

GİRİŞ

Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında güçlük yaşanması cerrahi patolojide sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Özellikle foliküler morfolojideki lezyonlarda nodüler guatr, adenomatöz nodül, foliküler adenom, foliküler karsinom ve foliküler varyant papiller karsinom ayırıcı tanısının yapılması zaman zaman oldukça güç olabilmektedir. Verilecek tanının hastanın tedavi sürecini ve prognozunu önemli ölçüde etkileyecek olması, bu ayırıcı tanı problemini daha da kritik hale getirmektedir. Bu nedenle tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında katkı sağlayabilecek immünohistokimyasal belirteç arayışına gidilmiştir. Son yıllarda bu amaçla en çok araştırılan belirteçler sitokeratin 19, HBME-1 ve galektin-3'tür. Bu üç belirtecin ayırıcı tanıdaki katkıları tartışmalı olsa da, genel olarak malign olgularda, özellikle de papiller karsinomlarda daha sık pozitif boyanma gösterdikleri, bununla birlikte tanının mutlak belirleyicisi olmaktan çok destekleyicisi oldukları görüşü hakimdir.

Çalışmamızda nükleer özellikleri ve/veya papiller morfolojisi nedeniyle papiller karsinom için şüphe uyandıran ancak papiller karsinom tanısı için yeterli özelliklere sahip olmayan, foliküler morfolojiye sahip olup kapsüler invazyon açısından şüphe yaratan ve kategorik olarak 'malign potansiyeli belli olmayan tümör' tanısı almış olan olgularda CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün tanıya katkısı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

NODÜLER HİPERPLAZİ (NODÜLER GUATR)

En sık görülen tiroid hastalığıdır. Genel olarak populasyonun %2-4'ünde klinik olarak belirlenebilen bir kitle vardır ve otopsi serilerinde bu oran, genellikle multipl nodül olmak üzere %10'a çıkmaktadır. Mikroskobik nodül saptama oranı ise otopsi serilerinde %40-50 oranındadır. Endemik guatr su ve topraktaki düşük iyot düzeyleri nedeniyle ortaya çıkarken daha sık görülen form olan sporadik nodüler guatrın patogenezi bilinmemektedir. Bazı olgular da ise Hashimoto ya da lenfositik tiroiditlerle ilişki ortaya konmaktadır (3,52).

Nodüler guatrı olan hastalar klinik olarak genellikle ötiroiddir. Bazen anatomik yapıları bozacak ya da trakeal obstrüksiyona neden olacak kadar büyük multinodüler tiroidlerle karşılaşılabilir. Ayrıca tek, sert kıvamlı, dominant nodül gibi maligniteyi ekarte etmenin klinik olarak imkansız hale geldiği nodüller izlenebilir (52).

Nodüler guatr olgularında tiroid bezinin makroskopik incelemesinde, asimetrik olarak büyüme ve şekil bozukluğu izlenir. Tiroid kapsülü gergin ancak intaktır ve yüzeyi nodülasyonlar nedeniyle düzensiz görülür. Kesit yüzünde çok sayıda nodül vardır. Bu nodüllerin bir kısmı parsiyel ya da tam bir kapsülle çevrelenmiştir. Kistik dejenerasyon, kanama ve kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler görülebilir (52).

Nodüller basık bir epitelle döşeli büyük foliküllerden, ileri derecede selüler ve hiperplastik bir görünüme ya da tamamen Hürthle hücre transformasyonuna kadar değişik bir histolojik

spektruma sahip olabilirler. Bazı olgularda kistik bir folikül içine uzanan papiller yapılar izlenir ve bu görünüm papiller tiroid karsinomu ile karıştırılabilir (3,52). Tedavi edilmemiş otoimmün hipertiroidi, tiroid metabolizmasının konjenital bozuklukları ve nodüler guatrli tiroidlerde hiperfonksiyone odakların bulunması durumunda kapsülle çevrenmemiş papiller hiperplazi odakları ortaya çıkar. Diffüz papiller hiperplazi, papiller karsinomdan foliküler yapının korunması, lezyonun diffüz karakterli olması ve nükleusların normal görünümde olması ile ayırt edilir (3).

Morfolojik olarak nodüler guatr olgularında folikül rüptürüne bağlı ortaya çıkan ve kolloide karşı gelişen granümatöz reaksiyon, eski ve yeni kanama alanları, kaba fibrozis, kalsifikasyon, osseöz metaplazi ve stromada kronik inflamatuvar hücrelerin varlığı sıklıkla izlenir. Nodüler hiperplazi olgusunda ileri derecede atipik nükleusların görülmesi daha önceki radyoaktif madde maruziyeti ile ilişkili olabilirken, nodüllerin arasında bulunan atipik nükleuslar dishormonogenetik guatrın özelliğidir (3).

Nodüler hiperplazideki dominant nodül ile gerçek bir adenomun ayırıcı tanısında bir takım kriterler kullanılır. Adenomlar genellikle soliterdir, etrafları tamamen bir kapsülle çevrenmiştir, çevre tiroid parankimine göre daha küçük folikül yapıları içerirler ve çevre dokuda bası belirtisi oluştururlar. Nodüler hiperplazide ise nodüller hemen her zaman multipl olur, etrafındaki kapsül tam değildir, folikül büyüklükleri değişken olup bazı foliküller etraftaki normal tiroid dokusunda izlenen foliküllere göre daha büyüktür ve nodül çevre dokuyu basılamaz. Ancak bazı olgularda nodülün gerçek bir adenom mu yoksa nodüler hiperplazi mi olduğunun ayırımını yapmak bu kriterlerle imkansız olabilir (52).

Nodüler guatrların ‘sekonder proliferasyon odakları’ denilen ve histolojik olarak folikül epitel hücrelerinin solid ya da mikrofoliküler toplulukları olan alanların episodik replikasyonu ile geliştiği öne sürülmektedir. Bu alanların immünohistokimyasal olarak p21 proto-onkogen ürünü ile pozitif boyandığı gösterilmiştir ve yüksek bir MIB-1 proliferasyon indeksine sahiptirler (52).

Tiroid nodülleri ile ilgili yapılan klonalite çalışmalarında ilk bulgular nodüler hiperplazilerin poliklonal, adenomların ise monoklonal oldukları sonucunu vermiştir ancak gerçekte durum daha karışıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar nodüler hiperplazilerdeki pek çok nodülden biri olan dominant nodüllerin monoklonal, bazı foliküler adenomların da poliklonal olabileceğini ortaya koymuştur (52).

Nodüler hiperplazilerin artmış karsinom riski ile birlikte olduğuna dair geçerli bir kanıt bulunmamaktadır (52). Buna karşın multinodüler guatrlı olgularda indeks nodülün malignite riskinin soliter nodül gibi değerlendirilmesi gerektiğini ileri süren yayınlar bulunmaktadır (24).

TİROİD BEZİNİN TÜMÖRLERİ

Tiroid kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve tahmini yıllık insidansı tüm dünyada 122000 yeni vaka şeklindedir. Benign tiroid tümörleri sık görülür. Kanserler ise nadir olmalarına rağmen endokrin sistemin en sık görülen maligniteleridir. Epitelyal tümörler içinde folikül epitel hücresi kökenli olanlar, C hücresi kökenli olanlara göre çok daha fazla görülürler. Foliküler hücre kökenli karsinomların çoğu 10 yıllık yaşam şanslarının %90'ları geçtiği iyi gidişli tümörleri oluşturmaktadır (23).

Pek çok çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 2 ila 4 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Ancak çocuk ve ileri yaştaki hastalarda bu cinsiyet ayrımı daha az belirgindir (23).

İyodun yeterli olduğu alanlarda erişkinlerin yaklaşık %4-7'sinde soliter soğuk tiroid nodülleri ortaya çıkar. İyot eksikliği olan bölgelerde bu oran %50'lere kadar yükselir. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenirler (13).

Tiroid bezi tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo I: WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Tiroid Tümörleri Sınıflaması

<i>Tiroid karsinomları</i>
Papiller karsinom
Foliküler karsinom
Az diferansiye karsinom
Andiferansiye (anaplastik) karsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom
Müsinöz karsinom
Medüller karsinom
Mikst medüller ve foliküler karsinom
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli karsinom
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom
<i>Tiroid adenomu ve ilişkili lezyonlar</i>
Foliküler adenom
Hyalinize trabeküler tümör
<i>Diğer tiroid tümörleri</i>
Teratom
Primer lenfoma ve plazmositom
Ektopik timoma
Anjiosarkoma
Düz kas tümörleri
Periferik sinir kılıfı tümörleri
Paraganglioma
Soliter fibröz tümör
Foliküler dendritik hücreli tümör
Langerhans hücreli histiositoz
Sekonder tümörler

FOLİKÜLER ADENOM

Foliküler adenom tanım olarak tiroidin folikül hücresi diferansiyasyonu gösteren benign, enkapsüle bir tümördür ve genellikle nodülün tamamında uniform bir paterne sahiptir (3,13,52).

Hiperplastik nodüller ve adenomları birbirinden ayırmaya yarayan kriterler çok kesin olmadığından, foliküler adenomların gerçek epidemiyolojisini belirlemek zordur. Nodülleri adenomlardan ayırmak için klonaliteye dayanan biyolojik bir temel oluşturulmaya çalışılmıştır ancak multinodüler guatr olgularının yaklaşık %60'ında monoklonalite gösterilmiştir (13).

Foliküler adenomların etiyolojisinde radyasyon, iyot eksikliği, dishormonogenezis ve Cowden sendromu gibi genetik bozukluklar da tanımlanmıştır (13).

Klinik olarak foliküler adenomlar palpasyonla fark edilen kitleler olarak ortaya çıkarlar. Nadiren adenom içine spontan kanama nedeniyle akut ağrı ve büyüme görülebilir (13).

Foliküler adenomlar sıklıkla ultrason ile soliter solid bir nodül şeklinde tanınırlar. Radyoaktif iyot taramalarında foliküler adenomların fonksiyonları azalmıştır (13).

Makroskopik olarak foliküler adenomlar soliter, yuvarlak ya da oval, ince bir kapsülle çevrelenmiş nodüller şeklindedir. Kesit yüzlerinde gri-beyaz, sarımsı kahverengi ya da kahverengi, et kıvamında bir tümör izlenir. Kistik dejenerasyon ve kanama gibi sekonder değişiklikler izlenebilir. Foliküler adenomlar genellikle 1–3 cm çapında olmakla birlikte çok

daha büyük tümörlere de rastlanır. Nadiren foliküler adenomlar multinodüler guatr zemininde ortaya çıkarlar ve bu durumda diğer nodüllerden ince fibröz kapsülle çevrelenmiş olmaları ve etsi kıvrımları ile ayrılırlar (13,52).

Histopatolojik olarak foliküler adenomlar değişken kalınlıktaki fibröz bir kapsülle çevrelenmişlerdir. Tanım olarak kapsüler veya vasküler invazyon bulunmaz. Çevrelerindeki tiroid dokusundan yapısal paternleri ve sitolojik özellikleri ile de ayrılırlar. Tümörün çok çeşitli yapısal özellikleri vardır ve en sık olarak foliküler ya da trabeküler patern izlenir. Tümör hücreleri küboidal, kolumnar ya da poligonaldır ve uniform, koyu renkli, yuvarlak nükleuslar içerirler. Nadiren hiperkromatik ve büyük nükleuslar da izlenebilir. Fiksasyon tümörün santral kısmında daha geç olduğundan nükleuslar büyük ve soluk görünebilir ancak papiller bir karsinom tanısı koymak için yeterli kriterleri sağlamazlar. Mitoz nadirdir. Mitozun sık görülmesi bir malignite kriteri olmamakla birlikte çok sık görüldüğü durumlarda materyalin karsinomun ekarte edilmesi açısından daha dikkatle incelenmesi gerekmektedir (52). Stroma sıklıkla çok az miktardadır ve ışık mikroskopisinde kolaylıkla görülmeyen ince bir kapiller ağı sahiptir. Subkapsüler alanlarda fokal miksoid dejenerasyon izlenebilir. Stromal ödem, fibrozis, hyalinizasyon, kanama, kalsifikasyon, kıkırdak metaplazisi, kist oluşumu ve enfarkt gibi değişiklikler görülebilir (13,52). Bu değişiklikler özellikle daha büyük çaplı tümörlerde daha sıktır (52). Bazen adenomların kapsüllerindeki damarlar belirgin fokal kalınlaşmalar gösterirler, bunlara ‘muskuler yastık’ adı verilir (52).

İmmünohistokimyasal olarak foliküler adenomlar sitokeratinler, tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif, sitokeratin 19 (CK 19), kalsitonin ve nöroendokrin belirteçlerle negatiftirler (13).

Foliküler adenomların yaklaşık %45'inde klonal sitogenetik aberasyonlar mevcuttur. Tek başına ya da diğer trizomilerle birlikte trizomi 7 en sık görülen aberasyonlardır. Bir adenoma hızlı büyüme avantajını kazandıran moleküler değişiklikler ise bilinmezliklerini büyük ölçüde korumaktadır. Foliküler adenomlar ve multinodüler guatrlerde RAS geni mutasyonları saptanmıştır ancak bu mutasyona toksik adenomlarda rastlanmaz. Onkositik varyant foliküler adenomda ise sayısal kromozom değişiklikleri ön plandadır. Mitokondrial DNA'da somatik mutasyonlar ve sekans varyantları ise benign ve malign onkositik tümörlerde sıklıkla (13).

Foliküler adenomda ayırıcı tanı

Foliküler adenomlarla adenomatoid nodüller (selüler kolloid nodüller) arasındaki ayırıcı tanı Meissner tarafından tanımlanmış olan aşağıdaki kriterler kullanılır (3):

- Foliküler adenomlar genellikle soliterdir
- Foliküler adenomlar ince ve mikroskobik olarak komplet fibröz bir kapsülle çevrelenmiştir
- Foliküler adenomlardaki yapısal ve sitolojik özellikler çevredeki normal tiroid dokusundan farklıdır
- Çevre tiroid dokusu basılanmıştır (3,11,13,52).

Zemindeki tiroid dokusunda hiperplastik değişiklikler ve nodüller eşlik ediyorsa, lezyona foliküler adenom yerine nodüler guatr ismi verilmesi gerektiğini belirten araştırmacılar vardır (64). Foliküler adenom ile foliküler karsinom arasındaki tek ayırıcı kriter ise vasküler ve kapsüler invazyondur. Bu nedenle şüpheli bir tümörün örnekleme şeklinin uygun olarak yapılması çok önemlidir. Foliküler karsinomlarda fibröz kapsül genellikle foliküler adenomlara göre daha kalındır (13,52).

Belirgin fibrovasküler septa varlığı, solid büyüme paterni veya iğsi hücrelerin varlığı gibi olağan dışı histolojik özellikler gösteren foliküler adenomlarda medüller karsinom ekarte edilmelidir (13).

Foliküler adenomun histolojik varyantları

Foliküler adenomun pek çok farklı histolojik varyantları tanımlanmıştır:

1. **Onkositik (Hürthle hücreli) foliküler adenom:** Foliküler adenomun onkositik varyantı, makroskopik olarak kendine özgü maun-kahverengi bir renge sahiptir ve santral skar oluşumu ile karakterizedir. Bu tümörlerin önemli bir özelliği ince iğne aspirasyonundan sonra ya da spontan olarak enfarkt oluşumuna yatkın olmalarıdır. Tümör hücrelerinin geniş, eozinofilik ve granüler sitoplazmaları ve belirgin nükleol bulunduran açık, büyük nükleusları vardır. Nükleuslar bazen hiperkromatik de olabilirler. Diğer foliküler adenomlar gibi onkositik varyant foliküler adenomlar da foliküler, solid ya da trabeküler bir patern gösterebilirler. Kolloid yoğun olduğundan bazen psammom cisimlerini taklit edebilir. Fokal papiller yapılar izlenebilir (13,52).
2. **Papiller hiperplazi gösteren foliküler adenom:** Bu alt tip foliküler adenomun papiller varyantı olarak da bilinir. Genellikle kapsüllü ve kistiktir. Geniş ya da dallanan ince papillalardan ve foliküllerden oluşur. Folikülleri döşeyen hücreler bazalde yerleşmiş uniform, yuvarlak ve hiperkromatik nükleuslara sahiptirler. Papiller karsinomun nükleer özellikleri bu tümörde bulunmaz. Bu tümör daha sık olarak çocuk ve adolesanlarda görülür ve multipl olabilir (13,52).
3. **Fetal adenom:** Tümörün santralinde ödemli bir stroma içinde mikrofoliküler ve trabeküler bir patern vardır. Tümörlerin %50'den fazlasının anöploid oldukları bilinmektedir (13).

4. **Taşlı yüzük hücreli foliküler adenom:** Nükleusu hücrenin periferine iten sitoplazmik vakuollerin bulunduğu taşlı yüzük hücreleri bulunur. Vakuoller tiroglobulin ve bazen de mukoid maddelerle pozitif boyanma gösterir. Ultrastrüktürel olarak vakuoller mikrovilluslarla döşeli intraselüler lümenleri temsil etmektedirler (13).
5. **Müsinöz foliküler adenom:** Genellikle mikrokistik, retiküler veya multikistik bir paternde ekstraselüler müsin depolanması izlenir. Tümörün bazı alanlarında tipik bir foliküler adenom morfolojisi sıklıkla bulunur ve bazen taşlı yüzük hücreleri de tabloya eşlik edebilir (13).
6. **Lipoadenoma:** Tipik bir foliküler adenomun içinde dağılmış olarak matür adipositler izlenir (13,52).
7. **Şeffaf hücreli foliküler adenom:** Mitokondrilerin balonlaşması, sitoplazmada lipid ya da glikojen birikmesi ya da intraselüler tiroglobulin depolanması gibi nedenlerle tümör hücrelerinin sitoplazmaları şeffaflaşır. Metastatik renal hücreli karsinom ayrıca tanıya girer ve immünohistokimyasal olarak tiroglobulin ve TTF-1 ile tiroid kökeninin doğrulanması gerekir (13).
8. **Toksik (hiperfonksiyone) adenom:** Otonom tiroksin üretimi nedeniyle hipertiroidi semptomları eşlik eder. Histolojik olarak foliküller uzun hücrelerle döşelidir ve tıpkı Graves hastalığında olduğu gibi lümene doğru uzanan papiller yapılar görülür. Radyoaktif iyot çalışmalarında tümör sıcak bir nodül olarak izlenir (13,52).
9. **Atipik adenom:** Vasküler veya kapsüler invazyon olmaksızın artmış selülerite, nükleer atipi veya iğsi hücrelerin bulunması gibi olağan dışı histolojik paternlerin bulunduğu durumlar için kullanılmaktadır. Histolojik olarak rahatsız edici bir görünüme sahip olmalarına rağmen benign gidiş göstermeleri nedeniyle atipik adenom tanısının kullanılması önerilmemektedir (13,52).

10. Bizar nükleuslu foliküler adenom: Tipik bir foliküler adenomda izole ya da küçük gruplar halinde, büyük hiperkromatik nükleuslu, ileri derecede büyük hücrelerin görülmesidir (13,52).

HYALİNİZE TRABEKÜLER TÜMÖR

Hyalinize trabeküler tümör foliküler hücre kökenli, trabeküler büyüme paterni gösteren ve belirgin intratrabeküler hyalinizasyon ile karakterli nadir görülen bir tümördür. Dördüncü ve yedinci dekadlar arasında ortaya çıkar ve ortalama görülme yaşı 47'dir (10).

Hyalinize trabeküler tümörün etiyolojisi bilinmemektedir. Nükleer özellikleri ve RET/PTC gen rearanjmanlarının bulunması nedeniyle papiller tiroid karsinomu ile ilgili olduğu düşünülmekle birlikte kronik lenfositik tiroidit zemininde olguların gelişmesi, multinodüler guatr zemininde gelişebilmesi ve bazı olgularda önceki radyasyon öyküsünün bulunması nedeniyle kesin bir yorum yapılamamaktadır (10).

Ultrasonografi ve sintigrafide solid ve soğuk nodüller olarak görülen tek bir kitle olarak ortaya çıkar (10).

Makroskopik olarak genellikle tek, solid, kapsüllü ya da iyi sınırlı ve 2.5 cm'yi aşmayan nodüller şeklindedir. Kesit yüzü sarı renkli, homojen, ince lobulasyonlar bulunduran bir tümördür (10).

Hyalinize trabeküler adenom iyi sınırlı, ince bir kapsülle çevrilmiş olabilen, solid, epitelyal bir neoplazidir. Bu tümörde orta-büyük boyuttaki hücreler, trabeküler veya alveoler bir dizilim

paterni gösterirler. Hücre sitoplazmaları ince granüler, asidofilik, amfofilik ya da şeffaftır. Hücreler şekil olarak yuvarlak veya fuziformdur. Nükleuslar belirgin çentiklenmeler, psödoinklüzionlar ve küçük nükleoller ile karakterlidir. Seyrek de olsa mitoz görülebilir. Psammom cisimleri izlenebilir. İnce fibrovasküler bir stroma mevcuttur. PAS pozitif intratrabeküler hyalin materyal bulunur. Stromadaki bu PAS pozitif hyalen materyal Amiloid ile karıştırılabilir ancak amiloid negatiftir. Kolloid ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz. Histopatolojik incelemede tiroid tümörlerinin sık görülen bir özelliği olan perivasküler stromal hyalinizasyon ile hyalinize trabeküler tümörde görülen trabeküler hyalinizasyonun ayırt edilmesi gerekir (3,10). Tümörün histolojik görünümü ilk bakışta paragangliomayı andırmaktadır ancak köken olarak foliküler epitelden gelişmektedir (3). Hyalinize trabeküler tümörün kendine özgü bir özelliği de paranükleer yerleşimli, refraktil özellikte, yuvarlak, soluk sarı renkteki sitoplazmik inklüzionlardır ve bunlara '*sitoplazmik sarı cisimler*' denir (52).

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif, kalsitonin ile negatiftirler. Tümörlerin önemli bir kısmında görülen bir özellik, MIB-1 ile hücre membranının boyanmasıdır. Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler ve sitokeratin 19 ile çelişkili sonuçlar alınmıştır. Pek çok tümörde galektin-3 pozitifdir (10). Tip IV kollajen ile tümör hücrelerinin etrafındaki yoğun bazal membran materyalinin depolanması gösterilebilir (52).

Hyalinize trabeküler tümörün ayrı bir antite mi yoksa farklı tiroid lezyonlarında görülen bir patern mi olduğu konusunda ciddi tartışmalar mevcuttur. Daha önce de belirtildiği gibi, nükleer morfolojinin papiller tiroid karsinomuna yakın benzerliği, bazı çalışmalarda immünohistokimyasal olarak papiller karsinoma benzer sitokeratinlerin ekspresyonunun

gösterilmiş olması, bazı hyalinize trabeküler tümörlerde tipik papiller karsinom odaklarının görülmesi, hyalinize trabeküler tümöre benzer paterni olan papiller karsinomların bazılarında lenf nodu metastazının bulunması ve RET/PTC mutasyonlarının papiller karsinomlara eş ya da daha yüksek oranlarda görülmesi gibi nedenlerle bu tümörün papiller karsinomların bir alt tipi olabileceği belirtilmektedir (52).

Hyalinize trabeküler tümörlerin büyük bir çoğunluğu benign tümörler gibi davranır ve bu şekilde tedavi edilmelidir. Literatürde lenf nodu metastazı yapmış birkaç tümör bildirilmiştir ancak bu olguların tanıları tartışmalıdır. Bütün bu gözlemlerin ve hyalinize trabeküler tümörün papiller tiroid karsinomu ile olan genetik yakınlığının sonucunda bu tümörün isimlendirilmesinde hyalinize trabeküler adenom değil, hyalinize trabeküler tümör tercih edilmektedir (10).

FOLİKÜLER KARSİNOM

Foliküler karsinom foliküler hücre diferansiyasyonu gösteren ancak papiller karsinomun tanısallık nükleer özelliklerini göstermeyen malign epitelyal tümördür (61).

Foliküler karsinom klinik olarak tanınabilen tiroid malignitelerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sıktır ve en sık olarak beşinci dekada ortaya çıkar. Foliküler karsinom çocuklarda papiller karsinoma göre daha ender görülür (61).

Foliküler karsinomların etiyolojisinde iyot eksikliği ve radyasyon bulunmaktadır (61).

Klinik olarak foliküler karsinomlar en sık asemptomatik tiroid içi kitle lezyonları olarak ortaya çıkarlar. Genellikle fark edildikleri anda papiller karsinomdan daha büyük çaptadırlar. Sintigrafik olarak soğuk nodüller şeklinde görülürler. Tanı anında hastaların %20'sinin uzak metastazları vardır ve en çok tutulan organlar akciğer ve kemiktir (61).

Onkositik foliküler karsinomlar da benzer bir klinik tablo oluştururlar. Ancak, bu tümörler konvansiyonel foliküler karsinoma göre daha yüksek oranlarda ipsilateral lenf nodu metastazı yaparlar, boyunda rekürrens yapma riskleri ve lokal invazyon nedeniyle ölüme yol açma riskleri daha yüksektir. Onkositik foliküler karsinomların kümülatif metastaz riski konvansiyonel karsinomlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir (61).

Foliküler karsinomlar makroskopik olarak kapsüllü, yuvarlak ya da ovoid ve genellikle 1 cm'nin üzerinde bir çapa sahip tümörlerdir. Kesit yüzleri şişkindir, renkleri gri-beyazdan kahverengiye kadar değişir. Minimal invaziv tümörler makroskopik olarak adenomlardan ayırt edilemezler ancak karsinomların kapsülleri adenomlara göre daha kalın ve daha düzensiz

olma eğilimindedir. Geniş invazyon gösteren foliküler karsinomlarda kapsül bütünlüğünün bozulduğu açıkça görülebilir. Nadiren de olsa yaygın vasküler invazyon tiroid venlerine ve hatta süperior vena kavaya kadar tümör permeasyonuna neden olabilir (61).

Klasik olarak foliküler karsinomlar invazyon durumları açısından ikiye ayrılırlar: *minimal invaziv ve geniş invaziv*. Minimal invaziv foliküler karsinomlarda sınırlı kapsüller ya da vasküler invazyon mevcuttur. Geniş invaziv foliküler karsinomda ise çevre tiroid dokusu veya damarlar içinde yaygın invazyon bulunur (61).

Kapsüler invazyon daha önceki aspirasyon yeri ile ilişkisiz bir odakta tümör kapsülüne tümör penetrasyonu olarak tanımlanır (61). Kapsüler invazyondan emin olabilmek için, kapsülün tümör tarafından tam kalınlığı boyunca geçilmiş olması gerekir. Genellikle tümör kapsülün dar bir odağında invazyon yaptıktan sonra çevredeki tiroid dokusunun içine mantar şeklinde büyür. Sonuç olarak tanjansiyel bir kesitte kapsül invazyonu görülmeden, intakt bir kapsül ve kapsül dışında bir tümör adası ile karşılaşmak olasıdır. Bu gibi durumlarda derin kesitlerle kapsülün rüptüre olduğu alanın gösterilmesi gerekir (52). Bir diğer nokta daha önceki ince iğne aspirasyonunun yapıldığı alanın kapsüler invazyon olarak değerlendirilmemesi gerektiğidir. Eğer şüpheli alan fissür benzeri bir özellikteyse, eksi kanama alanları içeriyorsa ve stromasında belirgin reaktif değişiklikler varsa kapsülün eski aspirasyon yerinden delinmiş olduğundan kuşkulandırılmalıdır (52). Bazı durumlarda kapsül mekanik olarak yırtılır ve kapsüler invazyon izlenimi verir. Böyle bir artefakt durumunda tümör kapsülünün tamamı intakt iken, kapsülün bir kenarda keskin bir düzensizlik gösterdiği görülür (53).

Vasküler invazyon ise endotelle çevrili ya da trombus ile ilişkili olarak intravasküler alanda tümör hücrelerinin bulunması olarak tanımlanır (61). Vasküler invazyonun tanımlanabilmesi için tutulmuş olan damarlar tümör kapsülüne ait ya da tümör kapsülünün dışında ve venöz kalibrede damarlar olmalıdır (52,61). Duvara tutunmuş ve lümene protrude olmuş bir ya da daha çok tümör hücre grubunun bulunması gerekir (52). Vasküler invazyon odakları tümör hücrelerinin subendotelyal depozisyonundan, kapsül içinde kalmış tümör hücre gruplarının etrafındaki retraksiyon artefaktlarından ve vasküler boşluklar içerisine gerçek olmayan tümör ekimlerinden ayrılmalıdır. Bu şekilde meydana gelen artefaktlarda damar içindeki tümör hücrelerinin düzensiz bir görünümü vardır, tümör hücreleri damar duvarına tutunmaz ve boşlukta yüzerler ve üzerlerini bir endotel tabakası kaplamaz. İntravasküler endotel proliferasyonunun olduğu odaklarda ise hücrelerin görünümü tipik olarak iğsidir ve bu hücreler immünohistokimyasal olarak CD34 ve CD31 gibi vasküler belirteçlerle pozitif boyanma gösterirler (53,61).

Tümörün agresif bir seyir izleme olasılığı vasküler invazyonun yaygınlığı ile doğru orantılıdır. Minimal kapsüler invazyon gösteren tümörlerin rekürrens ve metastaz riskleri son derece düşüktür. Minimal vasküler invazyon gösteren tümörlerde ise rekürrens ve metastaz riski düşük olmasına karşın, minimal kapsüler invazyon gösteren tümörlere göre biraz daha yüksektir. Öte yandan, yaygın vasküler invazyon gösteren tümörlerde önemli bir metastaz riski bulunur (61). Bu nedenle Rosai ve ark. foliküler karsinomları invazyonun miktarı açısından değerlendirirken patoloğun şu kriterlere dikkat etmesi gerektiğini belirtmektedirler:

1. İnvazyon olup olmadığının aranması gereken enkapsüle tümörler ve bir kapsülün var olup olmadığının aranması gereken geniş invaziv tümörler
2. İnvaziv olup sadece kapsüler ya da sadece vasküler invazyon gösteren tümörler

3. Vasküler invazyon gösteren tümörlerde invaze edilmiş damar sayısı

Ve bu kriterlere göre foliküler karsinomlar için alternatif bir sınıflama önermektedirler (52):

Foliküler karsinom

Enkapsüle

Sadece kapsüler invazyon gösteren

Sınırlı (4'ten az sayıda damarda)vasküler invazyon gösteren

Yaygın (4 veya daha fazla damarda)vasküler invazyon gösteren

Geniş invaziv

Çoğu sınıflamada fokal kapsüler ya da vasküler invazyon gösteren tümörler için minimal invaziv foliküler karsinom terminolojisi kullanılır. Ancak bazı sınıflamalarda bu terim yalnızca kapsüler invazyon gösteren tümörler için kullanılmakta, vasküler invazyonu olan tümörler için '***gros olarak enkapsüle anjioinvaziv foliküler karsinom***' terimi tercih edilmektedir (61). Minimal invaziv foliküler karsinomlarda vasküler ya da kapsüler invazyondan hangisinin varlığı ile karsinom tanısının koyulduğu raporda belirtilmeli, bu kriterlerden yalnız biri mevcutsa, diğerinin yokluğu da not edilmelidir (61,64).

İmmünohistokimyasal olarak foliküler karsinomlar tiroglobulin, TTF-1 ve düşük molekül ağırlıklı keratinler ile pozitifdir. Bazı foliküler karsinomlarda sitokeratin 19, galektin-3, HBME-1 ve CD 15 ile de fokal pozitiflik bildirilmiştir. Foliküler karsinomlar genellikle normal tiroid dokusu, benign foliküler lezyonlar ve foliküler varyant papiller karsinomlar gibi E-kadherin ve beta-katenin ile membranöz boyanma gösterirler. Bazı geniş invaziv foliküler karsinomlarda E-kadherin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Genel olarak foliküler karsinomların bcl-2 pozitif, TP53 negatif bir fenotipi vardır. Siklin D1 düzeyleri düşük, p27 düzeyleri yüksek, proliferasyon hızları yavaştır (61).

Foliküler karsinomların %25-50'sinde PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) geninde rearanjmanlar bulunmuştur. Ayrıca %20-50 olguda da RAS geninde mutasyonlar saptanmıştır (3,61).

Histopatolojik Varyantlar:

1. **Onkositik varyant:** Onkositik foliküler karsinomlar folikül hücre kökenli, %75'inden fazlası onkositik hücrelerden oluşan malign neoplazilerdir. Bu tümörün diğer adları *oksifil* veya *Hürthle hücreli karsinom*dur. Tüm tiroid malignitelerinin %3-4'ünü oluşturur. Klasik foliküler karsinomların aksine %30 oranında nodal metastaz yapar. Tıpkı onkositik varyant foliküler adenomlar gibi bu tümörlerde de ince iğne aspirasyonundan sonra enfarkta gitme eğilimi vardır. Nükleuslar genellikle hiperkromatik ve pleomorfiktir; sıklıkla belirgin eozinofilik nükleol bulundurlar. Eğer kolloid bulunursa bazofilik ve kenarlarından kalsifiye olma eğilimindedir ve bu nedenle psammom cisimlerine benzeyen bir görünüm yaratabilirler. Tümör hücreleri, sitoplazmaları koyu eozinofilik ve granüler olmakla birlikte bazen şeffaf hücre değişikliği de gösterebilir. Onkositik karsinom tanısı tıpkı konvansiyonel foliküler karsinom gibi vasküler veya kapsüler invazyonun görülmesi ile verilir. Onkositik karsinomlar tiroglobulin, TTF-1 ve keratin 7 pozitif, keratin 20 negatiftirler. Onkositik karsinomların ince iğne aspirasyonları onkositik adenomlardan ayırt edilemez. (3,61).
2. **Şeffaf hücreli varyant:** Foliküler karsinomlar glikojen, müsin, lipid ve genişlemiş mitokondrilerle dolu şeffaf hücreler içerebilirler. Taşlı yüzük hücreleri de foliküler karsinomların major ya da minör komponentini oluşturabilir (61).

Prognoz:

Papiller karsinomların aksine foliküler karsinomlar sıklıkla soliter, büyük çaplı ve klinik olarak semptomatiklerdir (52). Ki-67 indeksi ile saptanan tümör poliferasyon hızı bakımından foliküler adenomlar ve foliküler karsinomlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (31). Minimal invaziv foliküler karsinomlarda uzun dönem mortalite %3-5 gibi çok düşük oranlardadır. Geniş invazyon gösteren tümörlerde ise uzun dönem mortalite yaklaşık %50'dir ve metastatik hastalık riski minimal invaziv tümörlerle karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (61). Foliküler karsinomların metastazları genellikle hematojen yolla olmaktadır ve en sık uzak metastazlar akciğer ve kemiklere olur. Bazı metastazlar primer tümörle karşılaştırıldıklarında çok daha iyi diferansiye görünebilirler ve hatta normal tiroid dokusuna bile benzeyebilirler. Yine de foliküler karsinom metastazlarının çoğu daha az diferansiye bir tümör özelliği taşır ve tiroglobulin ve TTF-1 gibi belirteçlerle tiroid kökeninin ispat edilmesi gerekir (52). Kötü prognostik faktörler hasta yaşının 45'ten büyük olması, onkositik tümör tipi, ekstratiroidal yayılım, tümör çapının 4 cm'yi geçmesi ve uzak metastazların varlığıdır (3,52,61).

PAPİLLER KARSİNOM

Tiroidin papiller karsinomu foliküler diferansiyasyon gösteren ve karakteristik nükleer özellikleri olan malign epitelyal bir tümördür (35).

Papiller karsinom en sık 20–50 yaşlarında görülür ve kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sıktır. Çocuklarda en sık görülen tiroid malignitesidir. 45 yaşından daha genç hastalarda toplam sağ kalım %90 gibi çok yüksek bir orandadır (35).

Papiller tiroid karsinomunun etiyolojisinde radyasyon en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır ve olguların %5-10'unda boyuna radyasyon maruziyeti öyküsü vardır (35,52). Radyasyon maruziyetinden sonra tümör gelişimi için geçen latent süre yaklaşık olarak 20 yıldır (3).

Klinik olarak papiller tiroid karsinomu radyoaktif iyot taramalarında soğuk nodül ve/veya servikal lenfadenopati olarak ortaya çıkar (35).

Papiller karsinomların öncüsü olan ve adenom olarak adlandırılabilen bir lezyon bulunmamaktadır çünkü papiller karsinom olmayan ve papiller yapılanma gösteren lezyonlar hiperplastik özelliktedir (63).

Makroskopik olarak papiller tiroid karsinomları genellikle gri-beyaz renkte sert kitlelerdir. Sınırları sıklıkla düzensizdir ve etraf tiroid dokusunu infiltre ettiği makroskopik incelemede görülebilir. Bazı tümörlerde distrofik kalsifikasyon görülebilir. Bazen tümör tama yakın kistik dejenerasyon gösterebilir. Tümör çapı birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar

değişebilir ve tümör birden fazla odakta görülebilir. Bazen papiller yapılar çıplak gözle bile görülebilir (35,52).

Papiller karsinomun en önemli özelliklerinden biri lenfatik invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğilimidir. Tümör intraglandüler lenfatik metastazlar da yapabilme özelliğindedir ve bu nedenden dolayı gerçek çok odaklılığı belirlemek zordur (35).

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 membrana doğru itilmişlerdir. Nükleer konturlar, çentikler ve psödoinklüzyonlarla düzensizleşmiştir. Nükleer psödoinklüzyonlar keskin sınırlı ve eozinofilik görünümündedir (35,52). Nükleer çentiklenmeler en sık papiller karsinomda görülmekle birlikte Hashimoto tiroiditi, adenomatöz hiperplazi, diffüz hiperplazi ve foliküler adenomlarda da bulunabilir; bu nedenle papiller karsinom için tek başına tanısal değildir (3).

Eğer tümör papiller yapılanma gösteriyorsa bu kompleks olmalı ve dallanmalıdır. Papillaları kaplayan epitelin polaritesi bozulmuştur. Hücrelerin soluk ve eozinofilik bir sitoplazmaları vardır. Skuamöz metaplazi sık görülen bir bulgudur. Papiller karsinomda sıklıkla tümörün indüklediği bir dezmozoplazi vardır. Genellikle papiller paterne diğer paternler de (foliküler, solid ya da trabeküler) eşlik ederler (35).

Diğer bir bulgu psammom cisimleridir. Psammom cisimleri yuvarlak, konsentrik tabakalanma gösteren kalsifikasyonlardır ve kolloid içindeki psammom benzeri cisimlerden ayrılmalıdır (35). Psammom cisimleri tümör hücreleri ile ilişki içinde, lenfatiklerde ve tümör stromasında izlenebilir ancak neoplastik folikülün içinde yer alması olağan değildir. Ayrıca tümör içermeyen tiroid dokusunun içinde psammom cisimlerinin görülmesi, tiroid bezinin başka bir yerinde papiller karsinom odağının araştırılmasını gerektirir (3,35). Servikal lenf nodunda psammom cisimlerinin görülmesi papiller karsinom metastazı için önemli bir kanıttır (3,52).

İmmünohistokimyasal olarak papiller karsinom sitokeratinler, tiroglobulin ve TTF-1 ile pozitif boyanır. Keratin 19, HBME-1 ve galektin-3 papiller karsinomlarda yüksek oranda pozitif olmakla birlikte yararlılıkları üzerine tartışmalar sürmektedir. RET/PTC rearanjmanını gösterecek RET boyasının kullanımı da antikorların güvenilir ve duyarlı olmasına bağlıdır (35).

Papiller tiroid karsinomunun histolojik varyantları:

- 1. Foliküler varyant:** Makroskopik görünümleri enkapsüle foliküler neoplazilere benzer ve hiç gerçek bir papiller yapı bulunmaz. Tümör küçük ya da orta büyüklükteki, düzensiz şekilli folikül yapılarından oluşur. Foliküllerin içinde hipereozinofilik ve kondanse görünümde kolloid bulunabilir. Folikülleri döşeyen hücrelerin büyük şeffaf nükleusları, nükleer çentikleri ve psödoinklüzyonları vardır. İntrafoliküler dev hücreler sık olarak izlenebilir. Stromal skleroz ve psammom cisimleri ise daha nadirdir. Tümörlerin yaklaşık üçte biri kapsüllüdür. Tam olarak kapsüllü olsalar da lenf nodu ve nadiren de hematojen metastazlar ortaya çıkabilir. Prognozu olağan papiller karsinomlar ile aynıdır (34,35,52). **Diffüz veya multinodüler foliküler varyant** denilen bir papiller karsinom tipi ise daha kötü prognozlu bir tümör olarak

karşımıza çıkar (3,34,35). Bu varyantın ince iğne aspirasyonunda kohezyon göstermeyen, bazen de çok az miktarda bir folikül etrafına dizilmiş, papiller karsinomun tipik nükleer özelliklerini gösteren tümöral hücreler izlenir ve aspirasyonunda intranükleer psödoinklüzyonlar daha nadir görülür (35,52).

2. **Makrofoliküler varyant:** Papiller tiroid karsinomunun en nadir görülen formudur. Genellikle kapsüllüdür. Tümörün %50'sinden fazlasını makrofoliküller oluşturduğu için sıklıkla hiperplastik nodüller veya makrofoliküler adenomlarla karıştırılır. Folikülleri döşeyen hücrelerin büyük çoğunluğu hiperkromatiktir ve foliküller içindeki kolloid periferik vakuolizasyon gösterir. Bazı foliküller papiller karsinoma özgü büyük şeffaf nükleusları, nükleer çentik ve psödoinklüzyonları olan hücrelerle döşelidir. Lenf nodu metastazı oranları daha düşüktür fakat eğer metastaz ortaya çıkarsa metastatik tümörde de makrofoliküler yapı korunur (35).
3. **Onkositik varyant:** Onkositik papiller karsinom da makroskopik olarak diğer onkositik neoplaziler gibi maun kahverengi renktedir. Yapısal olarak papiller ya da foliküler olabilir. Papiller tümörlerde kompleks dallanan papillaları döşeyen onkositik hücreler izlenir. '**Warthin benzeri tümör**' ise onkositik hücrelere yoğun kronik inflamatuvar hücrenin eşlik ettiği ve Hashimoto tiroiditinde sık olarak ortaya çıkan bir varyanttır. Foliküler yapıdaki tümörler mikrofoliküler ya da makrofoliküler özellikte olup değişen miktarlarda kolloid içerebilirler. Genellikle iyi sınırlı ve kapsüllüdür ancak dikkatli bir inceleme ile kapsülde en azından bir miktar tümör infiltrasyonu olduğu görülür. Bazen geniş invazyon saptanır. Papiller karsinomun onkositik varyantının tanısı papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin tanınması ile konulur. Onkositik hücreler genellikle poligonal veya kolumnardır ve eozinofilik granüler bir sitoplazmaya sahiptirler(35).

4. **Şeffaf hücreli varyant:** Hem konvansiyonel papiller karsinomlar hem de foliküler varyant papiller karsinomlarda tümör, baskın olarak şeffaf hücrelerden oluşabilir. Bazen onkositik ve şeffaf hücreler karışık halde bulunur. Bazı hücrelerin sitoplazmalarının bir kısmı şeffaf bir kısmı onkositik olabilir. Nükleer özellikler konvansiyonel papiller karsinomla aynıdır. Bazı tümörlerde intra ve ekstrasitoplazmik müsin görülebilir. Bu tümörün özellikle metastazları önemli ayırıcı tanı problemlerine yol açabilir ve tiroglobulin ve TTF-1 gibi tiroide özgü belirteçlerle tiroid kökeninin doğrulanması gerekir (35).
5. **Diffüz sklerozan varyant:** Bu varyant genç hastalarda ortaya çıkar ve bir ya da her iki tiroid lobunun baskın bir kitle oluşturmaksızın diffüz olarak tutulması ile seyreder. Çoğu tümörde dilate lenfovasküler boşluklar içinde küçük papiller yapılar görülür. Yaygın skuamöz metaplazi, çok sayıda psammom cismi, yoğun lenfositik infiltrasyon ve stromal fibrozis bu tümörün diğer özellikleridir. Eğer baskın bir nodül varsa bu nodüldeki tümör genellikle konvansiyonel papiller karsinom veya şeffaf hücreli papiller karsinom özelliği taşır. Foliküler patern nadiren görülür. Tümörsüz tiroid dokusunda kronik lenfositik tiroidit bulguları ve hastalarda genellikle otoimmün tiroid hastalığının serolojik kanıtları bulunur. Diffüz sklerozan varyant papiller karsinom belirgin lenf nodu metastazları yapabildiği gibi, tanı anında %25 hastada akciğer metastazları bulunur. Multipl beyin metastazları bu tümörde ortaya çıkabilir (35,52). Yine de bu gruptaki hastalarda mortalite düşüktür (3).
6. **Uzun hücreli varyant:** Nadirdir görülen bir tiptir. Boyları enlerinin üç katını geçen hücreler tarafından oluşturulur. Hücrelerin boyları kesite göre değişeceğinden tanımlanması zordur (35). Tanı için uzun hücrelerin tümörün %50'sinden fazlasını oluşturması gerekir (3). Papiller, trabeküler ve kordon benzeri bir yapı gösterir;

foliküler yapılanma nadirdir. Tümör hücrelerinin geniş eozinofilik sitoplazmaları ve papiller karsinomun klasik özelliklerini taşıyan nükleusları vardır. Nükleer çentikler ve psödoinklüzyonlar daha sık görülür. Nekroz, mitoz ve ekstratiroidal tümör yayılımı sık görülür. Sıklıkla ileri yaşta ve erkeklerde görülür ve prognozu klasik papiller karsinoma göre daha kötüdür (35).

7. **Kolumnar hücreli varyant:** Erken sekretuar fazda endometriuma benzer şekilde supra ve subnükleer vakuoller bulunduran, psödostratifiye kolumnar hücreler tarafından oluşturulan nadir bir tiptir. Papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerini taşıyan hücreler azınlıkta, hiperkromatik nükleuslar çoğunluktadır. Papiller, foliküler, solid ve trabeküler paternler tüm tümörlerde değişen derecelerde bulunur. Foliküller tübüler glandlara benzeyebilir ve metastazlarda gastrointestinal sistem ya da akciğer kaynaklı tümörlerin ayırıcı tanısını gerektirirler. Kolumnar hücreli varyantta genellikle ileri lokal büyüme, ekstratiroidal yayılım ve klasik papiller karsinoma göre daha agresif bir klinik gidiş izlenir. Ancak bu tümörlerin çoğu kapsüllüdür ve metastaz riskleri kapsülsüz ya da kısmen kapsüllü tümörlere göre daha azdır (3,35).
8. **Solid varyant:** Tipik papiller karsinom morfolojisi gösteren nükleuslara sahip tümör hücreleri solid tabakalar oluşturur. Olguların üçte birinde vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım izlenir. Radyasyona maruz kalmış çocuk hastalarda sık görülür. Eğer solid büyüme paterni, belirgin nükleer pleomorfizm ve tümör nekrozu ile birlikteyse, ayırıcı tanıda az diferansiye karsinom da bulunmalıdır (35,52,53).
9. **Kribriform karsinom:** Bazı yazarlar tarafından farklı bir antite olarak kabul edilen kribriform karsinom, fokal papiller yapılar, kribriform yapılar, solid ve içsi alanlar ve skuamoid morullar ile karakterlidir. Tipik olarak ailevi adenomatöz polipozis koli ve Gardner sendromu olan hastalarda görülür. Sendromik olgular genellikle multifokaldır

ve hastalar genellikle genç kadınlardır. Fokal olarak şeffaf nükleuslar ve nükleer çentikler izlenir ancak çoğu nükleus hiperkromatiktir. Tiroglobulin bu tümörlerde genellikle yalnızca fokal pozitiflik gösterir (35).

10. Fasitis benzeri stroma ile karakterli papiller karsinom: Papiller karsinomun fasitis ya da fibromatozis benzeri stroma ile karakterli nadir örnekleri tanımlanmış olup, bu değişikliklerin herhangi bir kötü prognostik etkiye neden olmadığı belirtilmiştir. Bazen stromal reaksiyonun derecesi neoplastik epitelyal komponenti gölgede bırakabilir (35,52).

11. Fokal insüler komponent gösteren papiller karsinom: Papiller karsinomların az bir oranında fokal insüler, solid ya da trabeküler bir komponent bulunur. Bu komponentlerdeki hücreler de konvansiyonel papiller karsinom morfolojisindedir. Bu insüler odakların klinik önemi bilinmemektedir (35).

12. Skamöz hücreli karsinom ya da mukoepidermoid karsinom alanları içeren papiller karsinom: Skuamöz hücreli karsinom ile birlikte görülen papiller karsinom tipi uzun hücreli varyanttır. Bu kombine tümör skuamöz metaplazi gösteren papiller karsinom ile karıştırılmamalıdır çünkü klasik papiller karsinoma göre daha agresif bir seyir izler. Papiller karsinom eozinofili ya da Hashimoto tiroiditi ile ilişkisiz bir şekilde mukoepidermoid karsinom ile birlikte görülebilir (35).

13. İğsi veya dev hücreli karsinomla birlikte görülen papiller karsinom: Papiller karsinomlarda küçük odaklar şeklinde andiferansiye komponent bulunabilir. Eğer andiferansiye ya da iğsi hücreli komponent baskın ise o zaman tümörü andiferansiye karsinom olarak adlandırmak gerekir (35).

14. Kombine papiller ve medüller karsinom: Bu kombine formda papiller karsinom genellikle %25'in altındaki küçük komponenti oluşturur. Her iki komponent de

nükleer özellikleri sayesinde ayırt edilebilir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak her iki komponent TTF-1 ile pozitifken medüller komponent kalsitonin, papiller komponent tiroglobulin ile pozitifdir (35).

15. Papiller mikrokarsinomlar: Bu terim tesadüfen bulunan ve çapı 1 cm'nin altında olan papiller karsinomlar için kullanılır ve bu varyant papiller karsinomun en sık rastlanan formudur. Bazı otopsi serilerinde tiroide %30'lara varan oranlarda papiller mikrokarsinom odakları yakalanır. Küçük olduğu için makroskopik incelemede genellikle gözden kaçır. Klinik olarak aşikar olan papiller karsinom formlarının aksine, erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu bildirilmiştir. Çocuklarda daha agresif seyrederken, erişkinlerde de bazen servikal lenf nodu metastazları ile gidebilir. Genellikle tiroid kapsülüne yakın, sklerozan ve kapsülsüzdür ancak kapsüllü formları da bulunur. 1mm'den daha küçük olan tümörler genellikle foliküler paterndedir ve dezmoplastik bir yanıt oluşturmazlar ancak 2 mm ve üzerindeki daha büyük mikrokarsinomlarda belirgin dezmoplastik bir stroma bulunur. Saf papiller yapıdaki mikrokarsinomlarda çap daha büyük (5 mm ve üzeri) olma eğilimindedir. Tiroidin bu 1 cm'den daha küçük tümörleri için okült, latent ya da küçük papiller karsinom gibi tanımlar kullanılmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tümörlerin **'papiller mikrotümör'** olarak adlandırılması önerilmekte ancak bu terminolojinin 19 yaşın altındaki hastalar ve metastaz yapmış tümörlerde kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Nadiren de olsa 1 cm'nin altındaki papiller karsinomlar servikal lenf nodlarına metastaz yaparlar. Bu metastazların p27 kaybı ve siklin D1'in artması gibi, sık görülen papiller mikrokarsinomlardan daha farklı bir biyolojiye işaret eden özel bir immünohistokimyasal profili vardır (35,52).

Papiller karsinomların %95'inden fazlası iyi diferansiye olduğundan dolayı derecelendirme anlamsızdır ancak tümör nekrozu, yüksek mitotik aktivite, vasküler invazyon ve belirgin nükleer atipinin daha kötü prognozla ilişki olduğu gösterilmiştir (35).

Reseptör tirozin kinaz (RET ve TRK) genlerindeki kromozomal rearanjmanlar papiller tiroid karsinomunda en sık görülen yapısal genetik değişikliklerdir. RET genine ilişkin ve RET/PTC denilen rearanjmanlar papiller karsinomlarda %0-80 arasında değişen oranlarda izlenir. Ortalama olarak RET/PTC sporadik erişkin papiller karsinomlarının %20-30'unda görülür (35). Yakın zamanda RET/PTC ekspresyonunun hyalinize trabeküler adenom, Hasimoto tiroiditi, hiperplastik nodüller ve foliküler adenomlarda da görülebileceği belirtilmiştir. RET/PTC özellikle radyasyon öyküsü bulunan benign nodüllerde tanımlanmıştır (3). TRK genindeki kromozomal değişiklikler de papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %10'unda bulunur. RAS protoonkogeninde aktive edici nokta mutasyonlar ise papiller tiroid karsinomlarının %10'undan azında saptanmıştır. BRAF genindeki nokta mutasyonlar ise %70'lere varan oranlarda tespit edilmiştir (35).

Papiller karsinomlarda 10 yıllık yaşam şansı %90, genç hastalarda ise %98'dir. Prognozla ilişkili klinik parametreler öncelikle yaş, boyut, ekstratiroidal yayılım, cerrahinin tam olup olmaması ve uzak metastaz varlığıdır. İleri yaş, daha büyük tümör çapı ve tümörün ektraglandüler yayılımı kötü prognostik kriterlerdir. Uzun hücreli ve kolumnar hücreli alt tipler de klasik papiller karsinomlara göre daha kötü prognoza sahiptir (9,35,52,58).

MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN FOLİKÜLER TÜMÖR (follicular tumor of unknown malignant potential- FT-UMP), SINIFLANAMAYAN İYİ DİFERANSİYE KARSİNOM (well differentiated carcinoma- not otherwise specified) ve MALİGN POTANSİYELİ BİLİNMEYEN İYİ DİFERANSİYE TÜMÖR (well differentiated tumor of unknown malignant potential- WDT-UMP)

Eğer invazyona ait kanıtlar açık değilse, minimal invaziv foliküler karsinomların foliküler adenomlardan veya nodüler guatrden ayırımı çok güç olabilir. Özellikle de kapsülün invazyonu tam değilse ya da kapsül sadece iç yüzünden infiltre edilmiş ise gözlemciler arası değişkenlik çok yüksek düzeylerde olabilir (52). Bu durum için bir grup patolog şu terminolojiyi önermiştir:

- Eğer tümör aşık kapsül invazyon gösteriyorsa: ***Foliküler karsinom***
- Eğer tümör şüpheli kapsül invazyon gösteriyorsa ve papiller karsinoma benzer nükleer özellikler yoksa: ***Malign potansiyeli belli olmayan foliküler tümör (follicular tumor of unknown malignant potential-FT-UMP)***
- Eğer tümör şüpheli nükleer değişiklikler gösteriyorsa ve kapsül invazyon şüpheli ise ya da invazyon yoksa: ***Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör (Well differentiated tumor of unknown malignant potential-WDT-UMP)***
- Eğer tümör şüpheli nükleer değişiklikler gösteriyorsa ve aşık kapsül invazyonu varsa: ***Sınıflanamayan iyi diferansiye karsinom (Well differentiated carcinoma-not otherwise specified)*** (63).

Ancak bu terimler asla üzerinde yeterince çalışılmamış bir tümörün raporlanması için kullanılmamalıdır (61).

Foliküler karsinomların foliküler varyant papiller karsinomlardan ayırımı çok güç olabilir. Aşık kapsüller ya da vasküler invazyon gösteren foliküler tümörlerin küçük bir kısmında, az sayıda hücre nükleusunda papiller karsinoma ait özellikler görülebilir. Bu durumda, klinik olarak ayırım yapılması çok önemli değildir çünkü tedaviler benzerdir ve invazyonun yaygınlığına bağlıdır (61,70). Foliküler varyant papiller karsinom tanısı için önerilen kriterler ise şöyledir:

1. Yuvarlaktan ziyade oval nükleuslar
2. Nükleuslarda kalabalıklaşma ve foliküllerde polarite kaybı
3. Tüm lezyonda şeffaf ya da soluk nükleuslar veya belirgin çentikler
4. Psammom cisimlerinin varlığı.

Eğer bu 4 kriterden biri eksik ise lezyon abortif papillalar, uzun ve düzensiz şekilli nükleuslar, koyu boyanan kolloid, nadir psödoinklüzyon varlığı ve folikül lümeninde multinükleer dev hücre açısından detaylı şekilde araştırılmalıdır (12).

AZ DİFERANSİYE KARSİNOM

Az diferansiye karsinom hem morfoloji hem de prognoz bakımından diferansiye (foliküler ve papiller) ve andiferansiye karsinomların arasında yer alan ve folikül hücresi diferansiyasyonu ile ilgili olarak sınırlı ipucu veren bir folikül hücresi neoplazisidir (60). İnsüler karsinom olarak da adlandırılır (1,22). İyi diferansiye tiroid karsinomlarından daha geç bir yaş grubunda görülür (52). Karsinoid benzeri bir morfolojisi vardır (3). Makroskopik olarak genellikle 3 cm. üzerinde, büyük, gri-beyaz renkli, infiltratif bir tümördür (1,22). Mikroskopik olarak insüler, trabeküler ya da solid bir görünüm olan, nekroz ve belirgin vasküler invazyon gösteren bir paterne sahiptir (19,22). İmmünohistokimyasal olarak TTF-1 ve tiroglobulin

pozitif, kalsitonin negatiftir (3). Prognozları iyi diferansiye karsinomlar ile anaplastik karsinomlar arasındadır (5 yıllık yaşam şansı %50 civarındadır) (22). Az diferansiye komponent iyi diferansiye bir tümöre eşlik ediyorsa, az diferansiye komponentin oranı prognoz açısından önem kazanır (3).

ANAPLASTİK (ANDİFERANSİYE) KARSİNOM

Yüksek derecede malign, histolojik olarak kısmen ya da tamamen andiferansiye hücrelerden oluşmuş, immünohistokimyasal ya da ultrastrüktürel olarak epitelyal diferansiyasyon gösteren tümörlerdir (46). Yaşlılarda hızlı büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkar (52). Çoğu anaplastik karsinom olgusunda daha önce var olan diferansiye ya da az diferansiye bir karsinom alanı saptanır (18,19). Makroskopik olarak büyük, çevre dokulara infiltrate olma eğiliminde, gri-beyaz renkli tümörlerdir (18,19). Yaygın yumuşak doku invazyonu ile karakterlidir (18). Histolojik olarak epitelyal bir görünümü olan skuamoid ve sarkomatoid tipleri vardır. Sarkomatoid tip ise iğsi hücreli ve dev hücreli formlarda görülebilir. Bir alt tipi de Riedel tiroiditi ile karışabilen pausiselüler varyanttır (52). Nekroz, mitoz ve vasküler invazyon sıklıkla görülür (3). İmmünohistokimyasal olarak keratin %50-100 olguda pozitifken tiroglobulin genellikle negatiftir (18,19). Anaplastik tiroid karsinomlarının 5 yıllık yaşam şansları %0-14 arasında değişir (18).

MEDÜLLER KARSİNOM

Tiroidin C hücresi diferansiyasyonu gösteren malign tümördür. Tüm tiroid malignitelerinin %5-10'unu oluşturur. Olguların dörtte biri RET protoonkogeninde germline mutasyonların eşlik ettiği MEN (multipl endokrin neoplazi) tip 2A ve 2B zemininde görülür. Makroskopik olarak tiroidin üst veya orta 1/3'lük kısmına yerleşmiş, genellikle iyi sınırlı, beyaz-gri renkli

tümörlerdir. Histolojik olarak oldukça değişken paternlerde izlenebilir. Karakteristik özelliği tabakalar, yuvalar ya da trabeküler halinde nöroendokrin özellik gösteren hücrelerin, bazen amiloid bulundurabilen fibrovasküler bir stromada bulunmasıdır. İmmünohistokimyasal olarak kalsitonin, CEA, TTF-1'in yanında kromogranin ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirteçler de pozitifdir. Herediter olgularda non-tümöral tiroid dokusunda C hücre hiperplazisi prekürsör bir lezyon olarak bulunabilir. Hastaların %50'inde tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı bulunurken, %25'i de uzun dönem takiplerinde özellikle akciğer, kemik ve karaciğer metastazları geliştirirler. 10 yıllık yaşam şansları %70 civarındadır (3,41,52).

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Tiroidin nadir görülen ve tümüyle skuamöz hücre diferansiyasyonu gösteren malign tümördür. Yaşlılarda, klinik olarak andiferansiye karsinoma benzeyen bir tabloyla ortaya çıkar. Histolojik olarak skuamöz diferansiyasyon gösteren diğer tiroid tümörlerinden, tiroide invazyon gösteren diğer baş-boyun tümörlerinden, skuamöz metaplazi gösteren nodüler guatr, lenfositik tiroidit, timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom (CATLE) ve metastazlardan ayırt edilmelidir. Prognostik olarak andiferansiye karsinoma benzerlik gösterir (33).

MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

Epidermoid ve müsinöz komponentlerin bir kombinasyonunu gösteren malign epitelyal tümördür. Bimodal yaş dağılımı ile karakterli olan bu tümör makroskopik olarak beyaz-kahverengi renkte, iyi sınırlı ancak kapsülsüzdür. Histolojik olarak tükürük bezindeki mukoepidermoid karsinom ile aynı özellikleri gösterir. İmmünohistokimyasal olarak düşük ve

yüksek molekül ağırlıklı keratinler ve genellikle CEA ile pozitiflik gösterir. Hastaların önemli bir kısmında servikal lenf nodu metastazları ortaya çıkar. Prognozları oldukça iyidir (8).

EOZİNOFİLİ GÖSTEREN SKLEROZAN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM

Epidermoid ve glandüler diferansiyasyon gösteren ve aynı zamanda belirgin skleroz ve eozinofilik ve lenfositik hücre infiltrasyonu ile karakterli, nadir görülen, malign bir tümördür. Özellikle erişkin kadınlarda görülür. Makroskopik olarak solid, beyaz-sarı renkte, genellikle düzensiz sınırlı kitlelerdir. Tümör hücreleri eozinofiller, lenfositler ve plazma hücrelerinden zengin sklerotik bir stromada birbiriyle birleşen kordon ve yuvalar oluştururlar. Pleomorfizm hafif, nükleoller belirgindir. Epidermoid yuvaların arasında müsinöz hücreler bulunur. Zemin tiroid dokusunda hemen her zaman Hashimoto tiroiditi bulguları vardır. Ayırıcı tanıda andiferansiye ve skuamöz hücreli karsinom bulunur. Prognoz konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (14).

MÜSİNÖZ KARSİNOM

Bol miktarda ekstraselüler müsin ile çevrili neoplastik hücre topluluklarından oluşan tümördür. Sadece birkaç olgu bildirilmiştir. Histolojik olarak müsin gölcüklerinin arasında kordonlar ve topluluklar halinde malign hücreler bulunur (62).

TİMUS BENZERİ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN İĞSİ HÜCRELİ TÜMÖR

Tiroidin nadir görülen, malign, iğsi hücreler ve glandüler hücrelerin karışık olarak bulunduğu lobüler bir yapısı olan bifazik bir tümördür. Genellikle çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde görülür. Makroskopik olarak kapsüllü görünümde lobüle bir tümördür. Histolojik olarak

sarkomlardan ayrılması gereklidir. Yavaş büyüyen bir tümör olmasına rağmen %60 oranında metastaz yapar (16).

TİMUS BENZERİ DİFERANSİYASYON GÖSTEREN KARSİNOM

Tiroidin timik epitelyal tümörlere benzeyen yapıdaki tümörüdür. Çok nadir görülür ve orta yaşlı bireyleri etkiler. Et kıvamında gri-beyaz renkli bir makroskopisi vardır. Histolojik olarak timoma ve timik karsinomlara benzeyen lobüler bir yapı, skuamoid-sinsiyaal görünümde, hafifçe eozinofili gösteren tümör hücreleri içerir. Genellikle uzun dönem sağ kalımları yüksek olan bir prognozu vardır (15).

TİROİD KARSİNOMLARININ TANISINDA İMMÜNHİSTOKİMYANIN YERİ

Tiroid karsinomlarının tanısında, özellikle de foliküler epitel kaynaklı tümörler söz konusu olduğunda, altın standart hematoksilin eozin kesitlerin incelenmesidir. Ancak yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü foliküler epitel kaynaklı iyi diferansiye tümörlerin tanısı patologlar için zaman zaman önemli bir problem olabilmekte, dahası ‘malign potansiyeli bilinmeyen tümörler’ gibi tanıların prognozları ile ilgili açık bir bilgi olmadığından kliniğe net bir mesaj verilememektedir. Bu problemin giderilmesi için çeşitli immünhistokimyasal belirteçlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda sitkeratin 19 (CK19), HBME-1 ve galektin-3 ön plana çıkmıştır.

Sitokeratin 19 (CK19) 40 kDa ağırlığında en küçük sitokeratindir. Basit ve kompleks epitelde bulunur ve myofibril organizasyonunda rol oynar. Tiroid papiller karsinomunun tanısı için doğrulayıcı bir belirteç olmanın yanı sıra kolanjiyelüler karsinomların hepatoselüler karsinomlardan ayırt edilmesinde ve diğer pek çok epitelyal ve mezenkimal tümörün ayırıcı

tanısında önem kazanır. Safra duktuslarında, kıl foliküllerinde ve skuamöz epitelin bazal tabakasında pozitif olduğundan bu yapıları içeren normal dokular CK19 için kontrol olarak kullanılabilirler.

HBME-1 (Hector Battifora mezotel antikoru), mezotel hücrelerinin yüzey antijenlerine yönelik monoklonal bir antikordur. Çeşitli çalışmalarda HMBE-1'in benign lezyonlarda çok az oranda pozitif olduğu, buna karşılık papiller ve foliküler tiroid karsinomlarında kuvvetli pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir. Buna karşın HBME-1'in duyarlılığının o kadar da yüksek olmadığı ve benign lezyonlarda da pozitiflik gösterebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (36). Mezotelyal neoplazilerde, normal trakeal epitelde, akciğer, pankreas ve meme adenokarsinomlarında da pozitif boyanma göstermektedir (40).

Galektin-3 β -galaktozidaz bağlayan lektinler ailesinin bir üyesidir ve hücre büyümesi, hücre adhezyonu, hücrenin tanınması, diferansiyasyonu, tümör progresyonu ve apoptozda rol oynar (36,57). Genellikle nükleusta bulunur ancak sitoplazmada ve sitoplazmik membranda da eksprese edilir (42). Sitoplazmik galektin-3 antiapoptotik bir molekül olarak işlev görür ve sitoplazmik galektin-3'ün artmış ekspresyonu malignite ile ilişkilidir (57). Tiroid karsinomlarında, baş-boyun, kolon, karaciğer kanserlerinde ve paratiroid karsinomunda pozitif boyanma bildirilmekte olup, doku içinde endotel hücrelerini ve periferik siniri pozitif boyar (42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Olguların seçilmesi

2004-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş olan tiroidektomi materyallerinin tümü tanılarından bağımsız olarak tekrar değerlendirildi. Bu tiroidektomi materyalleri içinden tanı koymada güçlük yaratan nodüler lezyonlar seçildi. Bir tiroid nodülünde tanı için potansiyel güçlük yaratabilecek özellikler aşağıdakiler olarak belirlendi:

- Nükleuslarda şeffaflaşma, üst üste düşme, çentiklenme ve psödoinklüzion gibi papiller tiroid karsinomunu düşündüren değişikliklerin bir ya da bir kaçının fokal ya da diffüz olarak bulunmasına rağmen, papiller karsinom tanısı için yeterince şiddetli veya yaygın olmaması
- Kapsüllü foliküler bir lezyonda kapsül invazyon şüphesinin net olarak ekarte edilememesi
- Nükleer özelliklerinin yetersiz olması nedeniyle papiller karsinom tanısının kolaylıkla verilemediği ve papiller morfoloji gösteren nodüller
- Foliküler lezyon morfolojisinde olup fokal olarak papiller karsinomu düşündüren nükleer özellikleri taşıyan nodüller
- Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör ve malign potansiyeli belli olmayan foliküler tümör tanısı almış olgular

Çalışmaya katılan toplam olgu sayısı 108 idi. Yukarıda tariflenen şekilde şüpheli nükleer özellikler gösteren 68, şüpheli invazyon gösteren 14, karsinom tanısı için yeterli kriteri olmayan ancak papiller yapılanmalar gösteren 2, hem kapsül invazyonu hem de nükleer özellikler açısından şüpheli 2, hem papiller yapılanma hem de nükleer özellikleri açısından şüpheli olan 2 olgu çalışmaya dahil edildi. Bunların dışında, tanı koymada güçlük yaratmayan

20 adet papiller ve foliküler karsinom, tanı koymada güçlük oluşturan nodüllerle boyanma paternlerinin karşılaştırılması için çalışmaya alındı.

İmmünohistokimyasal boyama

Formalin ile tespit edilen dokulara ait parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlıkta kesitler polilizinli lamlara alındı. CK19, HBME-1 ve galektin-3 ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Kullanılan CK19 (Mouse monoklonal IgG), HBME-1 (Mouse monoklonal IgM) ve galektin-3 (mouse monoklonal IgG) antikorları (PBS ile 1/100 oranında dilüe edildi. Kullanılan biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidin (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklinde idi.

CK19 antikorunun pozitif kontrolü olarak normal deri, HBME-1 antikorunun pozitif kontrolü olarak mezotelyoma, galektin-3 antikorunun pozitif kontrolü olarak endotel ve periferik sinir dokusu kullanıldı.

Hazırlanan parafin doku kesitleri CK19, HBME-1 ve galektin-3 antikorları ile aşağıdaki prosedüre göre boyandı:

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 56°C'lik etüvde gece boyunca deparafinize edildi.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletildi.
3. Fiksasyon için %96'lık alkolde 15 dakika tutuldu.

4. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi.
5. Distile suda yıkandı.
6. Antijen retrieval için CK19 antikoru boyanacak kesitler pepsin enziminde 37°C'de 15 dakika, HBME-1 ve galektin-3 boyanacak kesitler ise mikrodalga fırında sitrat tampon ile 20 dakika bekletildi.
7. Kesitler distile su ile, ardından PBS ile yıkandı.
8. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 20 dakika tutuldu ve ardından kurulandı.
9. Primer antikor olan CK19 (Ab-1, Thermo Scientific), HBME-1 (DakoCytomation) ve galektin-3 (Klon 9C4, Thermo Scientific) lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatıldı ve oda sıcaklığında 1 saat bekletildi.
10. Kesitler PBS ile yıkandı.
11. Bağlayıcı (sekonder) antikor (Multi-species ultra streptavidin detection system-HRP; Zymed, Massachusetts, USA) ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.
12. PBS ile yıkandı.
13. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 20 dakika bekletildi (Zymed).
14. PBS ile yıkandı.
15. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla DAB (3,3'-diaminobenzidin; Lab-Vision, Neomarkers, USA) ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.
16. Çeşme suyu ile yıkandı.
17. Harri's hematoksilen ile zemin boyaması yapıldı.
18. Çeşme suyu ile yıkandı.

19. 2 dakika süreyle alkolde, 2 dakika süreyle ksilolde tutuldu.

20. Doku kesitleri entellan kullanılarak kapatıldı.

Boyanmanın değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde her üç antikor için de membranöz ve sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Pozitif boyanan tümör hücrelerinin tüm lezyon dokusuna oranı belirlendi. Lezyon hücrelerinin %50'sinden azında pozitiflik görülmesi halinde boyanma yaygınlığı fokal, 50'sinden fazlasında görülmesi halinde diffüz olarak tanımlandı. Boyanma şiddeti kuvvetli ve zayıf olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar frekans ve yüzde dağılımları olarak ifade edildi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Chi-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 108 olgunun %84,3'ü kadın (n=91), %15,7'si erkekti (n=17). Ortalama yaş $48,5 \pm 13,3$ idi (dağılım aralığı 13-82). Ayrıca tanı güçlüğü oluşturmayan 20 karsinom olgusu da çalışmaya dahil edildi. Olguların tanı güçlüğü yaratma nedenleri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II: Olguların tanı güçlüğü yaratma nedenleri

Tanı güçlüğü'nün nedenleri	Sıklık (%)
Diffüz nükleer şüphe	57 (52,8)
Fokal nükleer şüphe	11 (10,2)
İnvazyon şüphesi	14 (13,0)
Hem nükleer hem de invazyon şüphesi	2 (1,9)
Papiller morfoloji	2 (1,9)
Hem papiller morfoloji hem de nükleer şüphe	2 (1,9)
Şüphe taşımayan malign olgular	20 (18,5)
Toplam	108 (100)

Olguların % 85,2'si (n=92) nodüler, %14,8'i (n=16) diffüz morfolojideydi. Diffüz morfolojideki olguların %87,5'inde (n=14) tiroidin başka alanlarında nodüler lezyonlar mevcuttu. Tüm lezyonların %79,6 (n=86) oranında foliküler, %20,4 (n=22) oranında ise papiller patern izlendi.

İncelenen olguların %69,4'ü (n=75) histopatolojik olarak incelenen tiroidektomi materyallerinin dominant nodülleri idi. Olgular nihai tanılarına göre benign, malign ve malign

potansiyeli belli olmayan tümörler olarak gruplandığında, her üç gruptaki lezyonlar da en sık olarak dominant nodüllerdi.

Lezyonların %13,0'ü (n=14) Hürthle hücre transformasyonu göstermekteydi. Tanı grupları benign, malign ve malign potansiyeli belli olmayan tümörler olarak gruplandığında Hürthle hücre transformasyonu en sık olarak malign potansiyeli belli olmayan tümörlerde görülmekle birlikte (%40,0, n=2), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Olguların patoloji raporlarındaki nihai tanılarına göre dağılımı Tablo III'te verilmiştir.

Tablo III: Olguların tanılarına göre dağılımı

Olguların tanıları	Sıklık (%)
Klasik varyant papiller karsinom	15 (13,9)
Foliküler varyant papiller karsinom	16 (14,8)
Hürthle hücreli varyant papiller karsinom	2 (1,9)
Enkapsüle varyant papiller karsinom	1 (0,9)
Minimal invaziv foliküler karsinom	8 (7,4)
Geniş invazyon gösteren foliküler karsinom	5 (4,6)
FT-UMP	3 (2,8)
WDT-UMP	2 (1,9)
Foliküler adenom	6 (5,6)
Adenomatöz nodül	26 (24,1)
Nodüler guatr	15 (13,9)

Hashimoto zemininde nodüler guatr	6 (5,6)
Papiller hiperplazi	3 (2,8)
Toplam	108 (100)

Şüpheli olguların morfolojik paterni ile lezyonun tanı güçlüğü yaratma sebebi karşılaştırıldığında, 88 tanı güçlüğü yaratan olgudan 52'sinin diffüz nükleer şüphe ile karakterli foliküler lezyon olduğu (%59,1) saptanmıştır. Bu oran, tanı güçlüğü yaratan lezyonlar içinde en sık görülenin diffüz nükleer değişiklik gösteren foliküler lezyonlar olduğunu ortaya koymaktadır ($p=0.01$).

Çalışmaya katılan tüm olguların morfolojik özellikleri ile nihai tanıları karşılaştırıldığında foliküler paterndeki toplam 86 lezyon içinde arasında en sık tanının 25 adenomatöz guatr olduğu (%29,1) saptanmıştır. Papiller paterndeki toplam 22 olgunun 11'i ise (%50) klasik varyant papiller karsinom tanısı almıştır ve papiller morfolojideki lezyonlar arasında en sık verilmiş olan tanı budur.

Tanı kategorileri benign, malign ve malign potansiyeli bilinmeyen olgular olarak üç ana grupta toplandığında ve boyanma paterni pozitif ve negatif olarak değerlendirildiğinde ortaya çıkan dağılım Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV: Tümör tiplerinin immünohistokimyasal boyanma özelliklerine göre dağılımı.

	CK19		HBME-1		Galektin-3	
Tümör kategorisi	+	-	+	-	+	-
Malign	37 (78,7)	10 (21,3)	36 (76,6)	11 (23,4)	24 (51,1)	23 (48,9)
Benign	19 (33,9)	37 (66,1)	21 (37,5)	35 (62,5)	8 (14,3)	48 (87,5)
Malign potansiyeli belli olmayan	2 (40,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0)	5 (100)

Her üç belirteç için de malign tümörlerdeki pozitif boyanma oranları, benign tümörlerdeki pozitif boyanma oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p=0.01$). Malign potansiyeli belli olmayan tümörlerin CK19 ve HBME-1 boyanma oranları malign tümörlerden düşük, benign tümörlerden ise yüksektir. Galektin-3 ise benign tümörlerde belli bir pozitiflik oranına sahip olmasına karşın, malign potansiyeli belli olmayan tümörlerin tamamında negatiftir.

Olgular tanılarına göre malign, benign ve malign potansiyeli belli olmayan tümörler olarak üç ana gruba ayrıldıklarında ve immünohistokimyasal boyanma paterni diffüz pozitif, fokal pozitif ve negatif olarak gruplandığında ortaya çıkan dağılım Tablo V’te verilmiştir. (Şekil 5 ve 7)

Tablo V: Tümör tiplerine göre boyanma yaygınlığı

	CK19			HBME-1			Galektin-3		
Tümör kategorisi	D ¹ (%)	F ² (%)	N ³ (%)	D ¹ (%)	F ² (%)	N ³ (%)	D ¹ (%)	F ² (%)	N ³ (%)
Malign	26 (55,3)	11 (23,4)	10 (21,3)	31 (66,0)	5 (10,6)	11 (23,4)	14 (29,8)	10 (21,3)	23 (48,9)
Benign	5 (8,9)	14 (25,0)	37 (66,1)	12 (21,4)	9 (16,1)	35 (62,5)	2 (3,6)	6 (10,7)	48 (85,7)
Malign potansiyeli belli olmayan	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)

¹D: Diffüz pozitif boyanma²F: Fokal pozitif boyanma³N: Negatiflik

Her üç belirteç ile de diffüz pozitif boyanma, istatistiksel olarak anlamlı şekilde malign tümörlerde daha sık görülmüştür (p=0.01).

Nihai tanılara göre immünohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo VI' da verilmiştir. (Resim 1, 2, 3, 6, 8)

Tablo VI: Olguların tanılarına göre immünohistokimyasal olarak boyanma özellikleri

	CK19		HBME-1		Galektin-3	
Tanılar	+	-	+	-	+	-
Papiller karsinom	30 (88,2)	4 (11,8)	33 (97,1)	1 (2,9)	22 (64,7)	12 (35,3)
Foliküler karsinom	7 (53,8)	6 (46,2)	3 (23,1)	10 (76,9)	2 (15,4)	11 (84,6)
Foliküler adenom	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	5 (83,3)
Diğer benign	17 (34,0)	33 (66,0)	17 (34,0)	33 (66,0)	7 (14,0)	43 (86,0)
Malign potansiyeli belli olmayan tümörler	2 (40,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0)	5 (100)

Her üç belirteç ile de en yüksek pozitiflik oranları papiller karsinomlarda görülmüştür (p=0.01).

Olguların tanı güçlüğü yaratma sebepleri nükleer şüphe, kapsüler invazyon şüphesi, şüpheli olmayan olgular ve diğer sebepler (papiller morfoloji ve papiller morfolojinin eşlik ettiği nükleer şüphe) olarak gruplandığında ve immünohistokimyasal boyanma pozitif-negatif olarak değerlendirildiğinde ortaya çıkan dağılım Tablo VII’de verilmiştir.

Tablo VII: Histopatolojik şüphelilik gruplarına göre immünohistokimyasal boyanma paternleri

	CK19		HBME-1		Galektin-3	
Şüphe nedeni	Pozitif (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Negatif (%)
Nükleer şüphe	34 (48,6)	36 (51,4)	39 (55,7)	31 (44,3)	18 (25,7)	52 (74,3)
Kapsüler invazyon şüphesi	5 (35,7)	9 (64,3)	6 (42,9)	8 (57,1)	3 (21,4)	11 (78,6)
Şüphe taşımayan	17 (85,0)	3 (15,0)	14 (70,0)	6 (30,0)	11 (55,0)	9 (45,0)
Diğer	2 (50,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	4 (100,0)

CK19 ve galektin-3 ile histopatolojik şüphe yaratmadan malign tanısı almış olan olgularda yüksek oranda pozitiflik görülmüştür ($p=0.02$). HBME-1 ile aynı anlamlı ilişki izlenmemiştir ($p=0.25$).

Nükleer özellikleri nedeniyle tanı güçlüğü yaratan lezyonların ($n=70$) %28,6'sı ($n=20$), kapsüler invazyon açısından tanı güçlüğü yaratan lezyonların ($n=14$) %42,9'u ($n=6$) malign tanı almıştır. Bu durumda kapsüleri invazyon açısından şüpheli olan olguların malign tanı alma oranı, nükleer özellikleri nedeni ile şüphe yaratan olguların malign tanı alma oranlarına göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0.01$).

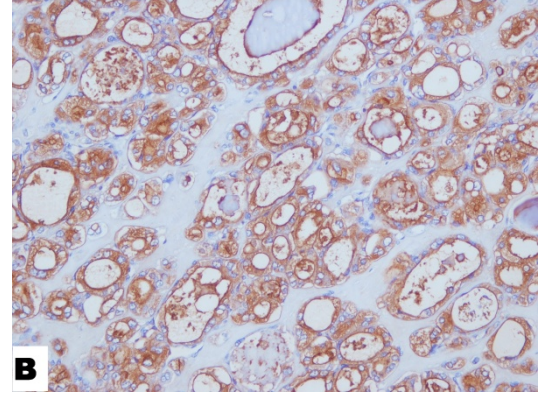
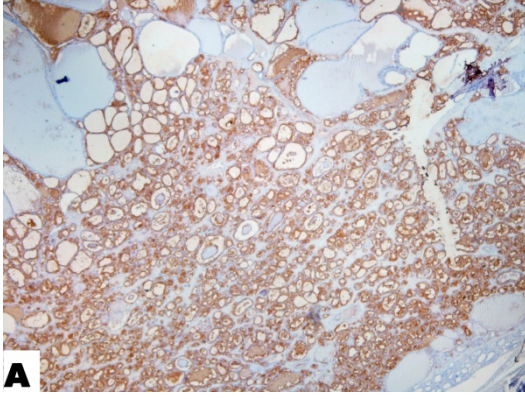
Histopatolojik olarak nükleer şüphe gösterip, nihai olarak papiller karsinom tanısı almış olguların ($n=20$), histopatolojik olarak nükleer şüphe gösterdiği halde benign tanı alan olguların ($n=4$) ve histopatolojik olarak şüphe duyulmadan papiller karsinom tanısı verilmiş

olguların (n=20) CK19, HBME-1 ve galektin-3 ile pozitif-negatif boyanma durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri CK19, HBME-1 ve galektin-3 için sırasıyla 0.28, 0.11 ve 0.11).

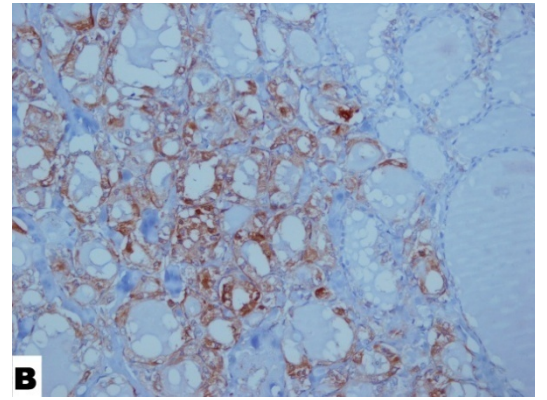
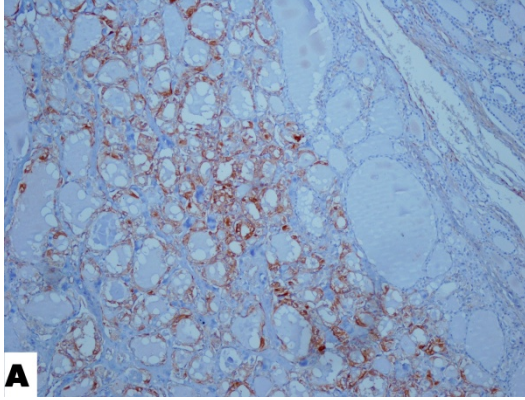
CK19, HBME-1 ve galektin-3 ile pozitif ve negatif olma durumuna göre malign, benign ve malign potansiyeli belli olmayan tümörler karşılaştırıldığında her üç belirtecin istatistiksel olarak malign olgularda daha sık pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (p=0.001). Her üç belirteç ile pozitif olan olguların malign olma oranının benign olanlara göre, her üç belirteçle negatif olan olguların benign olma oranının malign olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş ve olguların dağılımı Tablo VIII’de verilmiştir (p=0.001). (Resim 4)

Tablo VIII. Her üç belirteçle pozitif ve her üç belirteçle negatif olan olguların tanı gruplarına göre dağılımı

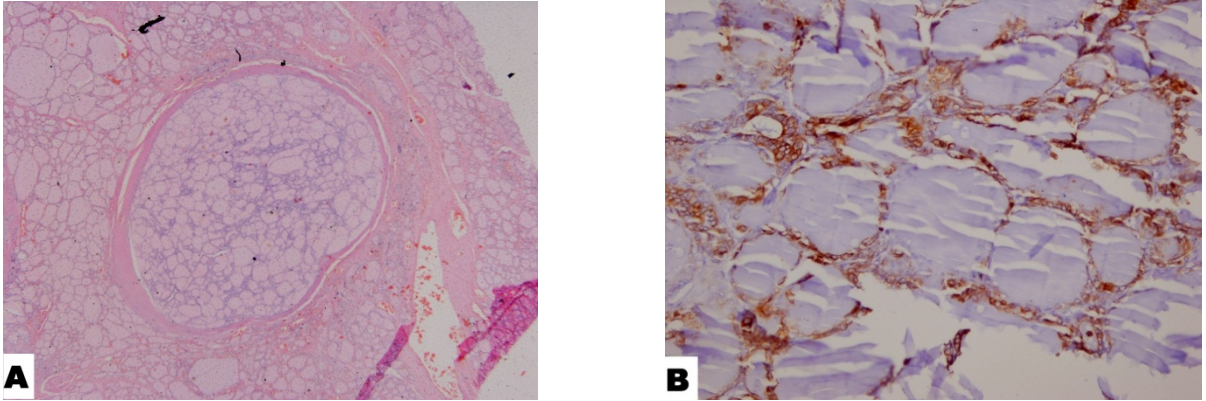
	Malign (%)	Benign (%)	UMP* (%)	Toplam
Her üç antikorla pozitif boyanan olgular	23 (79,3)	6 (20,6)	0 (0,0)	29
Her üç antikor ile negatif olan olgular	7 (19,4)	27 (75)	2 (5,5)	36
Toplam	30	33	2	65



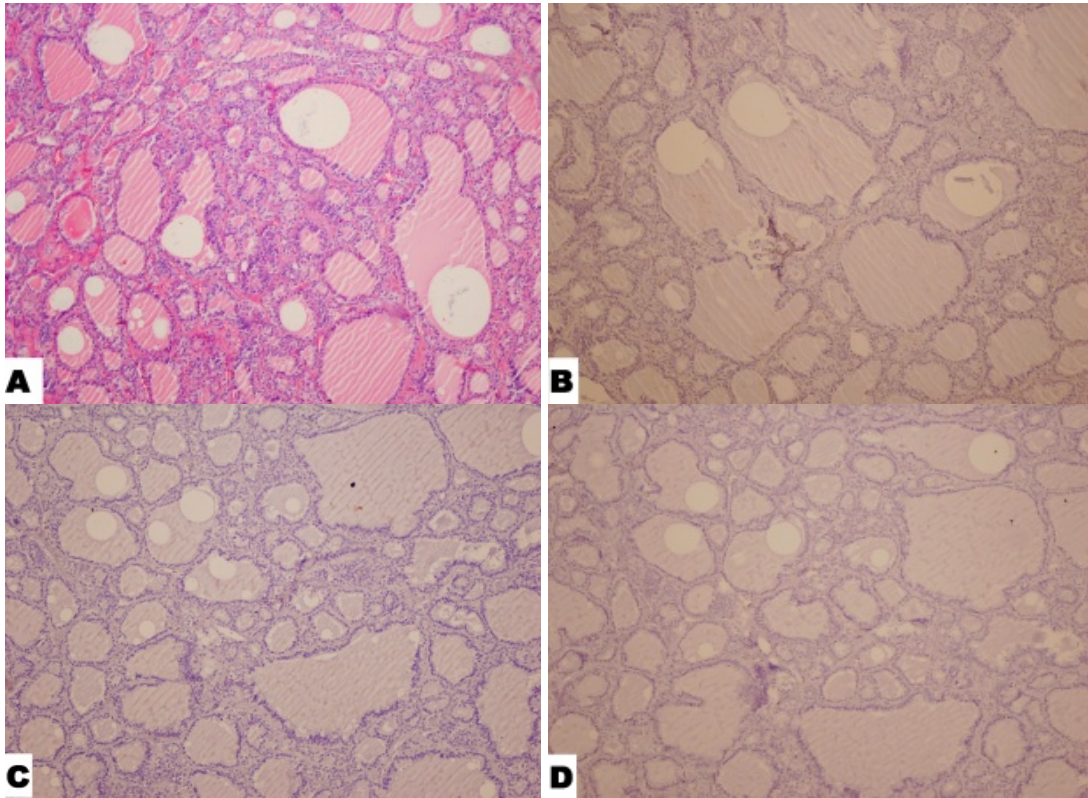
Resim 1. Foliküler varyant papiller karsinom olgusunda HBME-1 ile diffüz kuvvetli boyanma (*HBME-1 x50; küçük resim HBME-1 x200*)



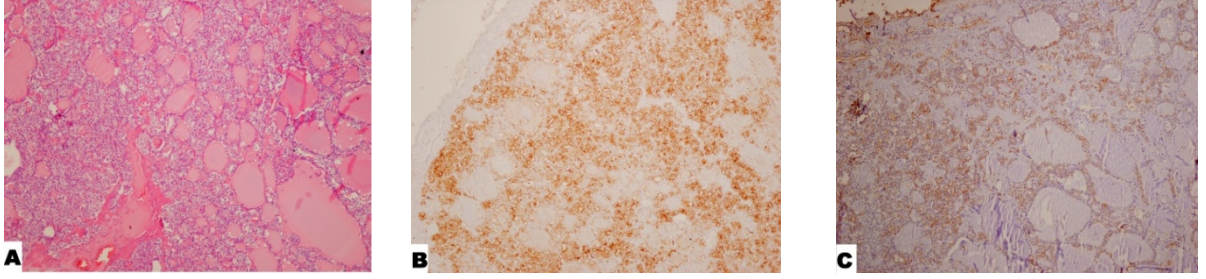
Resim 2. Aynı foliküler varyant papiller karsinom olgusunda galektin-3 ile fokal kuvvetli boyanma (*Galektin-3 x10; küçük resim Galektin-3 x200*)



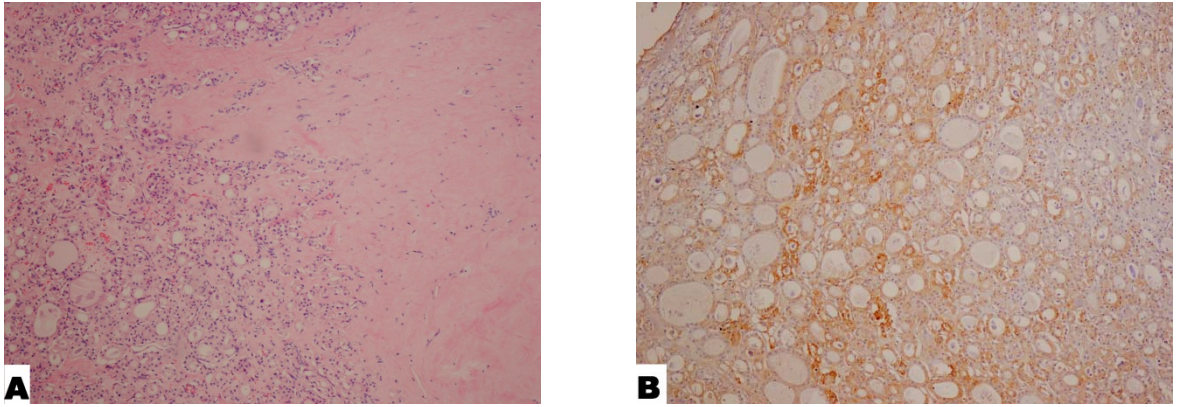
Resim 3. A: Enkapsüle varyant papiller karsinom olgusu (*HE x 25*). B: CK19 ile diffüz kuvvetli boyanma (*CK19 x200*)



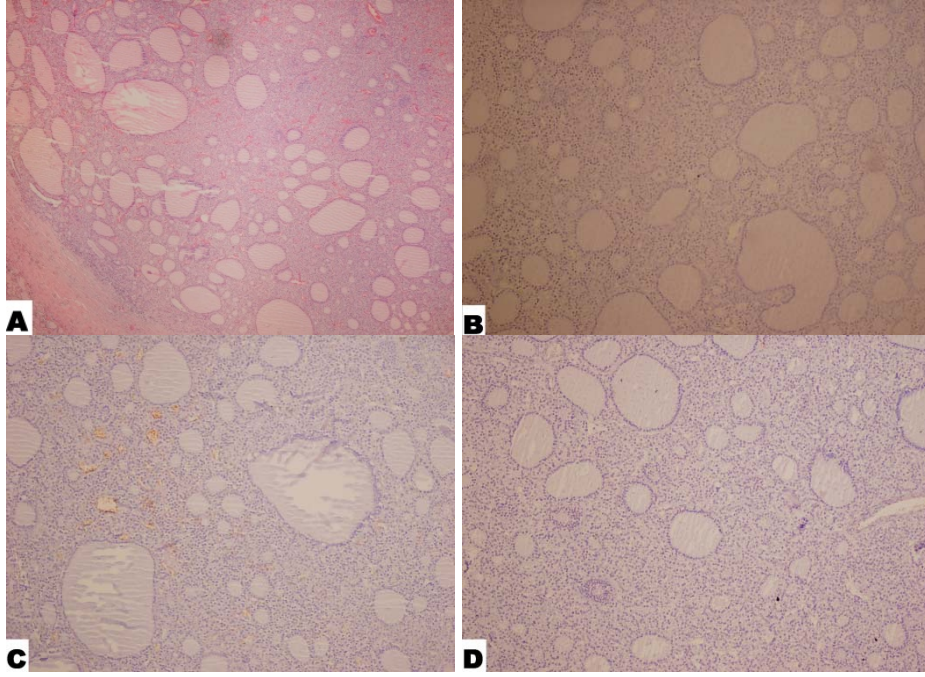
Resim 4. A: Multinodüler guatr olgusu (*HE x100*). B: CK19 ile boyanma saptanmadı (*CK19 x100*). C: HBME-1 ile boyanma saptanmadı (*HBME-1 x100*). D: Galektin-3 ile boyanma saptanmadı (*Galektin-3 x100*)



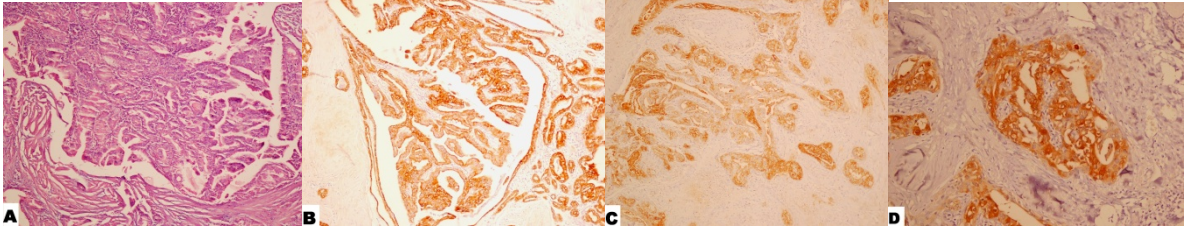
Resim 5. A: Malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümör (WDT-UMP) olgusu (HE x100). B: HBME-1 ile diffüz kuvvetli boyanma (HBME-1 x100). C: CK19 ile diffüz kuvvetli boyanma (CK19 x100).



Resim 6. A: Foliküler adenom olgusu (HE x100). B: HBME-1 ile diffüz kuvvetli boyanma (HBME-1 x100).



Resim 7. A: Malign potansiyeli belli olmayan foliküler tümör (FT-UMP) olgusu (HEx40). B: CK19 ile boyanma izlenmedi (CK19 x100). C: Aynı olguda HBME-1 ile boyanma izlenmedi (HBME-1 x100). D: Galektin-3 ile boyanma izlenmedi (Galektin-3 x 100)



Resim 8. A: Klasik varyant papiller karsinom olgusu (HE x 40). B: CK19 ile diffüz kuvvetli boyanma (CK19 x100). C: HBME-1 ile diffüz kuvvetli boyanma (HBME-1 x100) D: Galektin-3 ile diffüz kuvvetli boyanma (Galektin-3 x200)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde tiroid nodüllerinin tanısındaki altın standart rutin hematoksilen-eozin incelemesidir. Ancak malignite kriterlerinin açık olarak tanımlanmış olmasına rağmen, benign-malign tanısındaki gözlemciler arası değişkenlik, özellikle foliküler lezyonlarda oldukça yüksektir (50, 2). Foliküler paterndeki tiroid lezyonları foliküler adenom, foliküler karsinom, foliküler varyant papiller karsinom, Hürthle hücreli karsinomlar, Hürthle hücreli adenomlar ve adenomatöz nodüllerdir ve bu lezyonlar grubu bazen en tecrübeli patologlar için bile tanı güçlüğüne neden olabilir (22). Tiroid nodüllerinin tanısında çelişkili durumlarla karşılaşılmasının sebeplerinden biri, öncelikle normal tiroidin foliküler bir yapısının olmasıdır. İkincisi, nodüler guatrın en sık karşılaşılan tiroid kitlesi olması ve sıklıkla hiperplastik nodüller içermesidir. Bu nodüllerdeki foliküller genellikle foliküler paterndeki diğer benign ve malign lezyonlardan ayrılamaz (11). Benign ve malign tümörler arasında, hatta papiller ve foliküler karsinomlar arasında bile takip yaklaşımları açısından farklılıklar olduğundan, olası yanlış tanıların hastalığın gidişini önemli ölçüde etkilemektedir (22). Ancak bir yandan da tiroide benign-malign ayrımının önemi ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Ito ve ark, ultrasonografik ve ince iğne aspirasyon biyopsileri sonucunda yanlış tanı alarak benign nodül olarak tedavi edilmiş 56 papiller karsinomlu hastanın prognozunu araştırmışlar, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon bulguları ile yanlış tanı alan olgularda tümörlerin yavaş büyüdüğü, rekürrens hızının çok düşük olduğu ve hastanın ek bir tedaviye ihtiyacı olmadığı sonucuna varmışlardır (28). Yine de pek çok araştırmacı özellikle benign-malign ayrımının yapılmasında, rutin hematoksilen-eozin kesitlerin incelenmesi dışında tanıya yardımcı yöntemler arayışına gitmektedir. Son yıllarda yapılan yayınlarda ise diferansiye tiroid tümörlerinin ayıcı tanısı için özellikle üç immünohistokimyasal belirteç ön plana çıkmaktadır. Malign-benign ayrımında ya da foliküler-

papiller ayırımında kullanımları tartışmalı olmakla birlikte, sık olarak kullanılan bu belirteçler sitokeratin 19 (CK19), HBME-1 ve galektin-3'tür. Bu çalışmada da tanı güçlüğü yaratan tiroid nodüllerinde bu üç belirtecin boyanma özellikleri ve tanıya katkısı araştırılmıştır.

1980'lerden önce diferansiye tiroid tümörlerinin tanısı tümörün yapısına göre verilmekteydi. Eğer malign bir tümör papiller yapılardan oluşuyorsa papiller karsinom, foliküler patern taşıyorsa foliküler karsinom olarak adlandırılmaktaydı. Ancak daha sonraları papiller karsinomun nükleer özelliklerinin tanımsal olduğu bildirilmiş ve esas tanı problemi yaratan antite olan foliküler varyant papiller karsinom tanısı kullanılmaya başlanmıştır (7). Çalışmamızda da en sık tanı güçlüğü yaratan 88 şüpheli olgunun 52'si olan (%59,1) diffüz nükleer değişiklikler gösteren foliküler paternde lezyonlar, yani foliküler varyant papiller karsinomun ayırıcı tanıda ön plana çıktığı olgulardır ($p=0.001$).

Tiroid papiller karsinomunun tanısı, bu tümörün nükleer özelliklerinin görülmesi ile konur ancak bu özelliklerin tanımlanması bazen zorluklar yaratabilir (17). Mai ve ark'ın papiller karsinom tanısı açısından problem yaratan olgularda yaptıkları bir çalışmada, papiller tiroid karsinomu tanısı koymak için yeterli olmayan ancak histopatolojik incelemede papiller tiroid karsinomu açısından şüphe uyandıran nükleer bulgular '***papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellik***' olarak adlandırılmıştır. Çalışmada bahsedilen papiller tiroid karsinomu için sınırlı nükleer özellikler, belirgin nükleer membranları olan iri nükleusların tümörün bazı alanlarına saçılmış olması, neoplastik hücrelerin üçte birinden azında nükleer çentiklerin ya da psödoinklüzyonların bulunması veya zor seçilen nükleer çentikler ve nadir nükleer inklüzyonların bulunmasıdır (39). Bizim çalışmamızda da nükleer özellikleri açısından şüphe uyandıran lezyonların seçilirken benzer şekilde nükleer şeffaflaşma, nükleer irileşme, nükleer

kalabalıklaşma, üst üste binme gibi özelliklerin yanı sıra nükleer çentik ve psödoinklüzyonlar gibi özelliklerin bulunması, ancak bu özelliklerin papiller karsinom tanısı için yeterli şiddette ya da yaygınlıkta olmamasına dikkat edilmiştir.

Tiroid papiller karsinomlarında sitokeratinlerin diferansiyel ekspresyonları ile ilgili ilk çalışmalardan birinde CK19'un nükleer özelliklerin diffüz olmadığı olgularda papiller karsinomu foliküler adenom, foliküler karsinom ve benign hiperplastik nodüllerden ayırmada yararından, özellikle de normal tiroid dokusunda negatif olduğundan söz edilmiştir (1). CK19'un foliküler ve papiller tiroid kanserlerinde %96.8 oranında, benign tiroid hastalıklarında ise %4.5 pozitiflik gösterdiği bu nedenle malign ve benign tiroid hastalıklarını ayırmada anlamlı bir belirteç olduğu 62 olguluk bir başka seride gösterilmiştir (72). Miettinen ve ark tarafından 200 neoplastik ve nonneoplastik tiroid lezyonu üzerinde yapılan araştırmada CK19 ile tüm papiller karsinom olgularında histolojik görünümünden bağımsız olarak diffüz ve kuvvetli pozitiflik, guatr olgularında yalnızca fokal pozitiflik, papiller hiperplazilerde ise sporadik pozitiflik izlenmiştir. Foliküler karsinom olgularının ise yarısında CK19 ile diffüz kuvvetli pozitiflik saptandığından CK19'un foliküler ve papiller karsinomları ayırmada güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu araştırmada kronik tiroidit olgularında nodüler guatlardan daha yaygın CK19 pozitifliği izlenmiştir. Sonuçta CK19'un papiller karsinomlar ile papiller hiperplazileri ayırmada yararlı olduğu kanısına varmışlardır (43). Bizim çalışmamızda da tüm malign olguların %78,7'sinde, papiller karsinom olgularının %88,2'inde, foliküler karsinom olgularının da %53,8'inde CK19 ile pozitif boyanma saptanmıştır. Bu oranların tümü CK19 ile negatif boyanma oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Bu durum CK19'un maligniteyi tanımakta yardımcı bir belirteç olabileceğini ancak spesifik olarak papiller karsinom olgularını tanımakta daha etkili

olduğunu ortaya koymaktadır ve bu bulgular diğer literatür bulguları ile uyumludur. Bir başka bulgumuz ise CK19 ile pozitif olan malign olguların %70,3'ünün diffüz pozitiflik göstermiş olması ve bunun benign olgulardan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olmasıdır. 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 kriteri olarak tipik nükleer özelliklerin ön planda tutulması önerilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da foliküler patern gösteren 86 olgunun 42'si (%48,8) CK19 ile değişen derecelerde ve yaygınlıkta pozitiflik göstermektedir. Ancak foliküler paterndeki lezyonların yalnızca 19'u (%22,1) papiller karsinom tanısı almış olduğundan, papiller karsinom tanısı için nükleer kriterlerin daha ön planda olduğu, CK19'un destekleyici bir bulgu olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada CK19'un klasik papiller karsinom olgularında tama yakın diffüz kuvvetli boyanma gösterdiği belirtilmiş ve bu durum, CK19'un özellikle papiller yapının morfolojik bir belirteci olarak öne çıkabileceği şeklinde yorumlanmıştır (18). Çalışmamızda da CK19, daha önce bahsedildiği gibi %88,2 değerindeki en yüksek boyanma oranını klasik papiller karsinomlarda göstermiş ve papiller morfolojideki malign tümörlerde daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır ($p<0.05$).

HBME-1 tiroid folikül epitel hücresi kökenli tümörlerde, maligniteye işaret eden bir belirteç olarak ön plana çıkar ancak papiller yönde diferansiyasyona özgü değildir. Cheung ve ark. HBME-1'in bir adenom ya da dominant hiperplastik nodülde pozitif olmasının şüphe uyandırıcı olduğunu ve vasküler ya da kapsüler invazyon gibi malignite kriterlerinin aranması

gerektiğini belirtmişlerdir (17). Bölümümüzdeki yaklaşım ise invazyon şüphesi olan bir nodülün tüm kapsülünün örneklenmesi ve tüm alanlarda olası bir invazyon odağının aranması şeklindedir. Aynı yazarlar, benign lezyonlarda, özellikle dejenerasyon alanlarında fokal CK19 pozitifliğinin görülebileceğini, bu nedenle diffüz boyanmanın daha anlamlı olduğunu söylemektedirler (17). Bizim çalışmamızda ise tüm malign olguların %76,6'sı HBME-1 ile pozitif boyanma göstermiş olup, bu oran papiller karsinom için %97,1, foliküler karsinomlar için ise %23,1'dir. Yani çalışmamıza katılan foliküler karsinom olgularının yüksek oranında HBME-1 ile negatiflik belirlenmiştir. Bu nedenle HBME-1 ile pozitif boyanmanın tıpkı CK19 gibi maligniteyi destekleyici bir bulgu olduğu, ancak papiller karsinom için daha güçlü bir kanıt oluşturduğu söylenebilir. HBME-1 tüm tanı gruplarında daha yüksek oranda diffüz boyanma eğilimi göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlılık oluşturmada da yalnızca foliküler adenom dışında kalan benign olgularda diffüz ve fokal boyanma oranları birbirlerine daha yakındır (sırasıyla %18,0 ve %16,0). Choi ve ark. çeşitli tiplerden 125 tiroid karsinomu dahil ettikleri çalışmalarında 67 papiller karsinom olgusunun 61'inin HBME-1 ile diffüz, 4'ünün fokal boyanma gösterdiğini, enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom olan 2 olguda da boyanma saptanmadığını bildirmişlerdir (18).

Mai ve ark'ın çalışmasında papiller tiroid karsinomunun belirlenmesinde HBME-1 en duyarlı ve özgül belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada %10'undan fazlasında boyanma pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Çalışmalarında %10'un üzerinde ancak %50'nin altında (fokal) boyanma gösteren bazı foliküler adenomların ve kısmen kapsüllü ya da kapsülsüz bazı nodüllerin, papiller karsinomlar ile reaktif tiroid dokusu arasında bir geçiş lezyonunu temsil ettikleri yorumunu yapmışlardır. Yine bu çalışmada foliküler adenom ve karsinomlarda da HBME-1 ile yüksek oranlarda pozitiflik saptanması nedeniyle HBME-1'in papiller tiroid

karsinomuna özgü bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır. Foliküler patern gösteren ve fokal olarak papiller tiroid karsinomuna benzeyen nükleer değişiklik gösteren lezyonlarda HBME-1'in bu nükleer değişiklik alanlarında pozitif olması, araştırmacılara bu nodüllerin dual diferansiyasyon gösteren nodüller olduklarını düşündürmüştür (38). Çalışmamızda ise nükleer şüphelilik gösteren lezyonların %55,7'si HBME-1 ile pozitif, %44,3'ü ise negatiftir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.249$). Bu nedenle bizim çalışmamızdan nükleer şüpheliliği olan lezyonların papiller karsinom olabileceği konusunda yorumu yapılamaz.

Ito ve ark'ın geniş bir serisinde foliküler adenom, foliküler karsinom, adenomatöz guatr ve papiller karsinom olgularında HBME-1 boyanmış, HBME-1'in foliküler karsinomlarda foliküler adenomlara göre, adenomatöz nodüllerin de hem foliküler adenomlar hem de karsinomlara göre anlamlı olarak daha düşük oranda pozitiflik gösterdiği saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda ise tam tersine, foliküler adenomların %66,7'si HBME-1 ile pozitifken, foliküler karsinomların %23,1'i pozitifdir. Literatür bulguları ile karşılaştırıldığında bizim bulgularımız, HBME-1 pozitifliğinin foliküler adenom-foliküler karsinom tanısında güvenilir bir belirteç olmayabileceğini düşündürmüştür ancak bu sonuç bizim serimizde geniş invaziv foliküler karsinom tanısı alan olguların minimal invaziv foliküler karsinom tanısı alan olgulara göre sayıca daha az olması, bu nedenle benign bir antitenin boyanma özelliklerinin, malignite potansiyeli daha az olan bir antiteyle karşılaştırılmasının sonucu olabilir.

HBME-1'in lenf nodu içindeki benign tiroid dokusu ile lenf nodu metastazı yapmış tiroid karsinomunun ayırımındaki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, tüm normal tiroid dokuları ve intranodal benign tiroid dokuları negatif, buna karşılık tüm tiroid papiller karsinomları ve

papiller karsinomun lenf nodu metastazları pozitif boyanmıştır. Bu sonuçla yazarlar histolojik bulguların eşliğinde, pozitif ve negatif kontrollerle birlikte HBME-1'in intranodal benign tiroid dokusu ile papiller karsinom metastazının ayırımında yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (26).

Çeşitli tiroid tümörlerinin dahil edildiği 205 olguluk bir çalışmada HBME-1'in nadiren de olsa benign olgularda pozitif, malign olgularda ise negatif olabildiği, ancak yüksek rekürrens riski olan foliküler karsinomları ve klinik olarak yakından izlenmesi gereken foliküler adenomları belirlemede başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (40).

Malignite ile ilişkisi açısından, özellikle de cerrahi öncesi ince iğne aspirasyon biyopsilerinde kesin tanı elde etme amaçlı olarak en çok araştırılan antikorlardan biri de galektin-3'tür. Galektin-3'ün ekspresyonu ve tiroid kanseri arasındaki korelasyon pek çok yazar tarafından gösterilmiş olsa da, bazı yazarlar foliküler adenomlar ve foliküler karsinomların ayırımında daha az anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (19). İnce iğne aspirasyonlarında galektin-3'ün benign-malign ayırımında yararlı olduğunu gösteren 172 olguluk bir çalışma mevcuttur (27). Kapsül invazyonu gösteren ve göstermeyen 260 foliküler tümör üzerinde yapılan bir çalışmada, hiç invazyon göstermeyen tümörlerin %30'unda ve aşık invazyon gösteren tümörlerin %44'ünde galektin pozitifliği saptandığı için, galektin-3'ün malignite tanısında yalnızca yardımcı bir rol oynayabileceği kanısına varılmıştır (30). Çalışmamızda ise foliküler adenomların %16,7'si, foliküler karsinomların ise %15,4'i galektin-3 ile pozitiflik göstermiştir. Bu nedenle foliküler adenom-foliküler karsinom ayırıcı tanısında galektin-3'ün bir yararı olduğu kanıtlanamamıştır. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde sıklıkla foliküler paternde bir lezyon tanımlandığından ve bu lezyonun benign-malign ayırımı sitolojik

materyalde yapılamadığından galektin-3'ün foliküler patern gösteren tiroid aspirasyonlarında tanıya katkısı araştırılmış ve sitolojik materyalde malignitenin mutlak bir belirteci olmadığı ancak destekleyici rolü olabileceği belirtilmiştir (57). Galektin-3'ün tiroid ince iğne aspirasyon biyopsilerinde cerrahi öncesi malignitenin belirlenmesine yönelik bir belirteç olarak kullanılması ile ilgili bir başka çalışmada, tiroid aspirasyonlarından hazırlanan hücre bloklarında immünohistokimyasal olarak galektin-3 boyanmış, çalışmaya katılan 39 foliküler karsinom olgusunun 34'ü ve 105 foliküler adenom olgusunun 12'si galektin-3 ile pozitiflik göstermiştir. Böylece galektin-3'ün cerrahi öncesi adenom karsinom ayırımındaki tanı doğruluğu oranı %90 olarak bulunmuştur (55). Öte yandan galektin-3'ün tanısal yararı ile ilgili diğer bir çalışmada, tiroidektomi materyallerindeki foliküler adenomların %72'si ve nodüler guatr olgularındaki dominant nodüllerin yarıdan fazlası galektin-3 ile pozitif boyanma göstermiş, bu nedenle galektin-3'ün malign ve benign tiroid nodüllerini ayırmada güvenilir olmayan bir antikor olduğu sonucuna varılmıştır (42). Foliküler adenomlar ile minimal invaziv foliküler karsinomların, hem cerrahi öncesi iğne aspirasyon biyopsilerinde hem de tiroidektomi materyallerindeki galektin-3 boyanma özellikleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmada galektin-3'ün minimal invaziv foliküler karsinomun aspirasyon tanısında yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (56). Bizim serimizde ise galektin-3 her ne kadar foliküler morfolojideki tümörlerin malign-benign ayırımına katkı sağlamasa da, genel olarak malign olgularda %51,1 oranında, benign olgularda ise %14,3 oranında pozitiflik göstermekte olup, galektin-3'ün malign lezyonlarda daha sık olarak pozitiflik gösterdiği bulunmuştur ($p=0.001$).

Galektin-3'ün tümör gelişiminde ve yayılımındaki, dolayısı ile tümörün prognozundaki etkisi ile ilgili olan çalışmalar da mevcuttur. 202 olgu içeren bir çalışmada galektin-3 pozitifliğinin klasik papiller tiroid karsinomu açısından mükemmel bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Ancak

galektin-3'ün sık karşılaşılmayan papiller karsinom varyantları göz konusu olduğunda yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden dikkatli kullanılması gerektiği ve lokal ya da metastatik yayılımı ön göremeyeceğini sonucuna varılmıştır (21). Bizim olgularımızda galektin-3'ün papiller karsinomda pozitif boyanma gösterme oranı %64,7'dir ve bu oran diğer tanı gruplarındaki pozitiflik oranları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir ($p<0.05$). Ancak papiller karsinomların %35,3'ünde negatif sonuç verdiği saptandığı için, papiller karsinom tanısında yardımcı olabilecek, mükemmellikten uzak bir belirteç olduğu düşünülmüştür. 63 papiller mikrokarsinom olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada, galektin-3'ün klinik olarak fark edilebilir papiller karsinomlara göre hafifçe daha az pozitiflik göstermesine rağmen çoğu olguda pozitif olduğu saptanmıştır. Bu nedenle galektin-3 ekspresyonunun tümörün agresif gidişi ile ilgili olmadığı, daha çok tümör biyolojisi ile ilişkili bir belirteç olduğu yorumu yapılmıştır (20). Ayrıca 116 olguluk bir doku mikrodizini çalışmasında iyi diferansiye tiroid tümörlerinde sitoplazmik ve nükleer galektin-3'ün Wnt-sinyal yolunun aktivasyonu ile ilişkili olduğu, bu nedenle galektin-3'ün tiroidin karsinogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir (69).

Malign ve benign tiroid tümörleri ile yapılan bir diğer çalışmada galektin-3'ün sadece malign tümörlerde pozitif bulunması üzerine tiroid folikül epitel hücrelerinin malign transformasyonunda rol alıyor olabileceği iddia edilmiştir (71). Viacava ve ark. yaptıkları bir çalışmada tiroid adenomlarında hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiogenezi immünohistokimyasal ve genetik bulgularla karşılaştırmışlar, malignite belirteci olarak galektin-3'ü kullanmışlardır. Bu çalışmada galektin-3 adenomlarda negatif bulunmuştur. MIB-1 proliferasyon indeksi yüksek olan adenom olgularında da galektin-3'ün negatif olması, adenomdan karsinom gelişimi hipotezinin reddedilmesine neden olmuştur (67). 77 olgu içeren

bir çalışmada galektin-3'ün tiroide maligniteyi belirlemede duyarlı bir belirteç olduğu ancak Hürthle hücre proliferasyonlarında ve minimal invaziv foliküler karsinom olgularında tanısal problem yaratabileceği belirtilmiştir (45). Galektin-3 ile ilgili çalışmaların çoğunda çıkan sonuçlar birbiriyle çelişmekte, genel kanı olarak galektin-3'ün tanı koymada tek başına kullanılmaması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu kanıyı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda malign potansiyeli belli olmayan toplam 5 olgunun 2'si (%40,0) CK19 ile, 3'ü (%60,0) HBME-1 ile pozitiflik göstermektedir. İlginç olarak olguların hiçbirinde galektin-3 ile boyanma saptanmamıştır. CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün de içinde bulunduğu çok sayıda antikor ile yapılan bir çalışmada Prasad ve ark. malign potansiyeli belirsiz 7 tiroid tümöründe bu belirteçler ve morfoloji arasında korelasyon kurulabilecek anlamlı bir boyanma paterni izlememişlerdir. Bu çalışmada galektin-3'ün karsinomları belirlemede en duyarlı belirteç olduğu ancak %8'lik bir yanlış negatif oranına sahip olduğu bulunmuştur. Galektin-3 malign potansiyeli belirsiz olan 7 olgunun 6'sında pozitif bulunmuş, bu bulgunun bazı yazarlar tarafından öne sürülen, galektin-3'ün erken malign dönüşümün ya da minimal invaziv karsinomun bir belirteci olduğu düşüncesini desteklediği belirtilmiştir (50). Ancak bizim olgularımızın hiçbirinde galektin-3 ile pozitiflik saptanmamış, bu nedenle galektin-3 boyanma özelliği ile malignite potansiyeli arasında bir ilişki kurulamamıştır. Ayrıca fibroblastlar, skuamöz metaplazi odakları, inflamatuvar hücreler ve makrofajlar galektin-3 ile pozitif boyanabilmektedir (50). Bizim olgularımızda da özellikle makrofajlarda galektin-3 ile pozitiflik sıklıkla saptanmıştır. Malign potansiyeli bilinmeyen foliküler ve iyi diferansiye tiroid tümörlerinde immünohistokimyasal olarak galektin-3 ve HBME-1 boyanan bir diğer çalışmada, invazyon açısından şüphe taşıyan 8 olgudan 5'i HBME-1 ile, 3'ü de galektin-3 ile

pozitif boyanma gösterirken, nükleer şüphe taşıyan 13 olgundan 9'u HBME-1, 10'u galektin-3 ile pozitiflik göstermiştir. Bu heterojen boyanma paterninin, malign potansiyeli bilinmeyen tümörlerin çift yönlü morfolojik pozisyonunun bir yansıması olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma HBME-1 ve galektin-3'ün malign potansiyeli belli olmayan tümörlerde tanısal açıdan yararı olup olmadığını açıklayamamakla birlikte malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümörler ile foliküler varyant papiller karsinomlar arasındaki morfolojik bir ilişki bulunabileceği ileri sürülmüştür. Ancak sonuçta bu tümörlerinin tanısının morfolojik kriterlere göre verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Malign potansiyeli belli olmayan foliküler tümörlerde ise galektin-3 ile HBME-1'in şüpheli kapsüler invazyonu aydınlatmada yararı olmadığı saptanmıştır. Ancak malign potansiyeli belli olmayan iyi diferansiye tümörlerde papiller karsinoma benzer nükleer özellikleri olan alanlarda HBME-1 ile galektin-3 pozitifliği görülebileceği, bunun da patoloji raporunda belirtilmesi gerektiği belirtilmiştir (47).

Mai ve ark'ın diğer bir çalışmasında papiller yapılanmalar gösteren benign enkapsüle foliküler tiroid nodülleri araştırılmıştır. Nükleer özellikleri papiller karsinom tanısı için yeterli olmayan 21 adet enkapsüle, papiller yapılar içeren neoplastik tiroid nodülünde CK19, HBME-1, MIB-1 ve Ret onkogen proteini ile immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 21 nodülden 9'u papiller karsinom tanısı için sınırlı nükleer özellikler göstermektedir. Bu nodüller CK19 ve HBME-1 ile negatif ya da zayıf boyanma göstermişlerdir. Yazarlar bu nodüllerin nükleer morfoloji açısından foliküler adenom ile papiller karsinom arasında bir spektrum oluşturduğunu düşünmüşlerdir (39). Bizim çalışmamızda CK19 ve HBME-1 ile malign potansiyeli belli olmayan olgularda saptanan boyanma oranları, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde benign olgulardan yüksek, malign olgulardan düşüktür ($p=0.001$). Malign potansiyeli belli olmayan tümörlerin sayısı az olmakla

birlikte bahsedilen boyanma oranları, bu olguların benign ile malign arasında bir özellik taşıdığı şeklinde yorumlanabilir.

CK19, HBME-1 ve galektin-3 ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmı da bu üç belirtecin birlikte kullanıldıkları zaman tanı koymada daha yararlı olduklarını belirtmektedir. Rossi ve ark. HBME-1 ve galektin-3'ün birlikte kullanılmasının, folikül epiteli kaynaklı neoplazilerde maligniteyi gösteren mükemmel bir belirteç olduğunu, eğer her ikisi de negatif ise benignite lehine daha da kuvvetli bir bulgu elde edilmiş olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada özellikle çelişkili nükleer bulguları ve papiller yapısı olan lezyonlarda HBME-1, galektin-3 ve CK19'un benign-malign ayırımı yapılmasında yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (54). CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün birlikte kullanımı ile ilgili yakın zamanlı bir başka çalışma da ektopik tiroid bezinde ortaya çıkan papiller karsinomlar ile papiller karsinomun lenf nodu metastazlarının ayrılması için yapılmıştır. Tiroid karsinomlarının metastazları bazen normal tiroid dokusuna çok benzeyecek kadar iyi diferansiye olabildiğinden CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün birlikte kullanılması ile gerçek nonneoplastik tiroid dokusu ile metastazların ayrılabilceğini savunmuşlardır (6). 139 olguyu inceleyen bir çalışmada, galektin-3 ve CK19'un birlikte kullanımı, foliküler varyant papiller karsinomu foliküler adenom ve foliküler karsinomdan ayırımı için önerilmiştir (32). Nodüler guatr, papiller karsinomun klasik varyantı, papiller karsinomun foliküler varyantı, foliküler adenom, foliküler karsinom ve toksik guatrdan oluşan 124 olguluk bir seride CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün birlikte kullanımının tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısında önemli bir yardımcı olduğu belirtilmiştir (65). 111 iyi diferansiye foliküler tümör üzerinde yapılan immünohistokimyasal bir araştırma sonucunda CK19'un papiller karsinom için duyarlı (%100) ve özgül (%82.5) bir belirteç olduğu ve özellikle foliküler varyant papiller karsinomun tanısında yardımcı olduğu,

özgüllüğünün de HBME-1 ile kombine kullanıldığında daha da arttığı saptanmıştır (25). Park ve ark tarafından yapılan 295 olguluk bir çalışmada galektin-3'ün benign ve malign tiroid tümörlerinin ayrımında yararlı bir belirteç olduğu ve galektin-3'ün HBME-1 ve CK19 ile kombine kullanımının tanısal doğruluğu artırdığı sonucuna varılmıştır (48). Scognamiglio ve ark'ın yaptığı ve papiller karsinomlar ile foliküler adenomları karşılaştıran bir çalışmada HBME-1, CK19 ve galektin-3'ün her üçünün de papiller tiroid karsinomunda foliküler karsinoma göre daha yüksek oranda pozitiflik gösterdiği, HBME-1 ve CK19'un birlikte ekspresyonunun %100 özgüllük sağladığı, tek başına HBME-1'in %96 özgül, CK19'un ise %96 duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (59). 69 soliter tiroid lezyonunun incelendiği bir çalışmada CK19 ve galektin-3'ün histopatolojik tanıya yardımcı oldukları, CK19'un daha çok papiller karsinom ve varyantlarında görüldüğünü, galektin-3'ün ise minimal invaziv foliküler karsinomu tanımada ipucu olarak işlev görebileceği saptanmıştır (4). Çalışmamızda her üç antikorun pozitif olduğu malign olgular benign olgulara göre, her üç antikorun negatif olduğu benign olgular malign olgulara göre anlamlı oranda fazladır ($p=0.001$) ve bu oranlar oldukça yüksektir. Bu nedenle, literatür ile uyumlu bir şekilde her üç belirtecin birlikte pozitif ya da negatif olmasının daha değerli bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

deMatos ve ark. CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün, özellikle soliter, enkapsüle, foliküler paterndeki lezyonlarda benign-malign ayrımında yeterli ölçüde duyarlı ve özgül olmadıklarını belirtmişlerdir. Ancak yine de CK-19, HBME-1 ve galektin-3 ile diffüz ve kuvvetli boyanmanın maligniteyi destekleyen bir bulgu olduğunu ve bu üç immünohistokimyasal belirtecin birlikte kullanılmasının daha yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir (22). Liu ve ark, 78 olguluk çalışmalarında foliküler varyant papiller karsinomları kapsüllü ve kapsülsüz tümörler olarak gruplamışlar ve kapsülsüz tümörü olan hastalarda lenf nodu metastazının anlamlı

olarak daha sık olduğunu saptamışlardır. Kapsüllü ve noninvaziv foliküler varyant papiller karsinomların hiçbirinde lenf nodu metastazı tespit etmemişlerdir. Bu nedenle foliküler varyant papiller karsinomun enkapsüle ve infiltratif/diffüz olarak iki gruba ayrılması gerektiğini, diffüz formunun klasik papiller karsinom özelliklerine sahip olduğunu, enkapsüle formun ise daha çok foliküler adenom/karsinom gibi davranacağını belirtmişlerdir (34). Olgularımız arasında enkapsüle varyant papiller karsinom tanısı 1 olgu için verilmiştir ve bu olguda CK19 ve HBME-1 ile diffüz kuvvetli pozitif, galektin-3 ile zayıf fokal pozitif boyanma izlenmiştir. Olgu sayısı yalnızca 1 adet olduğu için karşılaştırma yapılamamakla birlikte enkapsüle varyant papiller karsinom olgumuz, klasik papiller karsinomun boyanma paternine daha yakın özellikler sergilemektedir. Galektin-3 ve HBME-1'in enkapsüle ve kapsülsüz papiller karsinom tanısı olan olgulardaki immünohistokimyasal boyanma özelliklerinin araştırıldığı 200 olgu içeren bir çalışmada, klasik varyant papiller karsinom olgularının tümü galektin-3 ve HBME-1 ile pozitif boyanmıştır. Galektin-3 invaziv özellikteki foliküler varyant papiller karsinomların metastaz yapanlarında %78.2, metastaz yapmayanlarında %96 oranında pozitif iken, enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom olgularının yalnızca %46.8'inde pozitiflik saptanmıştır. HBME-1 ile enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom olgularının %87'si pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada HBME-1'in klasik ya da foliküler varyant papiller karsinom olgularının çoğunda diffüz kuvvetli pozitiflik gösterdiği ve bu iki grup arasında boyanma yüzdesi olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmış olup, metastaz yapmamış enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom olgularının HBME-1 ile galektin-3'e göre anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif boyandığı belirlenmiştir. Araştırmacılar, galektin-3 ekspresyonunun papiller tiroid karsinomunun aşık bir şekilde maligniteyi gösterdiği, ancak tek başına özellikle foliküler varyant papiller karsinom tanısı için yeterli olmadığı sonucuna varmışlardır (66).

Rosai, adenomatoid nodül, foliküler adenom ve foliküler karsinomu birbirinden ayırdetmek için immün belirteçlerin pratik olarak hiçbir yararı olmadığını, gerçekten anlamlı olan tek belirtecin foliküler karsinomda damar invazyonunu göstermekte kullanılan vasküler belirteçler olduğunu söylemektedir. CK19, HBME-1 ve galektin-3 klasik ve foliküler varyant papiller karsinomlarda genellikle pozitif boyanma gösterirler. Problem bu belirteçlerin ayırt edici güçlerinden kaynaklanmaktadır. Pratik olarak bir tiroid lezyonunda papiller kanserden şüphelenilmesine neden olan iki özellik vardır: papillalar ve şeffaf nükleuslar. Bu nedenle papiller karsinomlarla karıştırılan ve bu belirteçlerin yararlı olabileceği lezyonlarda bu özelliklerden biri bulunur. Papiller yapılar bulundurabilen benign lezyonlar nodüler hiperplazi, foliküler adenom, foliküler karsinom ve diffüz hiperplazidir. Mikroskopik olarak papiller karsinomu akla getiren diğer durum da şeffaf nükleusların görülmesidir ve burada durum biraz daha farklıdır. Şeffaf nükleuslar fokal olarak diffüz hiperplazi, nodüler hiperplazi, foliküler adenom ve en belirgin olarak da Hashimoto tiroiditinde ortaya çıkar. Bu değişik durumlarda şeffaf hücreler genellikle tıpkı papiller karsinom hücreleri gibi boyanma eğilimindedir. Bu hücrelerin erken bir papiller karsinomu, preneoplastik bir süreci ya da tamamen benign bir lezyonu temsil edip etmedikleri belli değildir. Ayırıcı tanının yapılabilmesi için bu değişikliklerin ne kadar yaygın olduğu, çevre tiroid dokusunda ne kadar farklı olduğu ve nükleer değişikliklerin ne kadar şiddetli olduğu dikkate alınmalıdır (51). Çalışmamızda nükleer şüphelilik gösteren ve papiller karsinom tanısı alan olguların, nükleer şüphelilik gösterdiği halde benign tanı alan olguların ve şüphe duyulmadan papiller karsinom tanısı alan olguların CK19, HBME-1 ve galektin-3 ile pozitif-negatif boyanma oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri CK19, HBME-1 ve galektin-3 için sırasıyla 0.28, 0.11 ve 0.11). Bu durum, bu üç

belirtecin papiller karsinom açısından şüphe taşıyan olgulardaki kullanımının kısıtlı olduğunu, bu nedenle de hematoksilen-eozin kesitlerdeki incelemenin tanıda en ön plana konulması gerektiğini göstermektedir.

Nasr ve ark., 57 benign tiroid nodülü ve 51 papiller karsinom olgusunu dahil ettikleri 108 olguluk çalışmalarında, HBME-1 ve CK19'un kombine kullanımının papiller tiroid karsinomunun tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini belirtmişlerdir ancak CK19'un tek başına kullanıldığında benign lezyonlarda rahatsız edici oranlarda (benign nodüllerin %68'inde) pozitiflik gösterdiğini de eklemişlerdir. Ancak bu boyanma diffüz ve zayıf olarak tanımlanmıştır. CK19'un esas yararının, papiller karsinomu tespit etmede bu çalışmada %100 olarak bulunan yüksek duyarlılığı olduğu belirtilmiştir. Ayırıcı tanıda en kullanışlı olduğu iki antitenin ise papiller karsinom ve papiller hiperplazi olduğu söylenmektedir çünkü bahsedilen çalışmada papiller tiroid karsinomlarının %100'ünde pozitif olan CK19, papiller hiperplazi olgularının sadece %15'inde fokal pozitiflik göstermektedir (44).

Onkositik hücreli tümörlerin onkositik olmayan karşılıklarından prognostik olarak bir farkları olmadığı öne sürülmektedir. Öte yandan onkositik hücre transformasyonu, tiroidin hem benign hem de malign lezyonlarında izlenebildiğinden patologlar için tanı problemi ortaya çıkarabilir. Bu amaçla tiroidin onkositik hücreli karsinomlarında galektin-3 ve HBME-1'in boyanma paterni, Volante ve ark. tarafından 152 olguluk geniş bir seride araştırılmış, onkositik varyant papiller hücreli karsinomlarda galektin-3 ile %96.9 oranında ve diffüz kuvvetli pozitiflik, onkositik varyant foliküler karsinomlarda %94.3 oranında ancak genellikle lezyonun periferine ve kapsüler ya da vasküler invazyon odağına sınırlı bir boyanma paterni

saptanmıştır. Onkositik varyant foliküler adenomlarda ise bu oran %12'dir. HBME-1 ile onkositik varyant foliküler adenomlarda %12, onkositik varyant foliküler karsinomlarda %37.1, onkositik varyant papiller karsinomlarda %87.5 oranında pozitiflik izlenmiştir. Onkositik değişiklikler gösteren tüm hiperplastik nodüler guatr olguları galektin-3 ve HBME-1 ile negatif olarak bulunmuştur. Bu bulgular onkositik hücreli malign tümörlerde galektin-3 pozitifliğinin %95.1, onkositik varyant benign tümörlerde %12 olduğunu göstermiş, aradaki farkın onkositik olmayan tümörlerde bu kadar fazla olmadığına dikkat çekilmiştir. Duyarlılık, özgüllük ve dolayısı ile tanısal doğruluk HBME-1 için daha düşük bulunmuştur (68). Hürthle hücreli tümörler ve apokrin değişiklikler gösteren tümörler de dahil toplam 205 tiroidektominin incelendiği bir çalışmada HBME-1 ile Hürthle hücreli olmayan tüm papiller karsinomların pozitif boyanma gösterdiği, ancak Hürthle hücreli tümörlerin ve Hürthle hücre değişikliği gösteren olguların HBME-1 ile negatif ya da fokal pozitif olduğu saptanmıştır. Bu nedenle HBME-1'in Hürthle hücre transformasyonu içeren tümörlerde kısıtlı yararı olduğu sonucuna varılmıştır (37). Foliküler adenomlar üzerine yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada oksifilik olmayan tümörlerde HBME-1'in intrakapsüler invazyon ve malignite ile daha yakından ilişkili olduğu sonucu bulunmuştur (5). Hashimoto tiroiditi olgularında yapılan bir araştırmada, fokal olarak papiller karsinom benzeri nükleer değişiklikler gösteren Hashimoto tiroiditi olgularının bu hücrelerde galektin-3 ve CK19 eksprese ettikleri saptanmış olup, bu hücrelerin normal tiroisit ile papiller karsinom arasında moleküler, genetik ve morfolojik özellikler bulundurduğu sonucuna varılmıştır (49). Bizim çalışmamızda tüm olguların %13.0'ü (n=14) Hürthle hücre değişikliği göstermektedir. Hürthle hücre değişikliği ile incelenen lezyonun diffüz, nodüler, papiller ya da foliküler morfolojisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.73). Hürthle hücre değişikliğinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek görüldüğü tek tanı grubu 6 olgu ile (%46,2) foliküler karsinomlardır. Malign

potansiyeli belli olamayan olguların ikisinde Hürthle hücre değişikliği saptanmıştır. Çalışmamızda yaptığımız bir başka gözlem de Hashimoto tiroiditi olan olguların bazılarında ön planda fokal olmak üzere, Hürthle hücre değişikliği olan alanlarda CK19, HBME-1 ve galektin-3 ile pozitiflik göstermiş olmalarıdır.

Sonuç olarak, CK-19, HBME-1 ve galektin-3 diferansiye tiroid tümörlerinde tanıya yardımcı olabilecek belirteçlerdir. Ancak tanı gücünü yaratan lezyonlarda bu belirteçlerin boyanma oranları ve pozitif boyanmanın hem benign hem malign olgularda belirli derecelere kadar görülüyor olması, hematoksilin-eozin kesitlerde yapılan histopatolojik değerlendirmenin kesin tanı için en anlamlı değerlendirme olduğunu, immünohistokimyasal çalışmaların yalnızca katkı sağlamada değeri olabileceğini göstermektedir.

ÖZET

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2004-2007 yılları arasında tanı almış olan tiroidektomi materyalleri incelenerek nükleer özellikleri, papiller morfolojileri veya kapsüler invazyon şüphesi açısından tanı güçlüğü oluşturan toplam 88 olgu ve karşılaştırma yapmak amacıyla tanı güçlüğü oluşturmada papiller veya foliküler karsinom tanısı almış 20 olgu belirlendi. Bu olgularda immünohistokimyasal olarak sitokeratin 19 (CK19), HBME-1 ve galektin-3 çalışıldı. En sık tanı güçlüğü yaratan lezyonun diffüz nükleer şüphe ile karakterli foliküler lezyon olduğu saptandı. Her üç immünohistokimyasal belirtecin de malign tümörlerde benign tümörlere göre daha sık pozitif boyanma gösterdiği, malign olgulardaki boyanma paterninin daha çok diffüz olma eğiliminde olduğu, malign potansiyeli belli olmayan olgularda ise boyanma oranlarının malign olgulardan daha düşük ve benign olgulardan daha yüksek olduğu belirlendi. En yüksek orandaki pozitiflikler ise papiller karsinom olgularında saptandı. Nükleer şüphe nedeniyle çalışmaya dahil edilen ve papiller karsinom tanısı alan olguların, nükleer şüphe nedeniyle çalışmaya dahil edilen ve benign verilen olguların ve şüphe yaratmadan papiller karsinom tanısı alan olguların bu üç belirteç ile immünohistokimyasal boyanma paternleri arasında fark izlenmedi. Bu bulgularla CK19, HBME-1 ve galektin-3'ün tanı güçlüğü yaratan tiroid nodüllerinde tanıya yardımcı olabileceği ancak kesin tanının hematoksilen-eozin kesitlerin incelenmesi ile yapılması gerektiği sonuna varıldı.

SUMMARY

Thyroidectomy materials that were examined in Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between the years 2004 and 2007 were reviewed for the present study and 88 cases with suspicious nuclear features, suspicious papillary structures and suspicious invasion were selected as well as a total of 20 papillary and follicular carcinomas with no difficulties in diagnosis. These 108 cases were immunohistochemically stained for cytokeratin 19, HBME-1 and galektin-3. The most common lesion which created diagnostic difficulty was determined to be follicular lesion with diffuse nuclear suspicion. It was found that all three immunohistochemical markers were more commonly positive in malignant tumors than benign ones, the pattern of positive staining tended to be diffuse in malignant cases and the ratios of positive staining in tumors with unknown malignant potential were intermediate between malignant and benign tumors. The highest ratios of positivity were detected in cases of papillary carcinoma. There were no significant differences between the staining patterns of the lesions with nuclear suspicion which were diagnosed as papillary carcinoma, the lesions with nuclear suspicion which were diagnosed as benign nodules and the cases of overt papillary carcinoma with no diagnostic difficulty. These findings yielded the conclusion that CK19, HBME-1 and galektin-3 have only a supplementary role in the diagnosis of thyroid tumors with diagnostic challenge and the ultimate diagnosis should be based on histopathological findings of routine hematoxylin and eosine sections.

REFERANSLAR

1. **Baloch ZW, Abraham S, Roberts S, LiVolsi VA:** Differential expression of cytokeratins in follicular variant of papillary carcinoma: an immunohistochemical study and its diagnostic utility. *Hum Pathol* 30:1166-1171, 1999
2. **Baloch ZW, Livolsi VA:** Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 117:143-150, 2002
3. **Baloch ZW, LiVolsi VA:** Pathology of Thyroid and Parathyroid Disease: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Mills SE (ed): ed 4: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, Vol 1, pp 557-619
4. **Beesley MF, McLaren KM:** Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 41:236-243, 2002
5. **Bogdanska M, Gornicka B, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Koperski L, Morton M, Wasiutynski A:** Comparison of CD15, galectin-3 and HBME-1 expression in follicular thyroid neoplasms. *Endokrynol Pol* 57:314-319, 2006
6. **Cabibi D, Cacciatore M, Guarnotta C, Aragona F:** Immunohistochemistry differentiates papillary thyroid carcinoma arising in ectopic thyroid tissue from secondary lymph node metastases. *Thyroid* 17:603-607, 2007

7. **Cameron BR, Berean KW:** Cytokeratin subtypes in thyroid tumours: immunohistochemical study with emphasis on the follicular variant of papillary carcinoma. *J Otolaryngol* 32:319-322, 2003

8. **Cameselle-Teijeiro J, Wenig B, Sobrinho-Simoes M, Albarez-Saavedra J:** Mucoepidermoid carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 82-83

9. **Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J:** Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55:805-828, 1985

10. **Carney JA, Volante M, Papotti M, Asa S:** Hyalinizing trabecular tumor: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 104-105

11. **Carpi A, Nicolini A, Gross MD, Fig LM, Shapiro B, Fanti S:** Controversies in diagnostic approaches to the indeterminate follicular thyroid nodule. *Biomed Pharmacother* 59:517-520, 2005

12. **Chan JK:** Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 117:16-18, 2002

13. **Chan JKC, Hirokawa M, Evans H, Williams ED, Osamura Y, Cady B:** Follicular adenoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. R. A. DeEllis EDW (ed): ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 98-103
14. **Chan JKC, LiVolsi V, Bondeson L, Albores-Saavedra J, Geisinger K, Sobrinho-Simoes M:** Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, p 84
15. **Cheuk W, Chan JKC, Dorfman DM, Giordano T:** Carcinoma showing thymus-like differentiation: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 96-97
16. **Cheuk W, Chan JKC, Dorfman DM, Giordano T:** Spindle cell tumour with thymus-like differentiation: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 94-95
17. **Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL:** Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol 14:338-342, 2001
18. **Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH:** Immunoexpression of HBME-1, high molecular weight cytokeratin, cytokeratin 19, thyroid transcription factor-1, and E-cadherin in thyroid carcinomas. J Korean Med Sci 20:853-859, 2005

19. **Cvejic D, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Havelka M, Sinadinovic J:** Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue. *Anticancer Res* 18:2637-2641, 1998

20. **Cvejic D, Savin S, Petrovic I, Paunovic I, Tatic S, Krgovic K:** Galectin-3 expression in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Histopathology* 47:209-214, 2005

21. **Cvejic DS, Savin SB, Petrovic IM, Paunovic IR, Tatic SB, Havelka MJ:** Galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma: relation to histomorphologic growth pattern, lymph node metastasis, extrathyroid invasion, and tumor size. *Head Neck* 27:1049-1055, 2005

22. **de Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, Assumpcao LV, Metze K, Ward LS:** Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 47:391-401, 2005

23. **DeEllis RA, Williams ED:** Thyroid and parathyroid tumors: introduction: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 51-56

24. **Gandolfi PP, Frisina A, Raffa M, Renda F, Rocchetti O, Ruggeri C:** The incidence of thyroid carcinoma in multinodular goiter: retrospective analysis. *Acta Biomed* 75:114-117, 2004

25. **Guyetant S, Michalak S, Valo I, Saint-Andre JP:** Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry. *Ann Pathol* 23:11-20, 2003

26. **Hirokawa M, Horiguchi H, Wakatsuki S, Miki H, Sonoo H, Manabe T:** Intranodal benign thyroid tissue: significance of HBME-1 in differentiation from metastatic papillary thyroid carcinoma. *Apmis* 109:875-880, 2001

27. **Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, Akahani S, Yoshida J, Hattori K:** Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 85:2475-2484, 1999

28. **Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F:** Long-term follow-up for patients with papillary thyroid carcinoma treated as benign nodules. *Anticancer Res* 27:1039-1043, 2007

29. **Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F:** HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma. *Anticancer Res* 25:179-182, 2005

30. **Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F:** Galectin-3 expression in follicular tumours: an immunohistochemical study of its use as a marker of follicular carcinoma. *Pathology* 37:296-298, 2005

31. **Kato R, Bray CE, Suzuki K, Komiyama A, Hemmi A, Kawaoi A:** Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Hum Pathol* 26:139-146, 1995

32. **Laco J, Ryska A:** The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of thyroid gland tumors with follicular growth pattern. *Cesk Patol* 42:120-124, 2006

33. **Lam KY, Sakamoto A:** Squamous cell carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, p 81

34. **Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A:** Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 107:1255-1264, 2006

35. **LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrino-Simoes M, Wenig B:** Papillary carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 57-66

36. **Lubitz CC, Fahey TJ, 3rd:** The differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Adv Surg* 39:355-377, 2005

37. **Mai KT, Bokhary R, Yazdi HM, Thomas J, Commons AS:** Reduced HBME-1 immunoreactivity of papillary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma-related neoplastic lesions with Hurthle cell and/or apocrine-like changes. *Histopathology* 40:133-142, 2002

38. **Mai KT, Ford JC, Yazdi HM, Perkins DG, Commons AS:** Immunohistochemical study of papillary thyroid carcinoma and possible papillary thyroid carcinoma-related benign thyroid nodules. *Pathol Res Pract* 196:533-540, 2000

39. **Mai KT, Landry DC, Thomas J, Burns BF, Commons AS, Yazdi HM:** Follicular adenoma with papillary architecture: a lesion mimicking papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 39:25-32, 2001

40. **Mase T, Funahashi H, Koshikawa T, Imai T, Nara Y, Tanaka Y:** HBME-1 immunostaining in thyroid tumors especially in follicular neoplasm. *Endocr J* 50:173-177, 2003

41. **Matias-Guiu X, DeEllis R, Molley JF, Gagel RF, Albores-Saavedra J, Bussolati G:** Medullary thyroid carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 86-91

42. **Mehrotra P, Okpokam A, Bouhaidar R, Johnson SJ, Wilson JA, Davies BR:** Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology* 45:493-500, 2004

43. **Miettinen M, Kovatich AJ, Karkkainen P:** Keratin subsets in papillary and follicular thyroid lesions. A paraffin section analysis with diagnostic implications. *Virchows Arch* 431:407-413, 1997

44. **Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL:** Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol* 19:1631-1637, 2006

45. **Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R:** Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck* 26:960-966, 2004

46. **Ordenez N, Baloch Z, Matias-Guiu X, Evans H, Farid NR, Fagin JA:** Undifferentiated (anaplastic) carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 77-80

47. **Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J:** Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 18:541-546, 2005

48. **Park YJ, Kwak SH, Kim DC, Kim H, Choe G, Park do J:** Diagnostic value of galectin-3, HBME-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin D1

- and p27(kip1) in the differential diagnosis of thyroid nodules. J Korean Med Sci 22:621-628, 2007
49. **Prasad ML, Huang Y, Pellegata NS, de la Chapelle A, Kloos RT:** Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. Histopathology 45:39-46, 2004
 50. **Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT:** Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. Mod Pathol 18:48-57, 2005
 51. **Rosai J:** Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. Tumori 89:517-519, 2003
 52. **Rosai J:** Thyroid gland: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J (ed): ed 9: Mosby, 2004, Vol 1, pp 515-594
 53. **Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML:** Pitfalls in thyroid tumour pathology. Histopathology 49:107-120, 2006
 54. **Rossi ED, Raffaelli M, Mule A, Miraglia A, Lombardi CP, Vecchio FM:** Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3

- differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathology* 48:795-800, 2006
55. **Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D, Arecco F, Mussa A, Puligheddu B:** Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. *J Endocrinol Invest* 27:311-317, 2004
 56. **Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P:** Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5152-5158, 2001
 57. **Sanabria A, Carvalho AL, Piana de Andrade V, Pablo Rodrigo J, Vartanian JG, Rinaldo A:** Is galectin-3 a good method for the detection of malignancy in patients with thyroid nodules and a cytologic diagnosis of "follicular neoplasm"? A critical appraisal of the evidence. *Head Neck* 29:1046-1054, 2007
 58. **Schlumberger MJ:** Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 338:297-306, 1998
 59. **Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT:** Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 126:700-708, 2006
 60. **Sobrinho-Simoes M, Albores-Saavedra J, Tallini G, Santoro M, Volante M, Pilotti S:** Poorly differentiated carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of

Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 73-76

61. **Sobrinho-Simoes M, Asa SL, Kroll TG, Nikiforov Y, DeEllis R, Farid P:** Follicular carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, pp 67-72

62. **Sobrinho-Simoes M, Camaselle-Teijeiro J, Harach HR:** Mucinous carcinoma: Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. DeEllis RA, Williams ED (eds), ed. Lyon: IARC Press, 2004, p 85

63. **Stephenson TJ:** Papillary carcinoma of the thyroid: a tumour still with no benign neoplastic counterpart. *Histopathology* 39:536-538, 2001

64. **Suster S:** Thyroid tumors with a follicular growth pattern: problems in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130:984-988, 2006

65. **Teng XD, Wang LJ, Yao HT, Li J, Ding W, Yan LP:** Expression of cytokeratin19, galectin-3 and HBME-1 in thyroid lesions and their differential diagnoses. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 33:212-216, 2004

66. **Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, Materazzi G, Berti P, Minuto M:** Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly

expressed in encapsulated type; comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Hum Pathol* 38:1482-1488, 2007

67. **Viacava P, Bocci G, Tonacchera M, Fanelli G, DeServi M, Agretti P:** Markers of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis in thyroid adenomas: a comparative immunohistochemical and genetic investigation of functioning and nonfunctioning nodules. *Thyroid* 17:191-197, 2007
68. **Volante M, Bozzalla-Cassione F, DePompa R, Saggiorato E, Bartolazzi A, Orlandi F:** Galectin-3 and HBME-1 expression in oncocytic cell tumors of the thyroid. *Virchows Arch* 445:183-188, 2004
69. **Weinberger PM, Adam BL, Gourin CG, Moretz WH, 3rd, Bollag RJ, Wang BY:** Association of nuclear, cytoplasmic expression of galectin-3 with beta-catenin/Wnt-pathway activation in thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:503-510, 2007
70. **Williams ED:** Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol* 8:181-183, 2000
71. **Xu XC, el-Naggar AK, Lotan R:** Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications. *Am J Pathol* 147:815-822, 1995

72. **Yang QX, Shao CK, Feng ZY, Huang BQ, Han AJ, Xiong M:** [Detection of cytokeratin 19 and thyroperoxidase expressions in the diagnosis of thyroid diseases].
Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 25:678-681, 2005