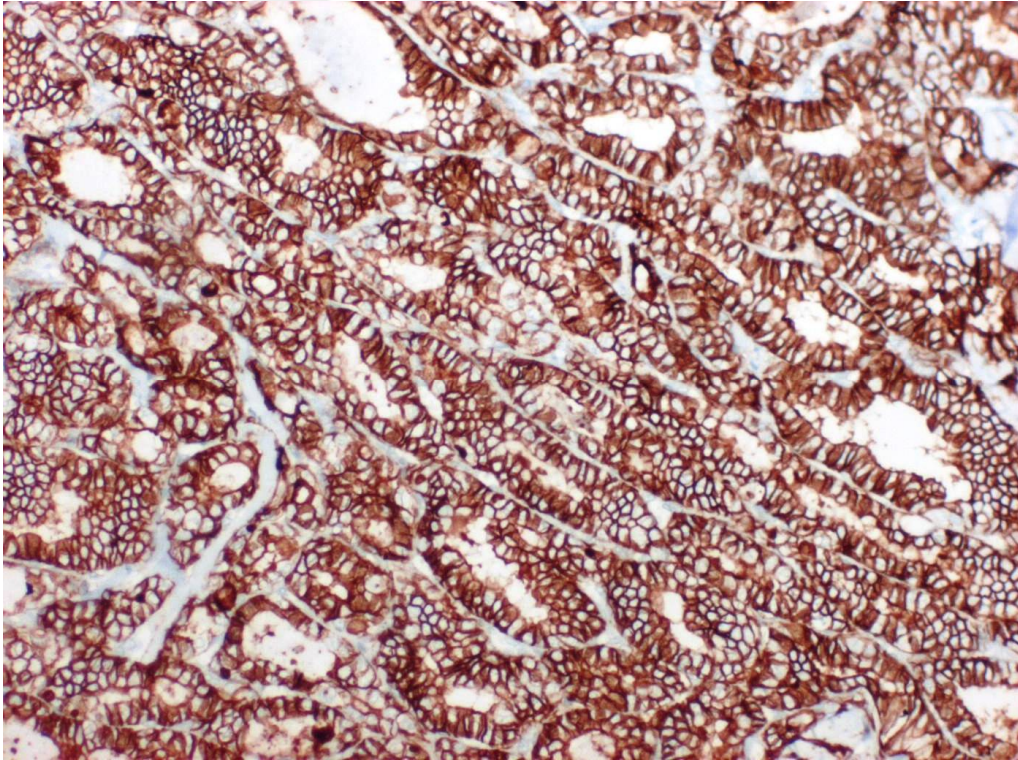
Tablo 14: İmmunhistokimyasal CD44 ün en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluklarının gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 3 | 1 | 2 |
| Grup2 | 3 | 2 | 3 |
| Grup 3 | 3 | 0 | 3 |

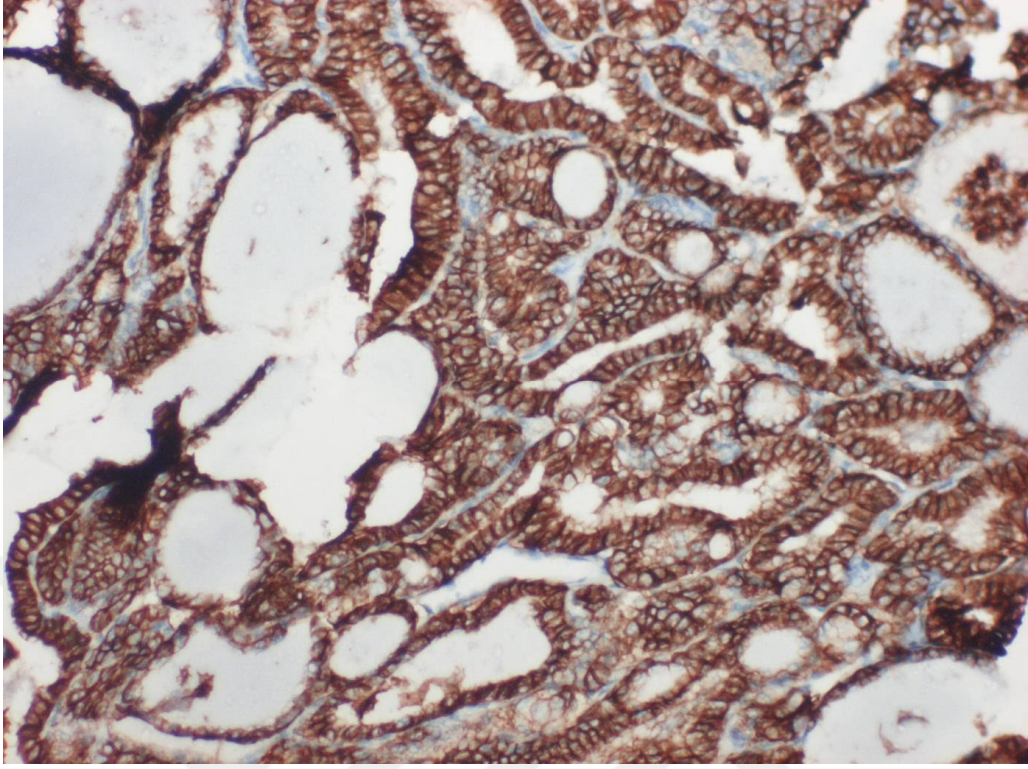
Resim 20: Grup 1 (NIFTP) CD44 boyaması (sırayla +++, ++, +)



Resim 21: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) CD44 boyaması(+++)



Resim 22: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) CD 44 boyaması (+++)



p53ile;

1.Grupta 26 adet olguda; 0 adet 3(+++), 24 adet 2(++), 1 adet 1(+) boyanma tespit edildi. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %70 en düşük boyanma yüzdesi %1, ortalama boyanma yüzdesi %25 idi.

2.Grupta 15 adet olgunun hepsinde 1(+) ekspresyon saptandı. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 50 en düşük boyanma yüzdesi %1, ortalama boyanma yüzdesi %15 idi.

3.Grupta 10 adet olguda; 0 adet 3(+++), 3 adet 2(++), 7 adet 1(+) ekspresyon tespit edildi. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %50 en düşük boyanma yüzdesi %2, ortalama boyanma yüzdesi %19 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3, Grup2 ile Grup 3 birbirleriyle karşılaştırıldığında ekspresyon oranları ve yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,726,p=0,160, p=0,305)(Tablo 15-16).

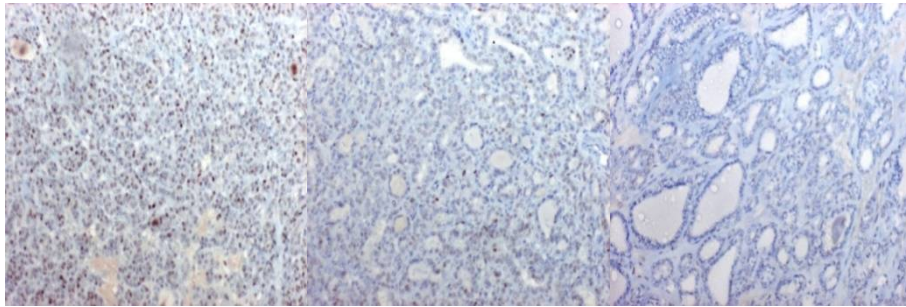
Tablo 15: İmmunhistokimyasal P53 ün en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 70 | 1 | 25 |
| Grup 2 | 50 | 1 | 15 |
| Grup 3 | 50 | 2 | 19 |

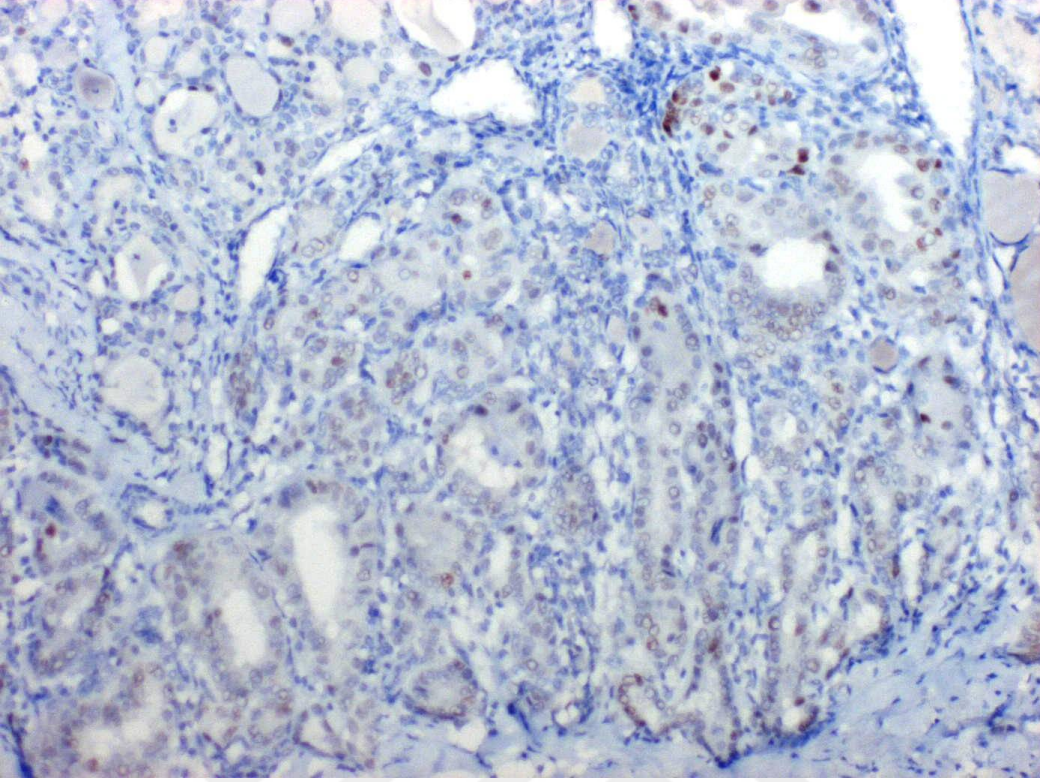
Tablo 16: İmmunhistokimyasal P53 ün en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluklarının gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 2 | 0 | 1 |
| Grup 2 | 2 | 1 | 1 |
| Grup 3 | 2 | 1 | 1 |

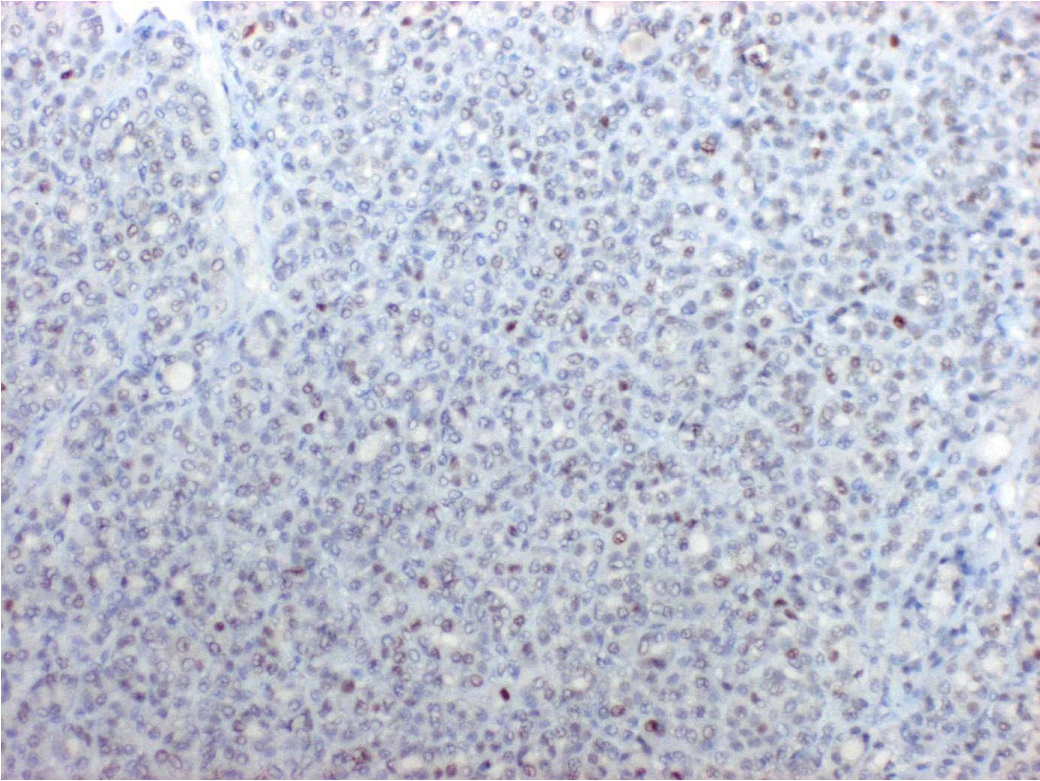
Resim 23: Grup 1 (NIFTP) p53 boyaması(sırayla ++, +, -)



Resim 24: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) p53 boyaması (+)



Resim 25: Grup 3 (Enkapsüle İnvaziv FVPTK) p53 boyaması (++)



p27ile;

1.Grupta 26 adet olguda;1 adet 3(+++), 12 adet 2(++), 13 adet 1(+) ekspresyon saptandı. Ayrıca 1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %95 en düşük boyanma yüzdesi %5, ortalama boyanma yüzdesi %49 idi.

2.Grupta 15 adet olguda; 1 adet 3(+++), 6 adet 2(++), 8 adet 1(+) ekspresyon saptandı. Ayrıca 2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %.95 en düşük boyanma yüzdesi %20, ortalama boyanma yüzdesi %49 idi.

3.Grupta 10 adet olguda; 3 adet 3(+++), 1 adet olguda 2(++), 6 adet 1(+)ekspresyon saptandı. Ayrıca 3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %90 en düşük boyanma yüzdesi %2, ortalama boyanma yüzdesi% 46 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3,Grup2 ile Grup 3 birbirleriyle karşılaştırıldığında ekspresyon oranları ve yoğunlukları açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,975, p=0,825)(Tablo 17-18).

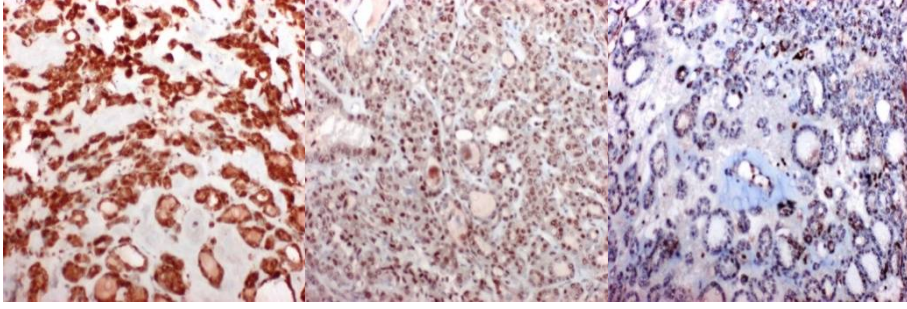
Tablo 17: İmmunhistokimyasal P27 nin en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 95 | 5 | 49 |
| Grup 2 | 95 | 20 | 49 |
| Grup 3 | 90 | 2 | 46 |

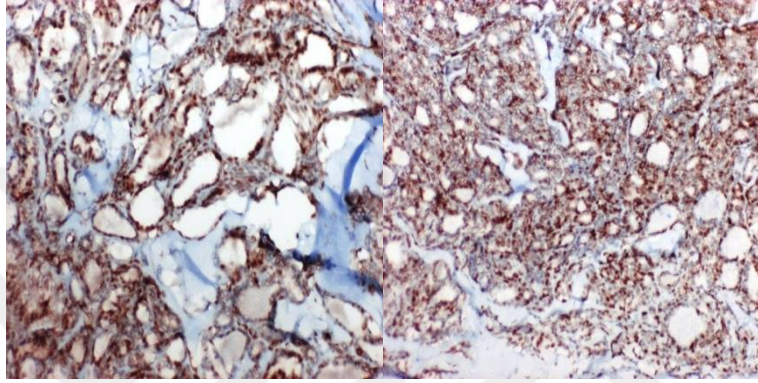
Tablo 18: İmmunhistokimyasal P27 nin en yüksek ve en düşük boyanma yoğunluklarının gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | En düşük boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) | Median boyanma yoğunluğu (skor: 0-3) |
|--------|---|--|--------------------------------------|
| Grup 1 | 3 | 1 | 1 |
| Grup 2 | 3 | 1 | 2 |
| Grup 3 | 3 | 1 | 1 |

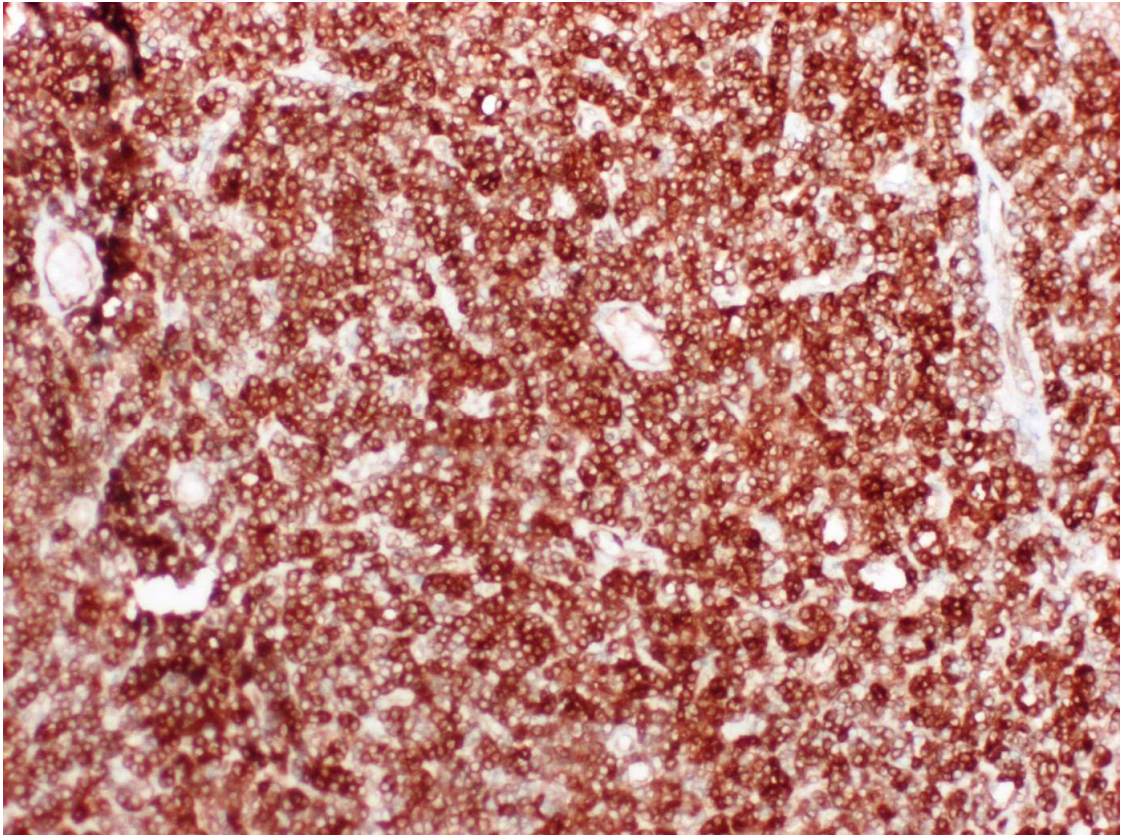
Resim 26: Grup 1 (NIFTP) p27 boyaması (sırayla +++, ++, +)



Resim 27: Grup 2 (İnvaziv FVPTK) p27 boyama (++, ++)



Resim 28: Grup 3(Enkapsüle İnvaziv FVPTK) p27 boyaması (+++)



Ki67ile;

1. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %9, en düşük boyanma yüzdesi %2, ortalama boyanma yüzdesi %3,6 idi.

2. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi % 10, en düşük boyanma yüzdesi %1, ortalama boyanma yüzdesi %5 idi.

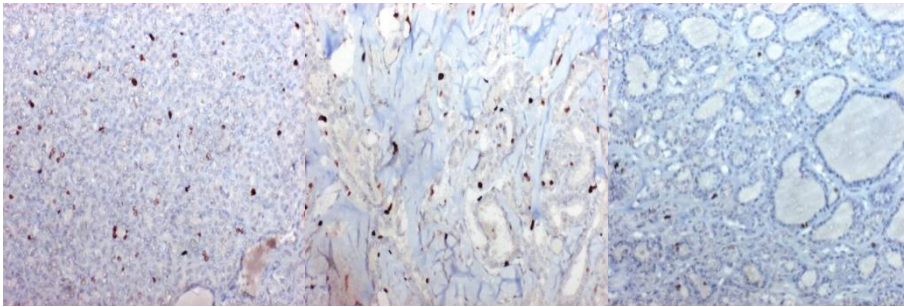
3. Grupta en yüksek boyanma yüzdesi %15, en düşük boyanma yüzdesi %1, ortalama boyanma yüzdesi %5,1 idi.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 birbirleriyle karşılaştırıldığında ekspresyon oranları ve yoğunlukları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,326$)(Tablo 19).

Tablo 19: İmmunhistokimyasal Ki67 in en yüksek ve en düşük boyanma yüzdelerinin gruplara göre dağılım tablosu

| | En yüksek boyanma yüzdesi (%) | En düşük boyanma yüzdesi(%) | Ortalama boyanma yüzdesi(%) |
|--------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Grup 1 | 9 | 2 | 3,6 |
| Grup 2 | 10 | 1 | 5 |
| Grup3 | 15 | 1 | 5,1 |

Resim 29: Ki67 boyaması (sırayla grup1, grup2, grup3)



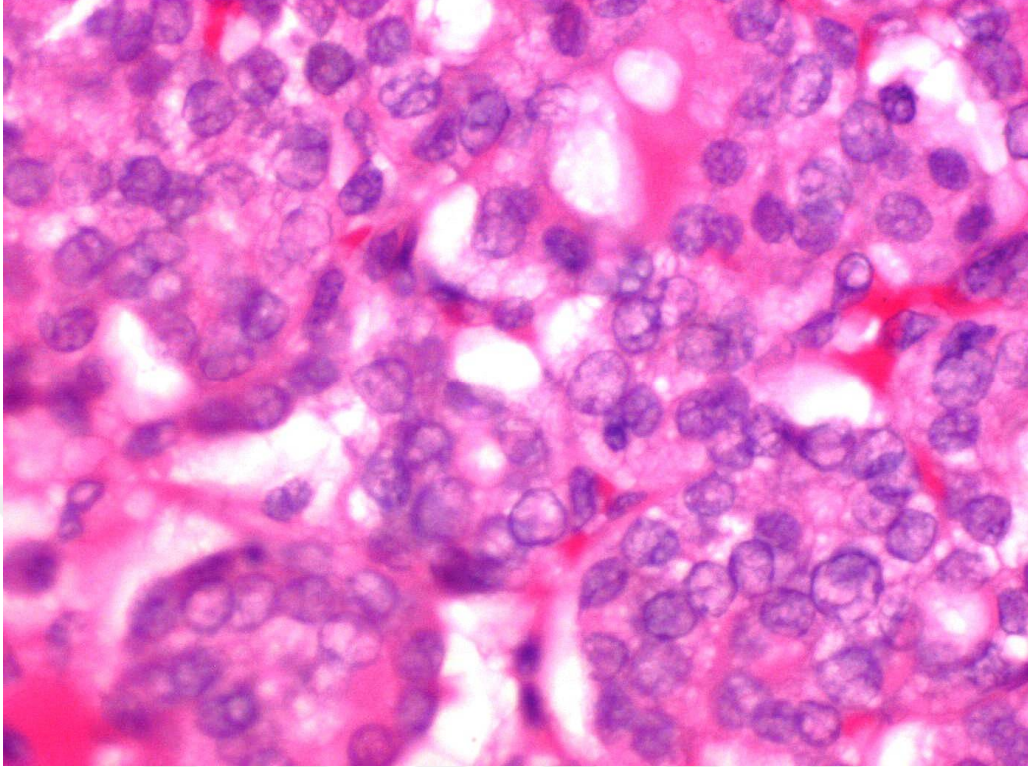
4.2.9.NIFTP Nükleus Skorlaması

Çalışmamızda bir başka değerlendirmemiz ise Grup 1 (NIFTP) deki olgularımızda nükleus skorlaması idi. (Skorlama yapılırken Nikiforov ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı “Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors”çalışma göz önüne alındı). NIFTP grubunun nüve skorlaması ve immün boyanmalar karşılaştırıldığında sadece p53 boyamada nüve skoru artıkça p53 boyanmasının azaldığı tespit edildi (Ters korelasyon mevcuttur, $p=0,02$, $c=0,44$)(CK19 yüzde: $p=0,969$, yoğunluk: $p=0,270$, Gal-3 yüzde: $p=0,442$, yoğunluk: $p=0,583$, HBME-1 yüzde: $p=0,069$, yoğunluk: $p=0,316$, CD56: yüzde $p=0,804$, yoğunluk: $p=0,730$, CD44: yüzde: $p=0,498$, yoğunluk: $p=819$, p53 yüzde: $p=0,059$, p27: yüzde $p=0,101$, yoğunluk: $p=0,80$, Ki67: yüzde: $p=0,047$)

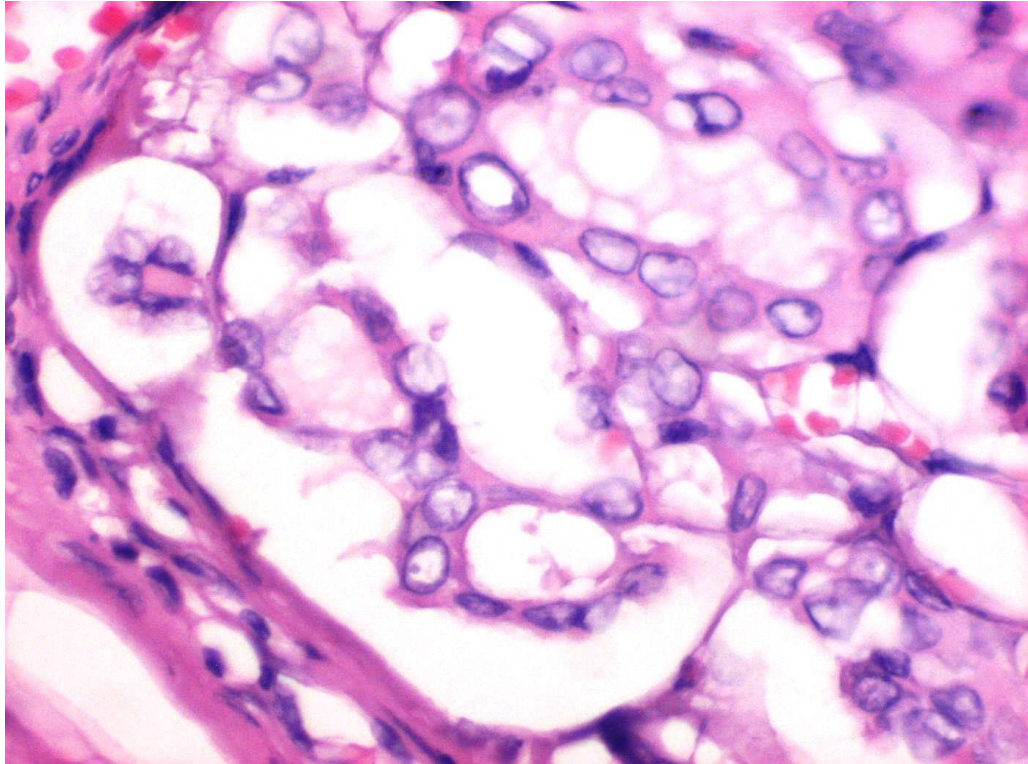
Tablo 20: NIFTP grubunda nükleer skorlama tablosu

| BİYOPI NO | NÜKLEER GENİŞLEME | ÜST ÜSTE BİNME, KALABALIKLAŞMA | PERİFERAL NÜKLEOL | ELONGASYON | İRREGÜLER KONTUR | GROOVE | PSÖDOİNKLÜZYON | CLEARİNG WITH MARGİNATION | GLASSY NÜKLEUS | TOPLAM SKOR |
|-----------|-------------------|--------------------------------|-------------------|------------|------------------|--------|----------------|---------------------------|----------------|-------------|
| 4734 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6/9 |
| 4861 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 8082 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5/9 |
| 16045 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| 6105 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 7/9 |
| 3741 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8/9 |
| 4108 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| 7349 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 8151 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 8/9 |
| 8152 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |
| 9735 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 6/9 |
| 10925 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 7/9 |
| 13288 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 8/9 |
| 11303 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 15464 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7/9 |
| 16846 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5/9 |
| 3094 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3/9 |
| 7644 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 16202 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 5/9 |
| 16147 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7/9 |
| 16479 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 16643 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7/9 |
| 18807 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7/9 |
| 16776 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7/9 |
| 15361 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 8/9 |
| 24 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9/9 |

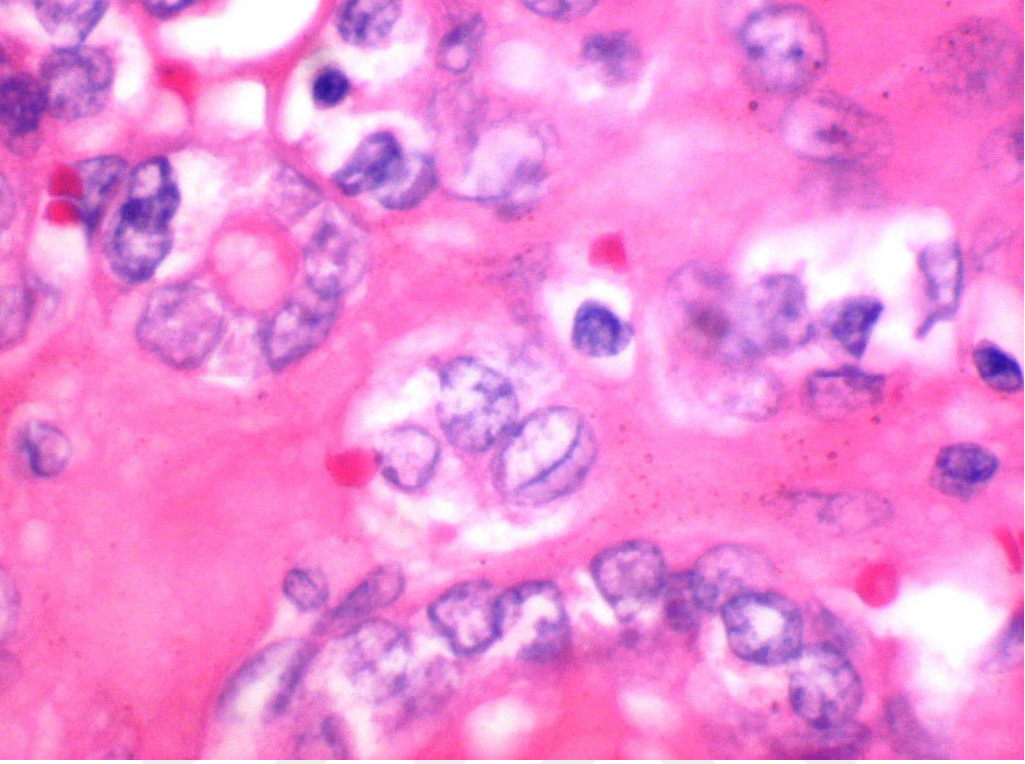
Resim 30: NIFTP nükleer skorlama-overlapping



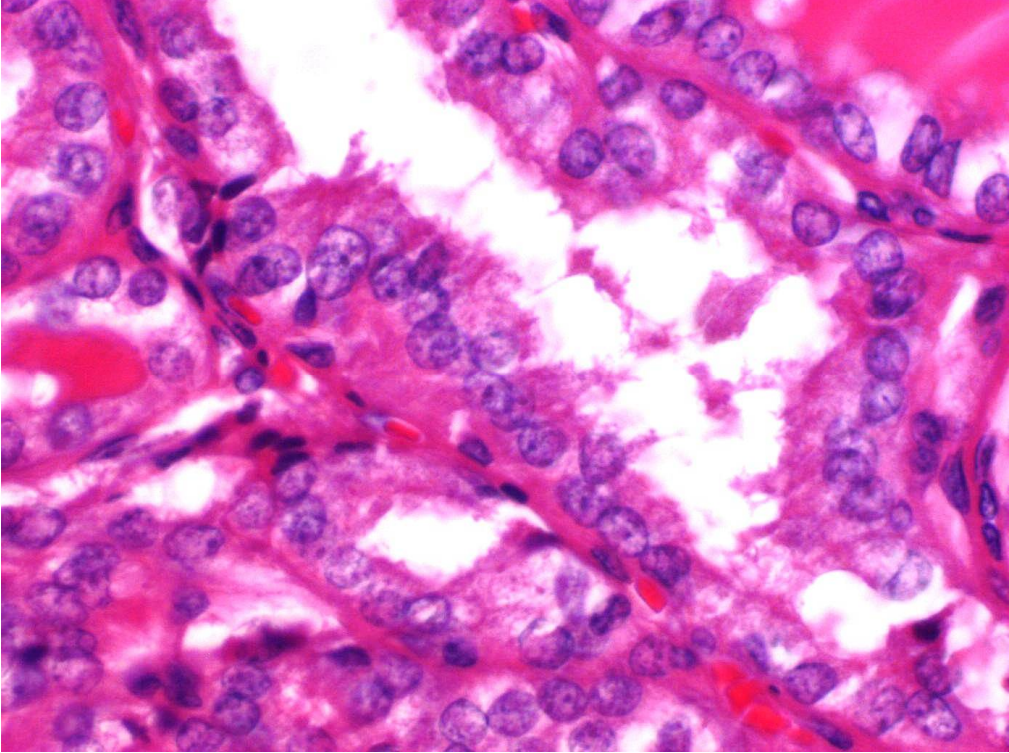
Resim 31: NIFTP nükleer skorlama-Glassy



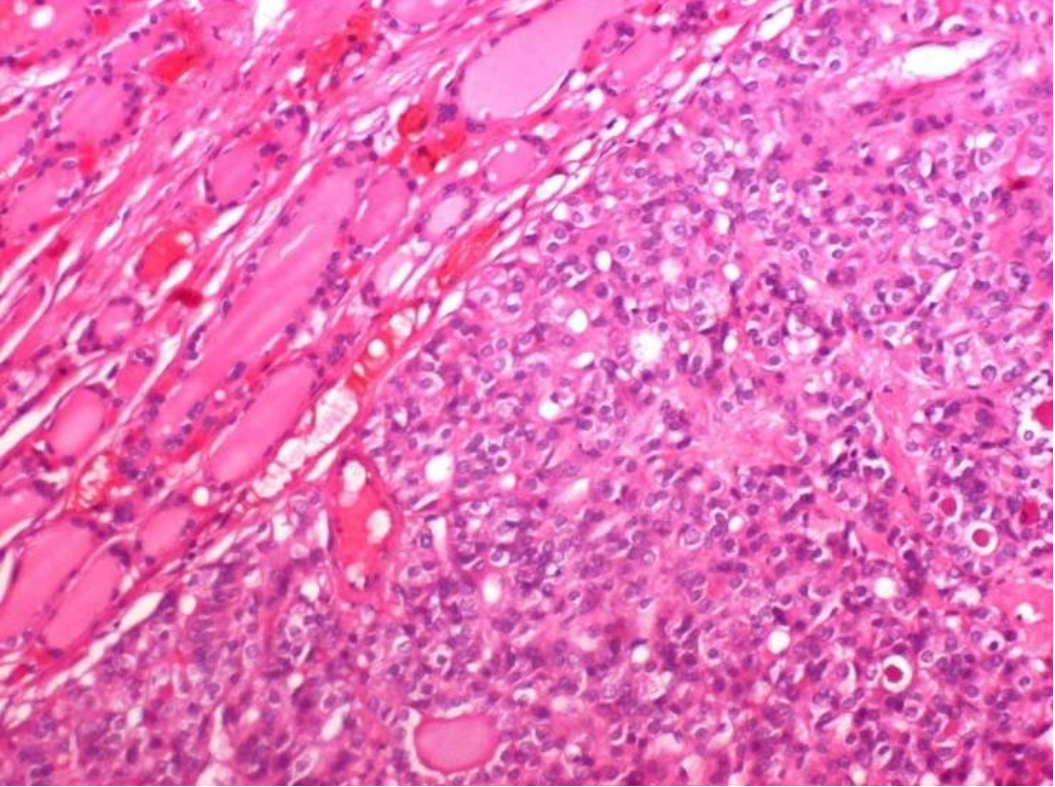
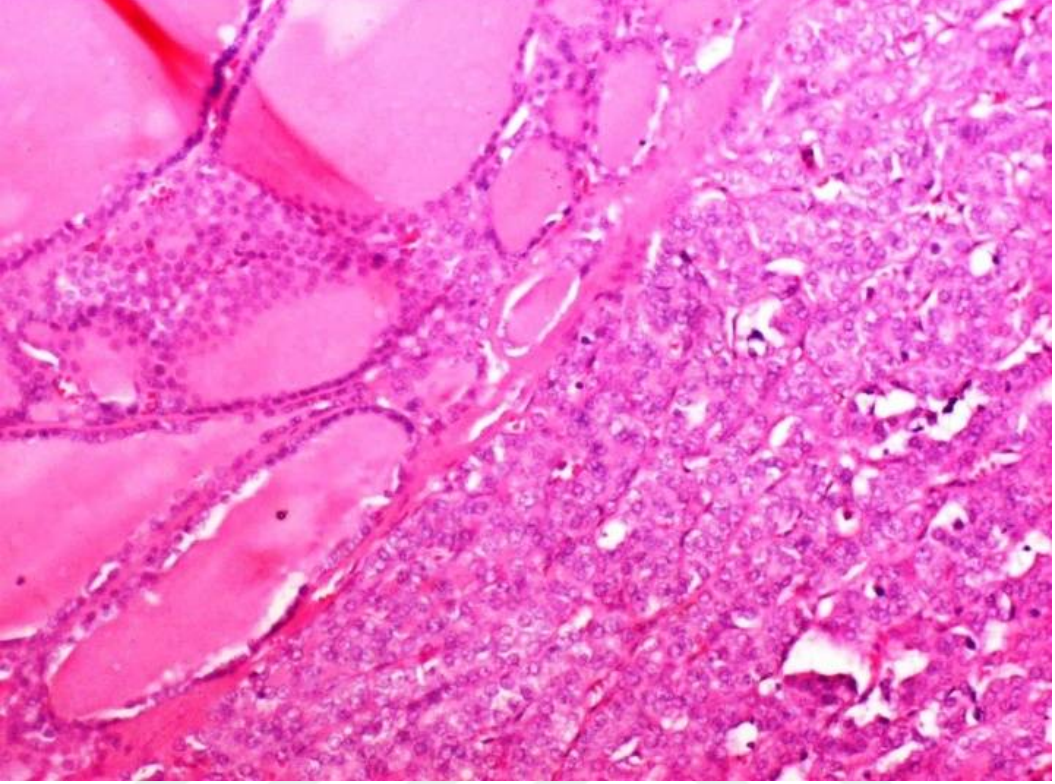
Resim 32: NIFTP nükleer skorlama-groove



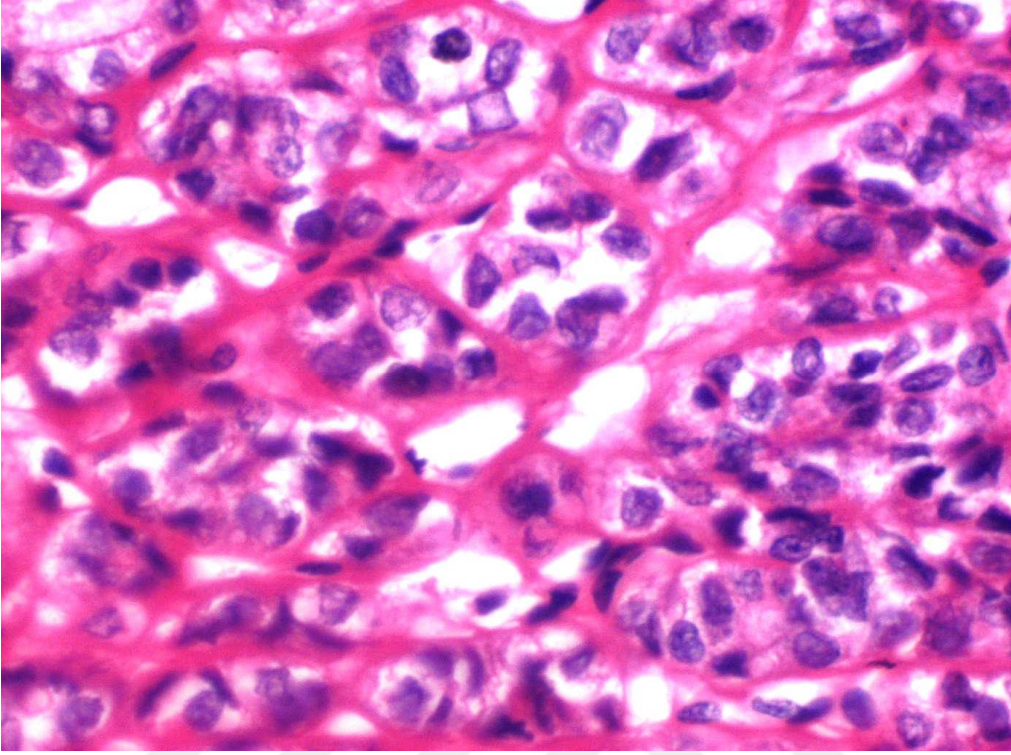
Resim 33: NIFTP nükleer skorlama-periferel nükleol



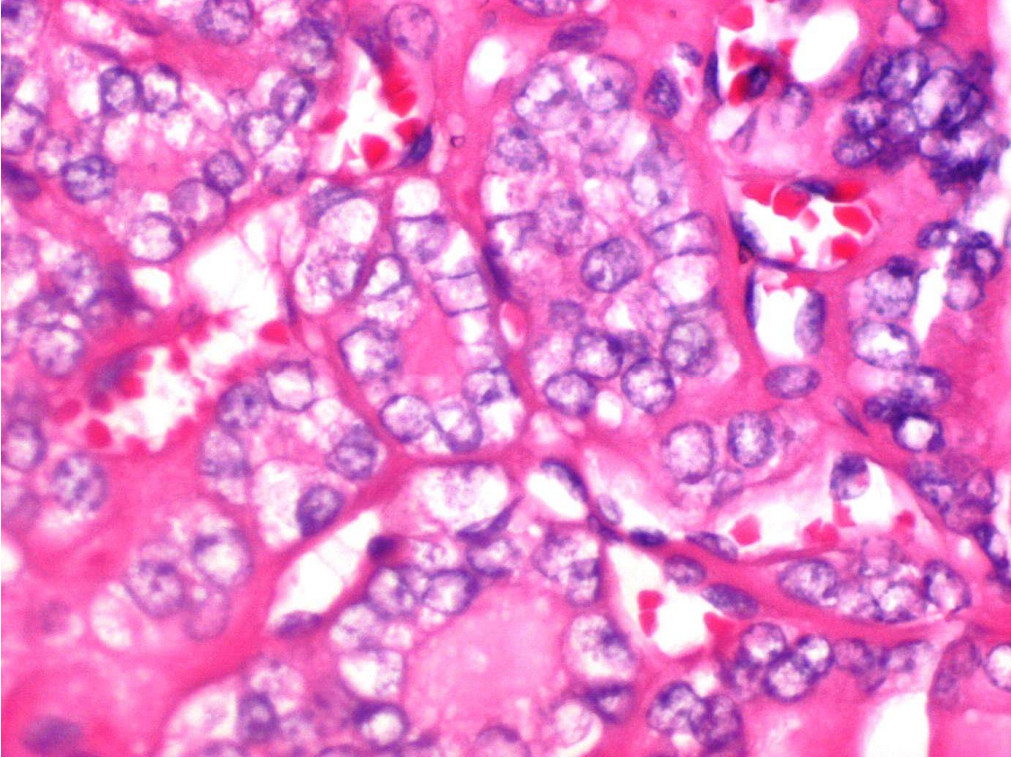
Resim 34: NIFTP nükleer skorlama- Nükleer irileşme



Resim 35: NIFTP nükleer skorlama- nükleer kontür düzensizliği



Resim 36: NIFTP nükleer skorlama-nükleer clearing



5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır ancak endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. PTK tiroidfollikül hücrelerinden köken alır. Tiroidde malign olguların %90' ından fazlasını iyidiferansiye tiroid karsinomaları (PTK %80, folliküler karsinoma %10-15) oluşturmaktadır. Boyun bölgeleri radyasyona maruz kalmış hastalarda en sıkgörülen malignitedir. 20-50 yaş arasında daha sık görülür. 40 yaş altında ve kadınlarda erkeklere oranla iki-dört kat daha sıktır. 50 yaş üzerinde bu oran azalır. Kadınlarda daha sık olmasına rağmen, mortalite erkeklerde daha fazladır. 10 yıllık yaşam % 90-95'tir (De Ellis ve Williams, 2004). Yaş dağılımları açısından çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumluydu.

Yaşam süresi arttıkça kanserlerde de artış görülmektedir. Sıklığı en çok artan kanserler ise yavaş seyirli olmalarından dolayı tiroid kanserleridir. Tiroid kanserleri içerisinde Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomlarında (EFVPTC) da oldukça belirgin artış söz konusudur. EFVPTC nin 2 alt tipi olan invaziv ve noninvaziv formları incelendiğinde ise noninvaziv olan grubun yaşam ömrü daha uzun ancak tanı kriterlerinin oldukça subjektif olduğu dikkati çekmektedir. Bu gruplar arasında yapılan geniş çaplı çalışmalarda yeni bir antite olan ve çok düşük riskli bir grup olan Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) ortaya çıkmıştır. NIFTP tam bir karsinom değil kanser öncülü gibi kabul edilmektedir ve sadece rezeksiyonun yeterli olduğu söylenmektedir. NIFTP tanısı alan hastaların tedavi ve takip olanakları oldukça başarılı olup net ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Ancak NIFTP tanısı bazen oldukça zor olabilir ve EFVPTK ile histopatolojik olarak karışabilir. NIFTP olduğu halde tam tanımlanamamış hastalarda ise aşırı tanı ve aşırı tedavi kaçınılmazdır. Tam tersine kesin NIFTP tanısı alan hastalarda bu lezyon kanser öncülü gibi kabul edildiğinden gereksiz kanser tanısından uzaklaşmış olacak, medikal masraflar ve hasta üzerindeki psikolojik yük de azalacaktır (Nikiforov ve ark 2016, Thompson ve ark 2016).

Yıllık olarak dünya genelinde 45.000 hastada görülen enkapsülenoninvaziv FVPTC formunun 30 yıldır karsinom olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma, radyoaktif iyot tedavisi olmadan tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalarda bile, noninvaziv tümörlerde rekürrensi hemen hemen hiç göstermemiştir. Yeni terminoloji, klinisyenlerin agresif terapiyi önlemelerine olanak tanıyan karsinom etiketini ortadan kaldırmaktadır (Tallini ve ark 2016).

Tüm tiroid lezyonlarında tarama amaçlı İİAB'leri kullanılıp Bethesta sistemine göre klinik davranış yönlendirilirken, kesin tanı ancak tiroidektomi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olabilmektedir. Tiroid nodüllerinin davranışını belirlemede, lezyonlara kesin tanı vermede en etkin yöntem Hematoksilin&Eozin (HE) incelemesidir. PTK'ine özgün nükleer yapılar(nükleer grove, inklüzyon, şeffaflaşma), folliküler kanserlerde de damar ve kapsülinvazyonu baskın özellik olarak görülür (De Ellis ve Williams, 2004). Ancak bu gibi özelliklerin tanı koymada bazen yetersiz kalması araştırmacıları yeni tanı yöntemlerine yönlendirmektedir. Yeni immunohisto kimyasal boyama panelleri daha doğru bir tanıya ulaşılabilmesi için araştırılmaktadır. Çalışmamızda CK19, Galektin-3,HBME-1, CD56, CD44, P53, P27 ve Ki67 immun boyalamalarının NIFTP, invaziv FVPTK ve Enkapsüle İnvaziv FVPTK'lardaki boyanma özellikleri ve gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

CK19'un foliküler ve papiller tiroid kanserlerinde %96.8 oranında, benign tiroid hastalıklarında ise %4.5 pozitiflik gösterdiği bu sebeple malign ve benign tiroid hastalıklarını ayırmada anlamlı bir belirteç olduğu 62 olgulu bir seride gösterildi(Yang ve ark 2005).Cameron ve ark'ın yaptığı bir çalışmada foliküler paterndeki bir lezyonun CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik göstermesinin foliküler varyant papiller karsinom tanısında yardımcı olacağı, aynı şekilde CK19 negatifse papiller karsinom tanısının zor konulacağı kanısına varılmakla birlikte, foliküler paterndeki diğer lezyonlarda nadiren de olsa CK19 pozitifliği görülebildiğinden esas tanı kriteriolarak tipik nükleer özelliklerin ön planda tutulması önerildi (Cameron ve Berean 2003).

Miettinen ve ark tarafından 200 neoplastik ve nonneoplastik tiroid lezyonu üzerinde yapılan çalışmada CK19 ile tüm papiller karsinom olgularında histolojik görünümünden bağımsız olarak diffüz ve kuvvetli pozitiflik, guatr olgularında sadece fokal pozitiflik, papiller hiperplazilerde ise sporadik pozitiflik izlenmiştir. Foliküler karsinom olgularının yarısında CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik saptandığından CK19'un foliküler ve papiller karsinomları ayırmada güvenilir olmadığı sonucuna varıldı. Bu çalışmada kronik tiroidit olgularında nodüler guatrlardan daha yaygın CK19 pozitifliği belirlendi. Sonuçta CK19'un papiller karsinomlar ve Papiller hiperplazileri ayırmada yararlı olduğu kanısına varıldı (Miettinen ve ark 1997).

Çalışmamızda gruplar arasındaki CK19 ekspresyonları ve boyanma yoğunlukları karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ve Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,001$). Grup 2 ve Grup

3'te daha önceki çalışmalarla benzer sonuç elde edildi. Grup 2 en çok boyanma yüzdesi (%93) ve en çok boyanma yoğunluğu (+++) olan grup oldu, bu grupta boyanma göstermeyen vaka olmadı. Grup 3 de en çok %50 oranında (+++) boyanma görüldü, boyanma göstermeyen vaka olmadı. Grup 1 de diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha az oranda (%30) ekspresyon saptanırken %3 vakada hiç boyanma izlenmedi. Grup 1 (NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılamadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

Gal-3 ekspresyonu tiroide oldukça sık olarak araştırılmıştır. Gal-3'ün değerlendirilmesinde membranöz ve/veya sitoplazmik boyanmalar Gal-3 ekspresyonunun değerlendirilmesinde pozitiflik belirteci olarak kullanılmaktadır. Gal-3'ün malign tiroitlerin hemen tamamında sitoplazmada eksprese olduğu bilinmektedir (Bartolazzi ve ark 2001). PTK, klasik formda %82- %100 oranında Gal-3 pozitifitesi saptanırken FV-PTK' da Gal-3 pozitifitesi %52- %94.1 aralığında gözlenmektedir (Scognamiglio ve ark 2006).

Gal-3'ün tümör gelişiminde ve yayılımındaki, dolayısıyla tümörün prognozundaki etkisiyle ilgili olan çalışmalar da mevcuttur. 202 olgu içeren bir çalışmada Gal-3 pozitifliğinin klasik PTK açısından mükemmel bir belirteç olduğu belirtildi. Ancak Gal-3'ün sık karşılaşılmayan Papiller karsinom varyantları göz önüne alındığında yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden dikkatli kullanılması gerektiği bildirildi. Aynı çalışmada Gal-3 pozitifliğinin lokal ya da metastatik yayılımı ön göremeyeceğini sonucuna varıldı (Cvejic ve ark 2005).

Viacava ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tiroid adenomlarında hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiogenezi immünohisto kimyasal ve genetik bulgularla karşılaştırıldı, malignite belirteci olarak Gal-3'ü kullanıldı. Bu çalışmada Gal-3 adenomlarda negatif bulundu.

77 olgu içeren bir diğer çalışmada Gal-3'ün tiroide maligniteyi belirlemede duyarlı bir belirteç olduğu fakat Hürthle hücre proliferasyonlarında ve minimal invaziv foliküler karsinom olgularında tanısal problem yaratabileceği belirtildi (Oestreicher-Kedem ve ark 2004). Gal-3 ile ilgili çalışmaların çoğundan çıkan sonuçlar birbiriyle çelişmekte, genel kanı olarak Gal-3'ün tanı koymada tek başına kullanılmaması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda gruplar arasındaki Gal-3 ekspresyonları ve boyanma yoğunlukları karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiğinde Grup 1 ile Grup2 arasında boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Grup 2 ve Grup 3'te daha önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi. Grup 2 ve Grup 3'te daha önceki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edildi. Grup 2 ve Grup 3 vakalarının hepsinde boyanma izlenirken Grup 1 de %80 vakada ekspresyon görüldü. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılmadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

HBME-1 tiroid folikül epitel hücresi kaynaklı tümörlerde, maligniteye işaret eden bir belirteç olarak ön plana çıkar fakat papiller yönde diferansiyasyona özgü değildir. Mase ve arkadaşları tarafından folliküler adenom, folliküler karsinom, papiller karsinom, meduller ve anaplastik karsinomlarda HBME-1 ekspresyonunu incelendi. Folliküler karsinom ve papiller karsinomlarda pozitif boyandığı, meduller ve anaplastik karsinomlarda negatif boyandığı saptandı (Mase ve ark 2003). Casey ve arkadaşlarının, tanı koymada güçlük çekilen papiller karsinomlarla papiller hiperplazileri birbirinden ayırmak için yaptıkları çalışmada; Gal-3, CK19 ve HBME-1 immun markırları kullanıldı. Papiller karsinomlarda üçlü panelin pozitif boyandığı, papiller hiperplazilerde ise; Gal-3 ve CK19' un her ikisinin de pozitif boyandığı tespit edildi. Aynı çalışma HBME-1'in, papiller karsinom ve papiller hiperplazilerin ayırmada zorluk çekilen vakalarda faydalı bir markır olduğunu ortaya koyuldu (Inoue ve ark 1993).

Cheung ve ark. HBME-1'in bir adenom veya dominant hiperplastik nodüldepozitif olmasının şüphe uyandırıcı olduğunu ayrıca vasküler ya da kapsüler invazyon gibi malignite kriterlerinin aranması gerektiğini belirttiler. Aynı yazarlar tarafından bir başka bulgu olarak benign lezyonlarda, özellikle dejenerasyon alanlarında fokal CK19 pozitifliğinin görülebileceği ve diffüz boyanmanın daha anlamlı olduğu ifade edildi (Cheung ve ark 2001). Çalışmamızda Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında HBME-1 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$, $p=0,001$).Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında da HBME-1 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,018$, $p=0,009$). Grup 2 ve Grup 3'te daha önce yapılan çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edildi. Grup 2 ve Grup 3 vakalarının hepsinde boyanma tespit edilirken Grup 1 de %30 oranında ekspresyon görüldü. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması

bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılmadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

PTK'larda CD56' nin ekspresyonunu İHK ile araştıran çalışmalarda tüm PTK olgularında CD56 ekspresyon kaybı görüldü. PTK' nin tiroidin diğer folliküler patolojilerinden ayırımında CD56'nın duyarlılık ve seçiciliğinin % 100 olduğu iddia edilmektedir. Benzer şekilde PTK olgularında İHK ve PCR yöntemi ile CD56 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada tüm olgularda CD56 ekspresyon yokluğu veya ekspresyonda azalma olduğu gözlemlendi. FA ve normal tiroid dokusunda CD56 ekspresyonu izlendi. FK'da bir çalışmada CD56 ekspresyonunun korunduğu görüldü(El Demellawy ve ark 2008, Scarpino ve ark 2007).

Başka bir çalışmada PTK ve diğer folliküler tiroid lezyonları ve neoplazmlarında CD56 çalışıldı ve tüm PTK'larında CD56 negatif izlendi. Folliküler lezyon ve tümörlerde pozitiflik saptandı (Park ve ark 2008). Scarpino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid papiller karsinom vakalarında; CD56 ekspresyonunun lenfanjiogenezi etkilediği ve tümör invazyonunu azalttığını gösterildi ve bu durumun tümör hücreleri tarafından yapılan VEGF-D'yi baskılayarak gerçekleştirmekte olduğu ileri sürüldü (Scapino ve ark 2007).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında CD56 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup2 arasında CD56 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,013$, $p<0,001$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,033$, $p=0,126$, $p=0,556$). Grup 2 ve Grup 3'te daha önce yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edildi. Grup 1 vakaların %85 inde, Grup 2 de %26, Grup 3 de %50 oranında ekspresyon saptandı. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılmadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

CD44; Kromozom 11'de lokalize, tip1 transmembran glikoprotein reseptörüdür (Lopez,2005). Adezyon molekülleri ailesinin önemli bir üyesidir(Nagano ve ark 2004). Ekstrasellüler glikozamino glikanlardan hyaluronan (H) için primer bağlanma bölgesini oluşturur. Hücre içi sinyalizasyon için CD44-H eşleşmesi son derece önemlidir. Bu etkileşim sayesinde hücre-hücre, hücre-matriks adezyonu gerçekleşir (Lopez,2005). CD44 tümör hücrelerinin diferansiasyon, invazyon ve metastazında anahtar role sahiptir. CD44, inflamasyon veya iyileşmesi gibi savunma mekanizmalarında, embriyonel gelişim ve

apoptozis gibi önemli biyolojik olaylarda da rol alır (Bankfalvi, 1998). Peyer plakları ve lenf nodlarının endotelinde bolca bulunur. Bu bölgelere lenfosit göçünü kolaylaştırmaya aracılık eder (Diaz, 2005).

Son yıllarda CD44 ekspresyonu ile kanserlerin metastaz ve progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için bir çok çalışma yapılmaktadır. Bankfalvi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada tiroid, böbrek ve prostat kansinomlarında aşırı CD44 ekspresyonu ile kötü prognozun ilişkili olduğu ifade edildi (Bankfalvi, 1998).

Sang-Ah ve arkadaşları tarafından tiroid papiller karsinom tanılı 80 hastada yapılan bir çalışmada immunhisto kimyasal olarak CD24, CD44, CD133 VE ALDH1 çalışıldı. CD44 mutasyonunun BRAF mutasyonu ile korele olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca CD44 ekspresyonunun agresif klinikopatolojik gidiş ile ilişkili olduğunu saptandı (Sang-Ah ve ark, 2017).

Bizim çalışmamızda gruplar arasında CD44 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından karşılaştırılma yapıldığında Grup 1 ile Grup 2 arasında CD44 boyanma yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,003$). Grup 1 ile Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,094$, $p=0,126$, $p=0,177$). Grup 1 de %60 oranında (+++), Grup 2 de %86 (+++), Grup 3 de %100(+++) ekspresyon izlenirken grupların hiçbirinde boyama görülmeyen vaka olmadı. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılmadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

Hücre döngüsünde, DNA tamir ve programlı hücre ölümünde görevli bir tümör supressör gen proteini olan P53, kanserlerin %50'sinde mutant olarak saptanmaktadır. Bu mutasyon sonucu oluşan P53 mutant proteininin nükleer akümüasyonu, mutasyonun İHK'sal olarak tespit edilmesine olanak verir. P53;Kolon, akciğer, meme, karaciğer, prostat, safra kesesi, endometrium, özofagus, lösemi gibi kanserlerin gelişimi ile ilişkili bulundu. P53 mutasyonlarının tiroidkarsinogenezindeki rolü net değildir. Bir çalışmada mutant P53 ekspresyonundaki artışın tiroidkanserinde, tümörün anaplastik transformasyonu; diferansiye tümörlerde ise insular/uzun hücreli gibi kötü prognozlu histolojik varyantların gelişimi ve tümörprogresyonu ile ilişkili olduğu öne sürüldü (Dobashi ve ark, 1993). Livia ve arkadaşları tiroid kanserlerinde P53 proteinini araştırdılar. Çalışmada bir tümör supresör gen olan P53 kaybı sonucu az diferansiye tiroid kanserlerinin geliştiği tespit edildi(Livia ve ark, 2017).

Bizim çalışmamızda gruplar P53 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,726$, $p=0,160$, $p=0,305$). Gruplar arasında benzer yoğunlukta ve yüzdede ekspresyon saptandı. Grup 1 de tüm vakaların %92 sinde (+), Grup 2 de vakaların %100'ünde (+), Grup 3 de vakaların %70'inde (+) ekspresyon saptandı. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılamadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

Baric ve arkadaşları tiroid papiller mikrokarsinomlarda P27, cyclinD1 ve Ret ekspresyonlarına baktılar.70 olgunun katıldığı çalışmada P27 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu tespit edildi. Aynı çalışma tiroid papiller mikro karsinomların davranışlarını öngörmede P27 ekspresyonunun anlamlı olduğunu saptandı (Baric ve ark, 2017).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada tiroid papiller karsinomlarında P27 kaybı araştırıldı. Çalışmaya 1652 papiller tiroid karsinomu ve 328 benign vaka dahil edildi. Sonuç olarak normal tiroid ve benign lezyonlara oranla PTK'larda ekspresyon kaybı tespit edildi. P27 ekspresyon kaybının lenf nodu metastazı ve uzak metastaz arasında korelasyon saptandı(Kim ve ark, 2017).

Bizim çalışmamızda gruplar P27 boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,975$, $p=0,825$). Tüm gruplarda vakaların hepsinde ekspresyon saptanırken Grup 1 de en çok %50 oranında (++) , Grup 2 de en çok %53 oranında (+), Grup 3 de ise en çok %60 oranında (+) ekspresyon izlendi. Grup 1(NIFTP) ile literatürde sınırlı sayıda İHK çalışması bulunması nedeniyle bulgularımız literatürle karşılaştırılamadı, yeni bilgi olarak ortaya kondu.

Hücre döngüsünde G0 fazı dışında G1, G2, S ve M fazlarında eksprese edilen bir monoklonal antikor olan Ki-67'nin; hücre proliferasyonunu ölçmede, tümörde proliferatif aktiviteyi ve agresif gidişi göstermede yararı kanıtlanmıştır. Brynes ve arkadaşlarının çalışmasında benign ve malign tiroid lezyonlarında normal tiroid dokusuna göre Ki67 proliferasyon indeksinin artmış olduğu ve malign lezyonlarda artışın benign lezyonlara göre daha fazla olduğu görüldü (Saiz ve ark, 2002).

Lihua ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya papiller tiroid karsinomu, papiller mikrokarsinom, nodüler koloidal guatr ve hashimoto tiroiditi tanılı 246 vaka dahil edildi.

Bu vakalarda CK19, Gal-3, CD56, TPO ve Ki67 ekspresyonları ve BRAF mutasyonlarına bakıldı. Sonuç olarak CK19, Gal-3, CD56, TPO ekspresyonları ve BRAF mutasyonunun tiroid hastalıklarında tanı değeri olduğu tespit edildi. Ancak Ki67 nin dikkate değer bir tanı değeri olmadığı gözlemlendi. Bizim çalışmamızda da Lihua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemesi yanısıra oldukça düşük indeksler mevcuttu ($p=0,326$).



6. SONUÇ

Çalışmamızda NIFTP, İnvaziv FVPTK ve Enkapsüle İnvaziv FVPTK larının tanısında yardımcı olabileceğini düşündüğümüz immunhisto kimyasal CK19, Gal-3, HBME-1, CD56, CD44, P53, P27, Ki67 boyamaların ekspresyon oranlarını ve yeni bir antite olan NIFTP lerin nükleer skorları ile immünhisto kimyasal boyanma paternleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Sonuç olarak;

- NIFTP ile İnvaziv FVPTK immunhisto kimyasal olarak karşılaştırıldığında CK19, Gal-3, HBME-1, CD56,CD44 boyamalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$).NIFTP grubunda Ck19, gal-3, HBME-1 ve CD44 boyanma yoğunluk ve yüzdeleri daha düşük iken CD56 ile pozitif boyanmaya eğilim gözlemlendi.

- NIFTP ve Enkapsüle İnvaziv FVPTK immunhisto kimyasal olarak karşılaştırıldığında Gal-3 boyanma yoğunluğunda, HBME-1 boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$, $p=0,018$, $p=0,009$). NIFTP grubu daha az boyanma yoğunluk ve yüzdelerine sahipti.

- İnvaziv FVPTK ve Enkapsüle İnvaziv FVPTK immunhisto kimyasal olarak karşılaştırıldığında CK19 boyanma yoğunluğunda farklılık saptandı. ($p=0,012$). invaziv grup daha fazla oranda kuvvetli boyanma özelliğine sahipti.

- Gruplar arası cinsiyet ve yaş karşılaştırmasında Grup1 (NIFTP) de erkek oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi diğer gruplara oranla bir miktar fazla bulundu (Grup 1:%30,8, Grup 2: %6, Grup 3:%20)

- NIFTP grubunun nüve skorlaması ve immün boyanması karşılaştırıldığında sadece p53 boyamada nüve skoru artıçça p53 boyanmasının azaldığı tespit edildi(Ters korelasyon mevcuttur, $p=0,02$, $c=0,44$). Dolayısıyla NIFTP nin sadece P53 boyamada İnvaziv FVPTK ve Enkapsüle İnvaziv FVPTK'larından farklı nüve skorlamasına ve farklı immunhisto kimyasal boyanma paneline sahip olduğu tespit edildi.

- NIFTP grubunda; CK19 ekspresyonları malign gruba göre daha düşük oran ve yoğunluklara sahip olduğu için CK19 düşük boyanma paternli enkapsüle follüküler papiller nükleer özellikli vakalarda NIFTP yüksek bir ihtimalle gözönünde bulundurulmalıdır. Gal-3, HBME-1 gibi PTK belirteci olarak kullanılan boyalarda hem pozitiflik hem negatifler görülebilmektedir. Her pozitif vakanın kesin olarak PTK olmayıp NIFTP de olabileceği unutulmamalıdır. CD56 ile hem pozitiflik hemde negatiflikler bulunduğundan, nükleer skoru yüksek follüküler paternli enkapsüle lezyonlarda follüküler

adenom tanısı vermeden önce NIFTP tanısı göz önünde bulundurularak dikkatli bir nükleer skorlama yapılmalıdır. CD44,P53, Ki67, P27 ile NIFTP ve malign gruplar arasında tanımlamaya yardımcı olabilecek anlamlı sonuçlar elde edilmedi.

- Tiroid folliküler lezyonlarının tanısı patolojinin zor alanlarından birisidir, histopatolojik ve sitolojik özelliklere ne kadar dikkat edilse de günümüzde kesin tanıya varabilmek için yardımcı araçlara ihtiyaç duyulmaktadır. İmmunohisto kimya; bu konuda kullanılan, en hızlı sonuç veren ve en fazla öneme sahip yöntemlerden birisidir. Çalışmamızın sonucun daha lihazırda günlük rutinde kullanılan bazı immün belirteçlerin tanımlamalarda yardımcı olabileceği görülmektedir. Olguları genetik verilerinin de eklendiği daha geniş çaplı ileriki çalışmalar ile daha net veriler elde edilmesi mümkün olabilecektir.

