

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA  
IMP3, NÜKLEOFOSMİN VE KI-67 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.AYGÜN YÖRÜKOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. NAGİHAN YALÇIN**

**DENİZLİ-2013**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARINDA  
IMP3, NÜKLEOFOSMİN VE KI-67 EKSPRESYONUNUN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR.AYGÜN YÖRÜKOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. NAGİHAN YALÇIN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin ..... tarih ve ..... nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2013**

Prof. Dr. Nagihan Yalçın danışmanlığında Dr. AYGÜN YÖRÜKOĞLU tarafından yapılan “ Tiroid Papiller Karsinomlarında IMP3, Nükleofosmin ve Ki67 ekspresyonunun önemi ” başlıklı tez çalışması 23/10/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Patoloji Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Prof. Dr. Neşe Ç. DEMİRKAN  
Dipl. Tescil No : 59941  
Uzmanlık Tescil No : 36981  
Patoloji Uzmanı

ÜYE

Prof. Dr. Nagihan YALCIN  
Patoloji Uzmanı  
Tescil No: 37939-59913  
PAU Tıp Fakültesi

ÜYE

Dr. Ferda ...  
Patoloji Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

23.../10/2013

Prof. Dr. ....  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## **TEŞEKKÜR**

*Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;*

*Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam sayın Prof. Dr. Nagihan Yalçın'a*

*Eğitim sürecimde bana yardımcı olan bölüm hocalarımdan; Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Neşe Çallı Demirkan, Doç. Dr. Metin Akbulut, Doç. Dr. Ferda Bir, Doç. Dr. Nilay Şen Türk'e, katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Zencir ve asistanı Dr. Utku Uzun'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma;*

*Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan canım annem ve babama, eşime ve ailesine teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Aygün Yörükoğlu*

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
TİROİD KANSERLERİ	4
TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI	
Epidemiyoloji	7
Klinik	7
Makroskopik özellikler	8
Mikroskopik özellikler	8
Varyantlar	11
Ayırıcı tanı	17
İmmünohistokimya	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	47

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CEA: Karsinoembriyojenik antijen

CK: Sitokeratin

FK: Foliküler Karsinom

FVPTK: Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

HBME-1: İnsan Kemik İliği Endotelyal Hücresi

HCA: Hurthle Hücreli Adenom

HCC: Hepatoselüler Karsinom

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IMP3: İnsülin benzeri büyüme faktörü mRNA bağlayıcı protein

LVE: Lenfovasküler embolüs

MDM2: Murine Double Minute-2

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

MNG: Multinodüler Guatr

NPM: Nükleofosmin

PAS: Periyodik Asit Shift

PIN: Prostatik İntraepitelyal Neoplazi

PTMK: Papiller Tiroid Mikrokarsinom

RCC: Renal hücreli karsinom

RT-PCR: Ters Transkriptaz - Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

TNM: Kanser Evreleme Sistemi

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

TTF-1: Tiroid Transkripsiyon Faktör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> Papiller karsinom, konvansiyonel varyant (x100)	25
<b>Şekil 2</b> Papiller karsinom, konvansiyonel varyant (x200)	26
<b>Şekil 3</b> Mikropapiller karsinom (x400)	26
<b>Şekil 4</b> Papiller karsinom, Warthin benzeri varyant (x400)	27
<b>Şekil 5</b> Papiller karsinom, foliküler varyant (x100) Papiller karsinom olgusunda nükleer ve sitoplazmik nükleosfosmin ekspresyonu	27
<b>Şekil 6</b> Papiller karsinom, onkositik varyant (x200) Diffüz hiperplazi olgusunda nükleer ve sitoplazmik Nükleofosmin ekspresyonu	28
<b>Şekil 7</b> Papiller karsinom, Ki-67 ekspresyonu (x200)	29
<b>Şekil 8</b> IMP3 + Papiller karsinom olgusu (fokal sitoplazmik boyanma) (x200)	30
<b>Şekil 9</b> Tümöral (sağ) ve nontümöral (sol) tiroide nükleofosmin ile diffüz nükleer ekspresyon (x200)	31
<b>Şekil 10</b> Papiller karsinom olgusunda nükleer ve sitoplazmik nükleosfosmin ekspresyonu (x200)	32
<b>Şekil 11</b> Diffüz hiperplazi olgusunda nükleer ve sitoplazmik nükleofosmin ekspresyonu (x200)	32

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Dünya Sağlık Örgütü 2004 Sınıflama Sistemi	6
<b>Tablo 2</b> Olguların dağılımı	25
<b>Tablo 3</b> Tümör olgularının yaş, cinsiyet, tümör çapı dağılımları	28
<b>Tablo 4</b> Papiller karsinom varyantlarındaki Ki67 proliferasyon indeksi	29
<b>Tablo 5</b> Ki-67 proliferasyon indeksinin lenfovasküler embolüs varlığı ile ilişkisi	30
<b>Tablo 6</b> IMP3'ün tümör olgularındaki dağılımı	31
<b>Tablo 7</b> Nükleer ve sitoplazmik nükleofosmin ekspresyonu gösteren olguların dağılımı	33



## ÖZET

### **Tiroid papiller karsinomlarında IMP3, nükleofosmin ve Ki-67 ekspresyonunun önemi**

Dr Aygün Yörükoğlu

Papiller tiroid karsinomu (PTK) tiroidin en yaygın görülen malign tümördür. Patolojik tanısı klasik nükleer özelliklerin varlığına dayanır. PTK ları morfolojik özelliklerine göre tanı almasına rağmen, bazı benign tiroid lezyonları PTK'unun sitolojik özelliklerini, arşitektürünü ve büyüme paternini taklit ederek ayırıcı tanıda problem oluşturabilir. Galektin-3, CK19 ve HBME-1 başta olmak üzere PTK tanısını destekleyen çok sayıda markır bulunmaktadır. Ancak bazı olgularda bu markırlar da ayırıcı tanıda yardımcı olamadığı için daha sensitif ve spesifik markırlara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı tiroid papiller karsinomlarında ve tiroid bezinin benign lezyonlarında IMP3, Nükleofosmin (NPM) ekspresyonunu ve bu markırların Ki-67 proliferasyon indeksi ile korelasyonunu araştırmaktır. Ayrıca papiller ve mikropapiller karsinomlar arasında IMP3, NPM ve Ki-67 proliferasyon indeksi yanısıra klinikopatolojik parametreler açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Biz 84 klasik ve diğer varyantları içeren papiller karsinom olgusu, 10 multinodüler guatr, 10 kronik lenfositik tiroidit, 10 diffüz hiperplazi, 10 normal tiroid olgusu içeren 124 olgu ile çalıştık. Formalin ile fikse edilmiş dokularda IMP3, NPM ve Ki-67 immünohistokimyasal yöntemle boyandı.

IMP3 ile benign lezyonlarda hiç ekspresyon izlenmezken, yalnızca papiller karsinom olgularında boyanma görüldü. Ancak boyanma paterni fokal ve zayıf sitoplazmik idi. Nükleofosmin ile neoplastik ve nonneoplastik tiroid dokusunda diffüz nükleer boyanma, bazı alanlarda sitoplazmik boyanma izlendi. Dolayısıyla sitoplazmik boyanma değerlendirildi ve papiller karsinomlar ile benign lezyonlar arasında sitoplazmik boyanma açısından anlamlı farklılık bulunamadı. IMP3, NPM ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Tümör boyutu, lenfovasküler embolüs ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Ayrıca tümör boyutu ve lenfovasküler embolüs arasında da anlamlı korelasyon bulundu.

Anahtar kelimeler: Nükleofosmin, IMP3, Tiroid, papiller karsinom, immünohistokimya.

## SUMMARY

### **The importance of the expression of IMP3, nucleophosmin and Ki-67 at papillary thyroid carcinoma.**

DrAygünYörükoğlu

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common malignant tumor of the thyroid gland. Its pathologic diagnosis is based on classic nuclear features. Although a majority of PTC can be diagnosed on the basis of morphological features, some benign thyroid lesions may pose problems in diagnosis by mimicking cytologic features, architecture or growth patterns of PTC. There are useful markers such as Galectin-3, HBME-1 and CK19 to support the diagnosis of thyroid papillary carcinoma. However these markers are not useful in some cases and therefore more sensitive and spesific markers are needed for differential diagnosis.

The purpose of this study was to investigate IMP3 and Nucleophosmin (NPM) expressions in benign thyroid lesions and papillary carcinomas of thyroid and also to determine the correlation of these markers with Ki-67. In addition we compared IMP3, NPM, Ki-67 expressions and any differences in the clinic-pathological parameters between papillary and micropapillary carcinomas.

We examined 124 thyroid lesions including 84 classic and other variants of PTK, 10 multinodular goiters, 10 chronic lymphocytic thyroiditis, 10 diffuse hyperplasia, and 10 normal thyroid tissues. Immunohistochemistry was performed on formalin fixed sections using antibody to IMP3, NPM and Ki-67.

The results showed that only papillary thyroid carcinomas stained with IMP3 and there was no staining in benign thyroid lesions. However, only focal and slight IMP3 staining pattern was observed. Diffuse nuclear staining and in some areas cytoplasmic staining with nucleophosmin were observed in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues. So, cytoplasmic staining was evaluated and no significantly differences were found between papillary thyroid carcinomas and benign thyroid lesions. No significant correlation was found between IMP3, NPM and Ki-67 proliferation index. There was statistically significant correlation between tumor size, lenfovacular embolus and Ki-67 proliferation index. Also, significant correlation was found between tumor size and lenfovacular embolus.

Key words: Nucleophosmin, IMP3, thyroid, papillary carcinoma, immunohistochemistry.

## GİRİŞ

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en yaygın görülen kanserlerdir. Dünya genelinde birçok ülkede tüm kanserlerin ortalama %1,5'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. Tiroid tümörleri genellikle 2. dekattan sonra görülür. Kadınlarda geç reprodüktif dönemde (4. ve 5. dekad), erkeklerde ise 6. dekatta pik yapar (1,2).

Son yıllarda görülme sıklığında hızlı bir artış izlenmektedir. Bu artış bazı faktörlere bağlanmaktadır. Bunlar:

- USG nin yaygın kullanımı ve ince iğne aspirasyon yönteminin yardımı sayesinde 1cm den küçük boyuttaki lezyonların daha kolay yakalanabilmesi
- Histopatolojik kriterlerin geçmiş yıllara göre daha net olması
- Radyasyon maruziyetinin ve iyottan zengin diyet kullanımının artması (1).

Papiller karsinom tanısı klasik nükleer özelliklerin varlığı ile konulmaktadır. Benign lezyonlardan bazıları papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini, arşitektürünü ve büyüme paternini taklit ederek ayırıcı tanıda sıkıntı oluşturabilir (3).

Papiller karsinomunun benign tiroid lezyonlarından ayırıcı tanısında faydalanılan Galektin 3, HBME-1, CK 19 başta olmak üzere CİTED1, ret\PTC onkogen, PAX8-PPAR, CD44v6, CD57 gibi immünohistokimyasal markırlar popülaritesini korumaktadır. Ancak bu markırlardan hiçbiri tek başına yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmadığı için panel olarak kullanılması tercih edilmekte, yeni markır arayışları devam etmektedir (1, 3, 4).

Tiroid papiller karsinomunun 10'dan fazla histolojik varyantı tanımlanmıştır: mikropapiller karsinom, foliküler varyant papiller karsinom, uzun hücreli varyant, solid varyant, diffüz sklerozan varyant, kolumnar hücreli varyant, onkositik varyant, Warthin benzeri varyant, şeffaf hücreli varyant, fasiitis benzeri stromaya sahip varyant, kabara çivisi morfolojisine sahip varyant ve diğer seyrek görülen yeni tanımlanmış varyantlar (1, 2).

Papiller karsinomun foliküler varyantının benign lezyonlardan foliküler adenomla ayırıcı tanısında sıkıntı yaşanabilir. Klasik nükleer özelliklerin varlığı ve immünohistokimyasal yöntemle ayırıcı tanıya gidilebilir (2).

Onkositik varyant, onkositik foliküler adenom ile karışabilir (2).

Warthin benzeri varyant onkositik sitoplazma nedeniyle onkositik papiller hiperplastik nodül ve Hurthle hücreli lezyonlarla karışabilir; ancak Hurthle hücreli lezyonlarda yuvarlak nükleus ve belirgin nükleol izlenirken, papiller karsinomların diğer tipik nükleer özellikleri görülmez (3).

Şeffaf hücreli varyant papiller karsinomu paratiroid tümörlerinden ayırt etmek gerekir. Ayırım temelde nükleer özellikler ve immünohistokimya ile yapılır (1, 2).

Papiller mikrokarsinom; papiller karsinom varyantlarından en sık görüleni olup, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'insidental olarak saptanan 1 cm'den küçük papiller karsinom' olarak tanımlanmıştır. Ancak farklı otörler tarafından farklı sınırlar kabul edilmektedir. Farklı terminolojiler de kullanılmaktadır. Bunlar; okkült papiller karsinom, okült sklerozan karsinom, küçük papiller karsinom, kapsülsüz sklerozan tümördür. 0,2 cm lik lezyonları bile kolaylıkla saptayan gelişmiş görüntüleme teknikleri sayesinde papiller karsinomların en sık görülen varyantıdır (1, 2).

IMP 3, insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II)'nin m-RNA bağlayıcı proteinlerinden biridir (diğerleri IMP 1 ve IMP 2). Kromozom 7p11.2'de lokalizedir. Onkofetal bir protein olan IMP 3, embriyogenez sırasında fetal dokulardan (epitelyum ve kas dokusu) ve plasentadan eksprese olur. Son 5 yılda yapılan çalışmalarda, başta pankreas olmak üzere, karaciğer, böbrek, uterus, testis gibi birçok yetişkin insan tümöründe ve nadiren benign dokularda re-eksprese olduğu ortaya konmuştur. IMP3, IGF-II'nin 5'-3 m-RNA bölgesini bağlamak suretiyle IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenler. IGF-II, IGF-I'e bağlanarak IGF-I reseptörünü aktive eder ve bu reseptörün tirozin fosforilasyonunu uyarır. Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü hücreye mitojenik sinyaller gönderir. Sonuçta hücre siklus regülasyonunun kaybı ve buna bağlı olarak apoptotik döngünün bozulması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması, yani karsinogenez başlatılır. Eksprese olduğu tümörlerde IMP3, ileri evre ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir. Tiroid karsinomu ve IMP3 ilişkisi son yıllarda çalışılan güncel bir konu olup, literatürde bu konu ile ilgili sadece üç çalışma bulunmaktadır (6-8).

Nükleofosmin nükleolün granüler bölgesinde eksprese edilen 37 Kdal'luk nükleolar bir fosfoproteindir. Ayrıca nükleus ve sitoplazma arasında da yer alabilir. Periribozomal partiküllerin transportu, ribozom biogenezi, stres uyarısına cevap, DNA transkripsiyonunun

düzenlenmesi, genomik stabilitenin sürdürülmesi gibi birçok süreçte etkilidir. Ayrıca DNA tamir süreci ve tümör süpresyonu ile de ilişkilidir. Ekspresyon düzeyine bakılarak potansiyel bir onkogen ya da potansiyel bir tümör süpresör gibi davranabilir. Nükleofosminin meme, gastrointestinal sistem ve prostatın solid tümörlerinde ekspresyonunun arttığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Tiroidde ise günümüze kadar yapılan sadece iki çalışma bulunmaktadır (9, 10).

Ki-67, ilk defa 1983'de Gerdes ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, tonsil germinal merkez hücreleri, çok katlı epitelin bazal hücreleri ve intestinal epitelin kript hücreleri gibi proliferatif hücrelerde gösterilmiştir. Ki-67, hücre siklusunun Go fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. 345 ve 395 kd ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. kromozom üzerinde yer alır. İmmunhistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferatif indeksi gösterir. Tiroid karsinomlarında Ki-67 proliferasyon indeksi konusunda yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı otörler Ki67'nin tanısal ve prognostik olarak yararlı bir markır olabileceğini savunurken, bazı otörler çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edememişlerdir (11-16).

Bu çalışmada; IMP3 ve nükleofosmin ekspresyonununun tiroid papiller karsinomlarını benign lezyonlardan ayırmadaki değeri, papiller ve mikropapiller karsinom arasında IMP3 ve Nükleofosmin ekspresyonunda farklılık olup olmadığını, Ki-67 indeksi ile IMP3 ve Nükleofosmin ekspresyonu arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Literatürde oldukça az sayıda çalışma bulunan ve tiroid papiller karsinomlarında önemi bilinmeyen bu konu araştırılıp tartışılacaktır.

## GENEL BİLGİLER

Tiroid erken fetal hayatta sindirim kanalı endoderminin baş bölgesinden gelişir. (17)

Fetüste tiroid yapımı 10-12. haftalarda başlar (17).

Tiroid bezinin fonksiyonu, metabolizmayı stimüle eden tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarını sentezlemektir (17).

Tiroid bezi, servikal bölgede larinksin önünde yerleşmiş, isthmusla birleşen iki lobdan oluşan, ince fibröz kapsülle çevrili bir organdır. Yetişkin bayanlarda ortalama 18 gr, erkeklerde ise 15 gr ağırlığındadır (1).

Tiroid bezi foliküllerden oluşur. Foliküllerin içi kolloidle doludur. Her bir folikül tek sıralı kübik folikül epitel hücreleri ile döşelidir. Parafoliküler hücreler olarak da bilinen C hücreleri folikülerin periferinde, tek başına ya da küçük gruplar halinde bulunan, kalsitonin üreten hücrelerdir. C hücreleri poligonal, yuvarlak ya da iğsi görünümlü hücrelerdir (1).

## TİROİD KANSERLERİ

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en yaygın görülen kanserlerdir. Dünya genelinde birçok ülkede tüm kanserlerin ortalama %1,5'ini oluşturmaktadır (1). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha fazladır. Tiroid tümörleri genellikle 2. dekattan sonra görülür. Kadınlarda geç reproduktif dönemde (4. ve 5. dekad) erkeklerde ise 6. dekatta pik yapar (1, 2). Tiroid karsinomlarının % 80'ini papiller karsinomlar, %15'ini folliküler karsinomlar, %3'ünü medüller karsinomlar, %2'den azını anaplastik karsinomlar oluşturur (1).

Etiyolojide genetik faktörler, endojen hormonal faktörler, çevresel faktörler yer almaktadır. Genetik faktörlerle en fazla ilişkili olan tiroid kanseri, medüller karsinomdur. Medüller karsinom olgularının çoğunluğu MEN sendromlarına eşlik eder (1, 2).

İyonize radyasyon maruziyeti en önemli risk faktörlerinden biridir. Maruz kalma yaşı ve radyasyon dozu önemlidir. 15 yaşından küçük yaşta maruziyet ve 2 Gy den yüksek doz radyasyon maruziyeti tiroid kanseri gelişme riskini artırır. Radyasyonla en çok ilişkili tiroid kanseri papiller karsinomun solid varyantıdır (2).

On yılı aşan benign tiroid nodülü, adenomu ya da multinodüler guatr öyküsü tiroid kanser gelişiminde önemli risk faktörlerinden birisidir. Özellikle foliküler adenomlardan uzun yıllar sonra foliküler karsinom gelişebilmektedir (18). Graves ve Hashimoto tiroiditi ile tiroid

karsinomu ilişkisi kesinleşmemiş olsa da bazı çalışmalarda Graves ve Haşimoto tiroiditi nedeniyle takip edilen hastalarda tiroid papiller karsinom sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (2, 18).

İyot eksikliği foliküler ve anaplastik karsinom gelişiminden sorumlu tutulmaktayken, iyot fazla alımı da papiller karsinom gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (2).

Endojen hormonal faktörler özellikle kadınlarda olmak üzere, tiroid kanserlerinin tüm tipleri için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda 4. ve 5. dekatta tiroid kanserleri daha sık görülmektedir. Ekzojen strojen kullanımı, gecikmiş gebelik, indüklenmiş menapoz, gebelik sayısı ve obezitenin tiroid kanseri gelişim riskini attırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi

**Tiroid Karsinomları**

Papiller Karsinom

Foliküler Karsinom

Az Differansiye Karsinom

Anaplastik Karsinom

Skvamöz hücreli Karsinom

Mukoepidermoid Karsinom

Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom

Müsinöz Karsinom

Medüller Karsinom

Mikst Medüller ve Foliküler Hücreli Karsinom

Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör

Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

**Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler**

Foliküler Adenom

Hyalinize Trabeküler Tümör

**Diğer Tiroid Tümörleri**

Teratom

Primer Lenfoma veya Plazmasitom

Ektopik Timoma

Anjiyosarkom

Düz Kas Tümörleri

Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Paraganglioma

Soliter Fibröz Tümör

Foliküler Dendritik Hücreli Tümörler

Langerhans Hücreli Histiyositoz

Sekonder Tümörler



## **TİROİD PAPİLLER KARSİNOMLARI**

Papiller karsinomlar tiroidin folliküler hücrelerinden köken alan, karakteristik nükleer özelliklere sahip iyi diferansiye malign tümörleridir (1, 2).

### **EPİDEMİYOLOJİ**

Papiller karsinomlar tiroid kanserleri arasında en sık görülen kanserlerdir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülür. Görülme sıklığı son yıllarda artış göstermektedir (1, 2). En sık ortalama 46 yaşta izlenir (1). Etiyolojide iyonize radyasyon başta olmak üzere iyottan zengin diyet, zeminde yatan benign tiroid lezyonları, hormonal ve reproduktif faktörler ve herediter faktörler sorumlu tutulmaktadır (1).

Papiller karsinomlarda BRAF gen mutasyonu başta olmak üzere RET\PTC rearanjmanları, RAS genini etkileyen nokta mutasyonlar en sık görülen moleküler patolojilerdir (1).

### **KLİNİK**

Hastalarda genellikle ağrılı tiroid nodülü saptanır. Disfaji, stridor, yutkunma güçlüğü gibi lokal semptomlar izlenebilir. Hastaların %27'sinde servikal lenfadenopati mevcuttur. Bazı olgularda hastalar tamamen asemptomatik olup, başka nedenlerle yapılan taramalar sırasında insidental olarak tiroid nodülü saptanır (1, 2).

USG incelemede genellikle iyi sınırlı, hipoekoik ya da izoekoik solid nodül şeklinde izlenir. Kistik değişiklikler izlenebilir. Renkli dopplerde punktat mikrokalsifikasyonlar ve nodül merkezinde yüksek santral kan akımı en sık izlenen bulgulardır. Ancak USG bulgularının hiçbiri malignite için spesifik değildir. BT ve MR gibi diğer yöntemlerle substernal kitleler, ekstratiroidal yayılım ve servikal lenfadenopati değerlendirilebilir (1).

Papiller karsinomlar genellikle infiltratif sınırlı olup; çevre adipo doku, çizgili kas veya rekkürren laringeal sinire invazyon görülebilir. Ekstratiroidal yayılım ortalama %20-25

olguda görülse de BRAF (+) olgularda daha sık, folliküler varyant papiller karsinom olgularında daha seyrek görülür. Papiller karsinomlar genellikle lenf nodu metastazı yaparlar, bunun yanısıra %2-5 hastada uzak metastaz görülür (19). Uzak metastaz genellikle akciğerlerde (%70) daha nadiren kemik (%20) ve yumuşak dokuda izlenebilir (1).

### **MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER:**

İrregüler kenarları olan iyi sınırlı nodüllerdir. Özellikle folliküler varyant tiroid karsinomları olmak üzere kapsül izlenebilir. 1 cm'den küçük ya da birkaç cm çapında olabilir. Kesi yüzü ten, kahverengi, gri, beyaz solid görünümlü olup, kalsifikasyon, fibrozis ya da kistik alanlar içerebilir (1, 2).

### **MİKROSKOPİK ÖZELLİKLER:**

#### **Arşitektür:**

Genellikle pür papiller patern izlenir ya da farklı oranlarda neoplastik foliküller eşlik eder. 2/3 sinde papiller patern baskın olup, 1/3'inde foliküler patern hakimdir. %20 olguda solid ve trabeküler patern izlenir, ancak nadiren baskın paterni oluşturur (1).

#### **Tümör hücreleri:**

Tümör hücreleri tipik olarak küboidal ve kolumnar biçimde olup, papiller çıkıntılar ve folikülleri döşerler. Hücreler genellikle nonneoplastik tiroositlerden büyük olup; geniş, soluk, eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Nükleer özellikler tipiktir. Nükleuslar normalden büyük olup, nükleer kalabalıklaşma ve nükleuslarda üst üste binme, kromatin şeffaflaşması, nükleer kontürlerde irregülarite, nükleer yarıklanma ve psödoinklüzyonlar, ekzantrik yerleşimli multiple mikronükleol karakteristik bulgulardır (1).

### ***Nükleer büyüme:***

Papiller tiroid karsinomlarında nükleus/sitoplazma oranı artar. Bunun sonucunda üst üste binmeler, kalabalıklaşma, nükleuslarda polarizasyon kaybı izlenir (1, 2).

### ***Nükleer irregülarite:***

Papiller karsinomlarda nükleer membranlar irregüler görünümdeydir. Nükleuslar oval ya da elonge görünümde olup irregüler kenarlara sahiptir. Bazı alanlarda tipik olarak serebriform görünüm kazanabilirler. Sentrozomların bu nükleer değişikliklerde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (20).

### ***Nükleer yarıklanma ve psödoinklüzyonlar:***

Nükleer membranlar kendi içine kıvrılarak yarıklanma ya da intranükleer psödoinklüzyon formasyonları oluşabilir. İntranükleer psödoinklüzyonlar sitoplazmanın nükleus içine doğru derin invajinasyonu sonucu meydana gelir. Psödoinklüzyonlar klasik ve uzun hücreli varyantta daha sık izlenmekle birlikte tek başına tanısıl değildir. Psödoinklüzyonları doku takip artefaktı olan psödo-psödoinklüzyonlardan ayırt etmek gerekir. Bu ayırmada iki kriter önemlidir: Psödoinklüzyonda inklüzyon içeriği sitoplazmik içerik ile aynı renk olmalı, inklüzyon kenarları keskin sınırlı ve seçilebilir olmalıdır. Ayrıca psödoinklüzyonların stromal hücrelerde değil foliküler epitelde olduğuna dikkat edilmelidir (20).

### ***Nükleer vezikülasyon:***

Birçok malignitede izlenen hiperkromazinin tersine papiller tiroid karsinomunda nükleuslar hipokromatik olup, periferel kromatin marjinasyonu izlenir. Bu da nükleuslarda şeffaf, veziküle görünüme neden olur. Patogenezi ise henüz aydınlatılmamıştır. Onkositik değişiklikler gösteren papiller karsinomlarda nükleus daha hiperkromatik görünümdeydir. Bu da onkositik papiller tiroid karsinomlarının tanısında zorluk oluşturmaktadır (20).

***Belirgin mikronükleol:***

Papiller tiroid karsinomlarında nükleuslarda birden fazla küçük ekzantrik yerleşimli mikronükleol izlenir. Normal folikül epitel hücrelerinde santral yerleşimli tek nükleol izlenir (20).

**Psammom cisimler:**

Papiller karsinomların %40-50'sinde izlenir. Yuvarlak, sferik kenarları olan, konsantrik tabakalar oluşturmuş kalsiyum depozitleridir. Gerçek psammom cisimlerin bir grup nekrotik tümör hücresinin ortasında çökmüş tabakalar oluşturmuş kalsiyum depozitleri olduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin arasında ya da lenfatik kanalda lokalizedir. Folikül lümeni içindeki kalsifikasyonlar daha çok foliküler adenomlar ve karsinomlarda izlenir. Nontümöral parankim içinde görülen psammom cisimleri ise tümör varlığını işaret eder (1, 2).

Benign lezyonlarda dejenerasyon bulgusu olan distrofik mikrokalsifikasyonlardan konsantrik laminasyonların varlığı ile ayırt edilmelidir (20).

Papiller karsinomda fibrozis sık izlenir. Fibröz bantlar tümörü nodüllere ayırabilir ya da psödokapsül izlenimi oluşturabilir. Fibrozis genellikle sklerotik tiptedir. Nadiren desmoplastik tipte görülür (1).

Neoplastik foliküller içindeki kolloid daha koyu ve eozinofiliktir (1, 2).

Papiller karsinomların %20'sinde skuamöz metaplazi görülür. Daha sıklıkla klasik papiller büyüme paterni olanlarda ve diffüz sklerozan varyantta izlenir (1).

Olguların %25-40'ında lenfositik infiltrasyon görülür (1).

## **MİKROSKOPİK VARYANTLAR:**

### **Mikropapiller karsinom:**

2004 WHO sınıflamasında insidental olarak saptanan, 1 cm den küçük tümörler olarak tanımlanmıştır(2). Ancak çoğu çalışmada insidental olarak saptanma kriteri dikkate alınmamıştır. Benign tiroid lezyonları nedeniyle yapılan tiroidektomilerde papiller mikrokarsinomlar %5-17 oranında saptanır. Papiller karsinomlar içindeki oranı ise görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle artış göstermektedir (1).

Genellikle 0,1-0,3 cm arasında olup; papiller, foliküler ya da mikst patern sergiler. Kapsüllü, düzenli sınırlı ya da infiltratif sınırlı olabilir. Bazı çalışmalarda multifokalite ve fibrozisin, rekürrens ve metastatik davranışla ilişkili olduğu belirtilmiştir (2).

Papiller mikrokarsinomlar genel olarak iyi prognozlu olarak bilinmesine rağmen, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapan kötü prognozlu olgularda bildirilmiştir. Dolayısıyla bu konudaki tartışmalar devam etmektedir (4, 5).

### **Foliküler varyant:**

Papiller karsinomların %15-20'sini oluşturur. Papiller arşitektür yoktur. Tamamen neoplastik folliküllerden oluşur. Bazen yuvalanmalar ya da trabeküler arşitektür eşlik edebilir, ancak baskın patern değildir (<%50). Papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerini taşırlar. Eskiden foliküler paterne sahip tüm lezyonlar foliküler karsinom tanısı alırdı. 1960'ta Lindsay tarafından 'Foliküler Varyant Papiller Karsinom' tanımlandı. Bu tümörlerin genetik özellikleri foliküler tümörlerle benzerdir. Makroskopik olarak iyi sınırlıdırlar. Klasik papiller karsinomdan farklı olarak total ya da parsiyel kapsül içerebilirler. Nadiren kistik değişiklik içerirler. Mikroskopik olarak farklı boyutlarda ya da monoton foliküllerden oluşurlar. Elong ve irregüler kenarlı foliküller yaygındır. Kolloid sıklıkla daha koyu eozinofilik olup, kolloidde periferik yenikleşme görülür. Foliküller içinde multinükleer dev hücreler görülebilir. Folikülleri döşeyen hücreler tipik olarak doğal tiroisitlerden ve diğer foliküler neoplazileri oluşturan hücrelerden büyüktür. Fibrozis yaygındır. Psammom cisimler görülebilir. Düşük oranda bölgesel lenf nodu metastazı izlenir. Damar invazyon oranı klasik papiller karsinomdan daha yüksektir. Benign lezyonlardan foliküler adenomla ayırıcı tansında sıkıntı yaşanabilir. Klasik nükleer özelliklerin varlığı ve immünohistokimyasal yöntemle ayırıcı tanıya gidilebilir (1, 2).

### ***Kapsüllü foliküler varyant:***

Total kapsül yapısı izlenir. Kapsül invazyonu, papilla formasyonu, psammom cisimler tipik olarak yoktur. Tanı nükleer özelliklerle konur. Bazı tümörlerde karakteristik nükleer özellikler diffüz olarak izlenirken bazı tümörlerde fokal odaklarda görülür (1).

### ***Diffüz foliküler varyant:***

Genç bayanlarda görülen ve multifokal tutulumla karakterize seyrek görülen agresif bir subtiptir. Multiple tümör nodülleri görülür. Kapsül izlenmez. İnfiltratif büyüme paterni hakimdir. Yaygın olarak mikروفoliküler arşitektür görülür. Solid trabeküler ya da makروفoliküler alanlar eşlik edebilir. Papiller karsinomun nükleer özellikleri izlenir, fakat fibrozis ve psammom cisimler yaygın değildir. Vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım tipik olarak izlenir (1, 2).

### ***Makروفoliküler varyant:***

Büyük çaplı foliküllerle karakterizedir. Makروفoliküller tümörün %50'sinden fazlasını oluşturur. Folikülleri döşeyen hücreler papiller karsinomun karakteristik nükleer özelliklerini taşırlar. Fokal odaklarda koyu nükleuslu foliküler adenom morfolojisini taşıyan nükleuslara sahip hücreler izlenebilir. Büyük boyutlu tümörler olup genellikle kapsüllüdür. Tümör davranışı diğer foliküler varyant tümörlerle benzerdir. %20 olguda lenf nodu metastazı, %7 olguda uzak metastaz izlenir (1, 2).

### ***Uzun hücreli varyant:***

Uzun kolumnar hücrelerle karakterizedir. Papiller karsinomların %5-10'unu oluşturur. %80 olguda BRAF mutasyonu izlenir. Hücrelerin uzunluğundaki artış yanısıra belirgin hücre sınırları, bol ve yoğun eozinofilik sitoplazma dikkati çeker. İnce ve elonge foliküller, trabeküler imaj yaratan ince fibrovasküler kora sahip sıkı paketlenmiş papillalar temel arşitektürü oluşturur. Papiller karsinomun klasik nükleer özellikleri izlenir. Sitoplazmadaki

yoğun eozinofili artmış mitokondri nedeniyledir. İleri yaşta görülen büyük çapa sahip, genellikle ekstratiroidal yayılım gösteren, klasik papiller karsinoma göre daha fazla uzak metastaz yapan tümörlerdir. Bazı çalışmalarda bu varyantın yüksek rekürrens ve artmış tümöre bağlı mortalite oranına sahip olduğu rapor edilmiştir. %50'den az oranda uzun hücre morfolojisine sahip alanlar mevcutsa tanıda 'uzun hücre özellikleri taşıyan papiller karsinom' tercih edilmelidir (1, 2).

### **Solid varyant:**

Bu tümörlerde baskın olarak solid, trabeküler, insular büyüme paterni hakimdir. En çok fibröz stroma ile ayrılmış yuvalanmalar ve tabakalar oluşturan büyüme paterni izlenir. Solid alanlarda fokal mikrofoliküler gelişim paterni izlenebilir. Büyük foliküller ve papiller formasyonlar görülebilir. Papiller karsinomun klasik nükleer özellikleri izlenir. Papiller karsinomların %1-3'ünü oluşturur. Genç hastalarda ve radyasyona maruz kalan çocuklarda daha sık görülür. Çernobile maruz kalan çocuklarda %30-35 oranında tespit edilmiştir. Radyasyona maruz kalmış çocuk hastalarda daha belirgin olmak üzere, olguların %80'inde RET/PTC rearanjmanı izlenir (1, 2).

### **Diffüz sklerozan varyant:**

Genellikle çocuklarda ve genç hastalarda izlenen bir ya da her iki tiroid lobunu diffüz olarak tutan tümörlerdir. Papiller karsinomların %2'sini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır. Olgularda sıklıkla RET/PTC rearanjmanı izlenir. Makroskopik olarak bir ya da her iki tiroid lobu diffüz olarak büyümüş olup sınırları seçilebilen kitle ya da lezyon izlenmez. Kesi yüzünün kirli gri, beyaz ve yamalı bir görünümü vardır. Beş temel özellik: 1) diffüz tutulum, 2) yoğun sklerotik fibrozis, 3) yoğun lenfositik infiltrasyon, 4) çok sayıda psammom cisimler, 5) skuamöz metaplazi. Yaygın skuamöz morül içeren solid ve papiller arşitektür hakimdir. İntralenfatik psammom cisimler nontümöral parankim içinde de yaygın olarak izlenir. Ekstratiroidal yayılım yaygındır. %80 olguda lenf nodu metastazı izlenir ve çoğunlukla boynun her iki yanında birçok lenf nodu tutulur. Klasik papiller karsinomdan daha agresiftir (1, 2).

**Kolumnar hücreli varyant:**

Belirgin nükleer stratifikasyonun izlendiği kolumnar hücrelerle karakterizedir. Sitoplazma eozinofilik ya da şeffaf olup erken sekresyon fazındaki endometriuma benzeyen subnükleer vakuoller izlenir. Bu vakuoller PAS (+), diastaz sensitiftir. Nükleuslar genellikle elonge olup, koyu kromatin paternine sahiptir. Klasik papiller karsinomun nükleer özellikleri fokal olarak izlenir. Papiller, solid, foliküler, kribriform büyüme paterni ya da kombinasyonları izlenir. Elonge foliküller ve kribriform görünüm oluşturmuş sıkı paketlenmiş papillalar yaygındır. Tiroglobülin ve TTF-1 (+)'tir. Tiroglobülin yamalı ve zayıf boyanır. Klasik papiller karsinomdan daha agresif seyirlidir. Özellikle lenf nodunda metastatik adenokarsinomu taklit edebilir (1, 2).

**Onkositik varyant:**

Seyrek görülür. Bu tümörlerde geniş, yoğun eozinofilik, granüler sitoplazma ve papiller karsinomun nükleer özellikleri izlenir. Papiller büyüme paterni hakimdir. Foliküler ya da solid büyüme paterni de izlenebilir. Nükleol belirgin olabilir, ancak onkositik foliküler adenom ve karsinomdaki kadar belirgin değildir. Psammom cisimler görülebilir. Prognoz klasik papiller karsinomla benzerdir. %38-87 olguda zeminde kronik lenfositik tiroidit eşlik eder (1, 2).

**Warthin benzeri varyant:**

Tükürük bezinin Warthin tümörüne benzediği için bu adı almıştır. Onkositik papiller karsinomun subtipi olduğu düşünülmektedir. Onkositik sitoplazma ve papiller karsinomun nükleer özellikleri yanısıra yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. Kadınlarda daha sık görülür. Olguların çoğuna kronik lenfositik tiroidit eşlik eder. Genellikle iyi sınırlı, solid nodüllerdir. Santral kistik değişiklikler izlenebilir. Lenfositik infiltrasyonu oluşturan hücreler T lenfosit, B lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşur. Germinal merkez belirginliği olabilir. Prognoz klasik papiller karsinomdan farklı değildir (1, 2). Onkositik sitoplazma nedeniyle onkositik papiller hiperplastik nodül ve papiller hurthle hücreli karsinom gibi lezyonlarla karışabilir; ancak hurthle hücreli lezyonlarda yuvarlak nükleus ve belirgin nükleol izlenirken, papiller karsinomların diğer tipik nükleer özellikleri görülmez (3).



### **Şeffaf hücreli varyant:**

Papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşıyan şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Papiller, foliküler ya da solid arşitektür izlenir. Tümör hücreleri genellikle şeffaf sitoplazmalı olup, eozinofilik ya da granüler sitoplazmalı da olabilir. Şeffaf sitoplazma nedeniyle morfolojik olarak renal hücreli karsinom, şeffaf hücreli medüller karsinom, paratiroid tümörlerinden ayırt etmek gerekir. Ayırım temelde nükleer özellikler ve immünohistokimya ile yapılır (1, 2).

### **Kribriform morüller varyant:**

İlk olarak Familial Adenomatöz Polipozis olan olgularda tanımlanmıştır. Kribriform, trabeküler, solid, papiller ve foliküler büyüme paternine sahip; multiple, iyi sınırlı, kapsüllü tümör nodülleri ve bunlara eşlik eden iğsi hücrelerin oluşturduğu girdap ve morül formasyonları izlenir. Belirgin kribriform arşitektür ve morüller ayırt edicidir. Mikrofoliküller izlenebilir, ancak nadiren lümenlerinde kolloid içerirler. Küboidal ve uzun hücreler olup, onkositik sitoplazmaya sahip olabilirler. Papiller karsinomun nükleer özellikleri fokal alanlarda belirgindir. Psammom cisimler seyrekir. Prognoz klasik papiller karsinomdan farklı değildir. Papiller karsinomların %0,5'ini oluştururlar. Familial Adenomatöz Polipozis olan genç bayanlarda daha sık izlenir (1, 2).

### **Fasiitis benzeri stromaya sahip varyant:**

Seyrek görülen bu varyantın özelliği nodüler fasiitise benzeyen yoğun selüler stromaya sahip olmasıdır. Stroma iğsi hücrelerin oluşturduğu fasiküllerden ve papiller karsinomun epitelyal adalarından meydana gelir. İğsi hücreler myofibroblastik kökeni destekleyen vimentin ve çizgili kas aktin ile (+) boyanır. Stromal komponent oranı değişkenlik gösterebilir. Az sayıda olgu bulunduğu için prognozu konusunda kesin veri bulunmamaktadır. Literatürde rapor edilmiş 20 olgu mevcuttur. Papiller karsinom komponentinin örneklenemediği stromanın zengin olduğu tümörlerde, yanlışlıkla benign reaktif fibrozis tanısı verilebilir. Papiller karsinom odağına yakın iğsi hücreler anaplastik karsinom

transformasyonu lehine yorumlanabilir. Fibroproliferatif lezyonlardan papiller karsinom odağının bulunmasıyla ayrılır (1, 2).

**Kabara çivisi morfolojisine sahip varyant:**

Papiller karsinomun yeni tanımlanmış ve kötü prognozlu bir varyantıdır. Genellikle yaşlı bayan hastalarda görülür ve kötü prognozludur. Neoplastik hücrelerin en az % 30'unda kabara çivisi görünümü hakimdir. Kohezyon ve polarite kaybı yanısıra belirgin pleomorfizm izlenir. Bu varyant kabara çivisi hücrelerinin izlendiği overin seröz papiller karsinomu, peritonun primer seröz karsinomu, memenin mikropapiller karsinomu, mesane, böbrek ve akciğer adenokarsinomu metastazlarından ayırt edilmelidir (4).

## **AYIRICI TANI**

Papiller karsinom tanısı temel olarak klasik nükleer özelliklerin varlığı ile konulmaktadır. Benign lezyonlardan bazıları papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini, arşitektürünü ve büyüme paternini taklit ederek ayırıcı tanıda sıkıntı oluşturabilir (3)

### **Kronik Lenfositik Tiroidit, Haşimoto tiroiditi:**

Bayanlarda erkeklere oranla 20 kat daha fazla görülen yaygın bir hastalıktır. Hastaların çoğunda başlangıç aşamasında hipotiroidi ve\veya serum tirotropin konsantrasyonunda yükseklik saptanır. Histolojik olarak diffüz ya da fokal tutulum görülebilir. Haşimoto tiroiditinde diffüz tutulumda foliküler atrofi, hürthle hücre metaplazisi, germinal merkez oluşturmuş belirgin lenfositik infiltrasyon, sklerozis eşlik eder (1-3).

Papiller tiroid karsinomu lenfositik tiroidit olan hastalarda daha yüksek olup, %18-23 civarındadır. İkisi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma yapılmaktadır (3).

Kronik lenfositik tiroiditte özellikle lenfositlerle infiltre foliküler epitelde izlenen atipik nükleer değişiklikler (nükleer kromatin şeffaflaşması, nükleer membran kalınlaşması, nükleer yarıklanma, nadiren intranükleer inklüzyon) papiller tiroid karsinomunu taklit edebilir. Ancak kronik lenfositik tiroiditte, reaktif foliküler değişiklikler genellikle inflamasyonun yoğun izlendiği alanlarda görülürken inflamasyonun olmadığı alanlarda izlenmez. Nükleuslar genellikle yuvarlak olup, üst üste binme ya da tipik intranükleer inklüzyon görülmez. Papiller tiroid karsinom odağında ise genellikle sklerozis, çevre tiroid parankimine invazyon, papiller tiroid karsinomunun tipik nükleer özellikleri izlenir (3).

Kronik lenfositik tiroidit ve papiller karsinom ayırıcı tanısında klasik immün panel (Sitokeratin 19, HBME-1, Galaktin 3) ile reaktif foliküler epitelde de boyanma görülebileceğinden genellikle tercih edilmemektedir. Daha spesifik markır arayışına yönelik çalışmalar devam etmektedir (3).

### **Diffüz toksik guatr \ Graves ve papiller hiperplazi:**

Otoimmün hipertiroidizm genellikle bayanlarda daha sık görülür. Graves hastalarında sıklıkla genetik yatkınlık söz konusudur. Otoimmün bir hastalık olup, folikül epitel hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı antikor üretimi söz konusudur. Bu da tiroid de

büyümeye, tiroid hormonlarında aşırı üretime ve klinik olarak hipertiroidizme neden olur. Tiroid bezi diffüz ve simetrik olarak büyür ve ağırlığı 50-100 gr'a ulaşır. Histopatolojik olarak foliküler hiperplazi, konjesyon, kolloidde azalma ve yenikleşme izlenir. Foliküller arası interstisyumda lenfositik infiltrasyon eşlik eder. Foliküler hücreler kolumnar, iri nükleusa sahiptir. Bazen foliküler hücrelerde belirgin nükleer kromatin şeffaflaşması izlenebilir ve buna papiller hiperplazi eşlik ederse papiller karsinom ile ayırıcı tanıda sıkıntı oluşturabilir (21).

Graves hastalığında papiller hiperplazi genellikle uzun süreli metimazol ve radyoaktif iyot tedavisi alan olgularda görülür. Parsiyel kapsüle sahip nodüler lezyon şeklinde izlenir ve sklerozis içerebilir. Nükleer şeffaflaşma görülse de papiller karsinomdaki kadar belirgin değildir. Ayrıca papiller yapıları döşeyen hücreler kolumnar şekilli olup, bazalde lokalize yuvarlak nükleusa sahiptir (3).

#### **Dishormonogenetik multinodüler guatr:**

Dishormonogenetik guatr, tiroid hormonlarının üretim aşamasında biyokimyasal basamaklardaki parsiyel blokaj nedeniyle oluşan, hipotiroidizmle sonuçlanan bir hastalıktır. Makroskopik olarak tiroid büyük ve multinodüler görünümündedir. Mikroskopik olarak foliküler ya da papiller büyüme paternine sahip, selüler nodüller izlenir. İzlenebilecek belirgin nükleer atipi nedeniyle foliküler, papiller, medüller ya da andiferansiye tiroid karsinomu ile karışabilir. Zeminde belirgin kolloid kaybı olmaması, nonnodüler gland, diffüz hiperplazi varlığı, rastgele dağılmış nükleer atipi dishormonogenetik guatrı destekleyen bulgulardır (3).

#### **İnce iğneye sekonder değişiklikler:**

Tiroid nodüllerine önceden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisine sekonder değişiklikler tanısal problemlere yol açmaktadır. Li volsi ve Merino ince iğneye sekonder değişiklikleri akut ve kronik olarak ikiye ayırmışlardır. Akut değişiklikler: hemoraji, granülasyon dokusu, nükleer atipi. Kronik değişiklikler: kapsüler distorsiyon, psödoinvazyon, papiller endotelial hiperplazi (3).

Reaktif selüler ya da nükleer atipiyi neoplastik süreçlerden ayırt etmek çoğu zaman sıkıntı yaratmaktadır. Genellikle nükleer irileşme, kromatin şeffaflaşması, belirgin nükleol

görülür. İnce iğne trasesine skleroz ve hyalinizasyon eşlik eder. Tüm bu bulgular bir araya gelince papiller karsinom ayırıcı tanısı güçleşir (3).

#### **Soliter papiller hiperplastik nodül:**

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Radyonüklid görüntülemeye hiperfonksiyone nodül olarak izlenebilirler. Makroskopik olarak kapsüllü olup, santralde lokalize kistik değişiklik görülür. Hücreler genellikle belirgin kromatin paternine sahip, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü olup bazen intranükleer yarıklanma ya da nükleer halo içerebilirler. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal panelden yararlanılabilir (3).

#### **Foliküler ve Hurthle hücreli adenomlar:**

Kapsüllü yanısıra çevre tiroidden farklı büyüme paterni ve sitolojik özellikler içeren lezyonlardır. Bu lezyonlarda malignite kriteri olan kapsül ve\veya damar invazyonu görülmez. Mikrofoliküler, makrofoliküler, solid ya da trabeküler büyüme paterni gösteren lezyonlardır. Proliferasyonu oluşturan hücreler yuvarlak nükleuslu, nükleol belirginliği olan hücreler olup hurthle hücreli adenomda ayrıca granüler eozinofilik sitoplazma varlığı dikkat çeker. Papiller karsinomlardan özellikle de foliküler varyant papiller karsinomlardan ayırıcı tanısında nükleer özellikler dikkatle incelenmelidir (3).

#### **Hyalinize trabeküler adenom:**

Foliküler orjinli benign kapsüllü lezyonlardır. Hyalinize ve kalsifiye ekstraselüler matriks içinde; kapillerler çevresinde yuvalanmalar oluşturmuş elonge hücrelerden oluşur. Tümör hücrelerinin nükleer özellikleri papiller karsinoma benzeyebilir. Psammom cisimler görülebilir. O yüzden bu lezyonları foliküler varyant papiller karsinom olarak da kabul edenler vardır (3).

### **Hiperplastik ultimobranşiyal solid hücre yuvalanmaları:**

Bu gelişimsel kalıntılar genellikle lateral loblarda lokalize olup monoton hücre popülasyonları şeklinde izlenir. Hücreler yuvarlak nükleuslu olup, nükleer kromatin şeffaflaşması ya da yarıklanma izlenebilir. Bazı lezyonlarda santralde lokalize kistik değişiklik, mûsin birikimi, baskın lenfositik infiltrasyon görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin ve p63 pozitif, tiroglobülin ve TTF-1 negatiftir (3).

## İMMÜNOHİSTOKİMYA

Papiller karsinom tanısı için çoğu zaman morfolojik değerlendirme yeterlidir. Ayırıcı tanıda ve tümörün foliküler orjinini göstermek için immünohistokimyadan yararlanılabilir. Foliküler orjini göstermek için iki temel markır tiroglobülin ve TTF-1'dir. Tiroglobülin daha spesifik olup, hücre sitoplazması ve kolloidde diffüz boyanma yapar. TTF-1 folikül hücreleri dışında akciğer tümörleri, küçük hücreli karsinomlar, medüller tiroid karsinomu, diensefalon tümörlerinde de pozitif boyanır (1, 2, 4).

Papiller karsinomun sitokeratin boyanma paterni normal tiroid hücreleri ile aynıdır. CK7, CAM 5.5, AE1\AE3 pozitif, CK20 negatiftir. Daima vimentin pozitifdir. Kalsitonin, CEA, nöroendokrin markırlar negatiftir (1).

Papiller karsinomu benign tiroid lezyonlarından ayırıcı tanısında faydalanılan Galektin 3, HBME-1, CK 19 başta olmak üzere CİTED1, ret\PTC onkogen, PAX8-PPAR, CD44v6, CD57 gibi immünohistokimyasal markırlar popülaritesini korumaktadır. Ancak bu markırlardan hiçbiri tek başına yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmadığı için panel olarak kullanılması tercih edilmekte, yeni markır arayışları devam etmektedir (1, 3, 4).

Galektin-3 hücre adezyonu ve hücrenin diğer fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli galaktozidaz bağlayan lektindir. Papiller karsinomların çoğunda pozitifdir. Nükleus ve sitoplazmada boyanma yapar. FVPTK larında fokal ve zayıf boyanma izlenir. Düşük oranlarda olsa da foliküler tiroid karsinomları ve foliküler adenomlarda da pozitif olabilir. Hashimoto tiroiditinde reaktif epitel hücrelerinde pozitif boyanma görülebilir. Foliküler lümendeki makrofajlarda, germinal merkezlerde ve bazı endotel hücrelerinde pozitif boyanma görülebilir (1, 4).

HBME-1 mezotel hücrelerin yüzeyindeki mikrovilluslarda eksprese edilir. Apikal yüzeyde hücre membranında boyanma izlenir. Sitoplazmada ve lüminal kolloiddeki boyanma pozitif kabul edilmez. Klasik papiller karsinomların çoğunda boyanma görülürken, FVPTK larda daha düşük orandadır. Galektin-3 ve CK19'a göre daha spesifiktir (1).

CK19 spesifitesi düşük olan bir markır olup, panel içinde kullanıldığında anlamlıdır. Normal tiroid dokusunda ve hiperplastik nodüllerde de boyanma görülebilir (1).

CITED-1 papiller karsinomlarda bulunan, transkripsiyonu regüle eden nükleer bir proteindir. Nükleus ve sitoplazmada boyanma izlenir. Yalnızca sitoplazmik boyanma nonspesifik kabul edilmektedir. Klasik papiller karsinomların üçte ikisinde FVPTK'ların yarısında pozitifliği izlenir. Sensitivitesi düşük olduğu için tek başına çok yararlı olmasa da panel içinde kullanılırsa ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (1).

RET\PTC rearanjmanı olan olgularda RET proteininin C kolunda RET antikoru ile pozitif reaksiyon izlenir. Ancak tanısal olarak tercih edilmemektedir (1).

Ki-67 proliferasyon indeksi papiller karsinomlarda genellikle %5'in altındadır. Tanısal değeri yoktur (1).



## Gereç ve Yöntem

1. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen papiller karsinomu (53 adet), tiroid mikropapiller karsinomu (31 adet), diffüz hiperplazi (10 adet), tiroidit (10 adet) nodüler guatr(10 adet) tanısı almış ve normal tiroid dokusunu (10 adet) içeren toplam 124 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca İzmir Atatürk Devlet Hastanesinde tanı alan 3 cm çapın üzerindeki 10 papiller karsinom olgusu, 10 mikropapiller karsinom olgusu da çalışmaya alındı.
2. Olgulara ait klinikopatolojik bilgiler, patoloji raporlarından elde edildi.
3. Arşiv preparatları yeniden gözden geçirilerek papiller karsinomlar WHO 2004'e göre varyantlarına ayrıldı.
4. Tüm olgulara ait formalinle tespit edilmiş, parafine gömülü doku örneklerinden lezyonu en iyi içeren blok veya bloklar seçildi.
5. İmmünohistokimyasal boyamalar için seçilen, formalinde tespit edilmiş, parafine gömülü dokulardan pozitif yüklü lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak etüvde 43°C'de en az bir saat bekletildi.
6. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm boyama süreci Ventana, BechMark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Mayer's Hematoksilen ile zıt boyama işlemi de cihazda tamamlandı.
7. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı.
8. Primer antikor olarak IMP3 (Clone 69.1, dilüsyon 1/80), Nükleofosmin (clone 376, kullanıma Hazır) ve Ki67 (Clone MIB1, kullanıma hazır) antikorları kullanıldı.

9. Ki67 değerlendirilirken mikroskopun (NICON Eclipse 600E) x400 lük büyütmede tümör dokusunda 1000 hücre sayılarak nükleer pozitif boyanan hücrelerin oranı hesaplandı. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.
10. IMP3 değerlendirilirken fokal ya da tek tük hücredeki sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Pozitif kontrol olarak akciğer nöroendokrin karsinom olgusu kullanıldı.
11. Nükleofosmin değerlendirilirken sitoplazmik boyanan alanların boyanma olmayan alanlara yüzde olarak oranı hesaplandı. Pozitif kontrol olarak normal tiroid dokusu kullanıldı.
12. Tüm analizler, SPSS programı (version 9.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile Ki kare, Kruskal Wallis, Man Whitney U, Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

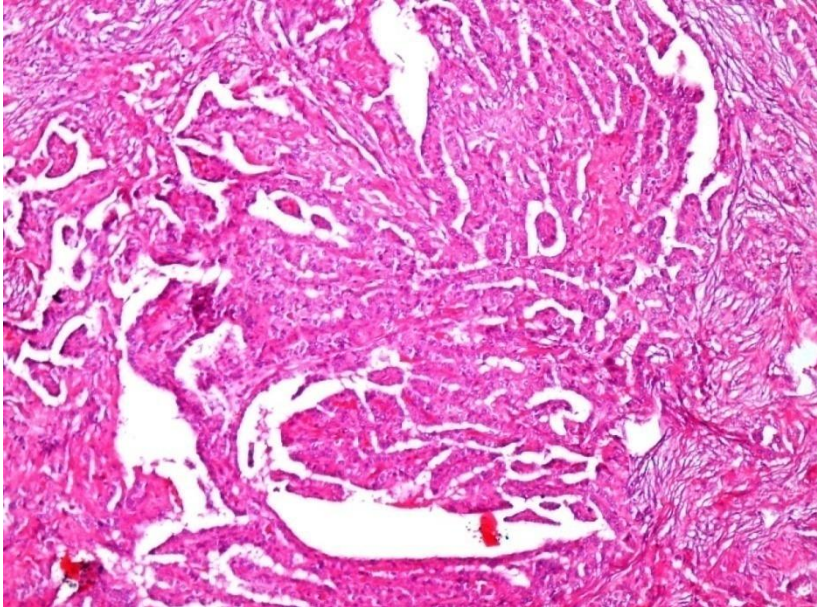
# BULGULAR

Tablo 2: Olguların dağılımı

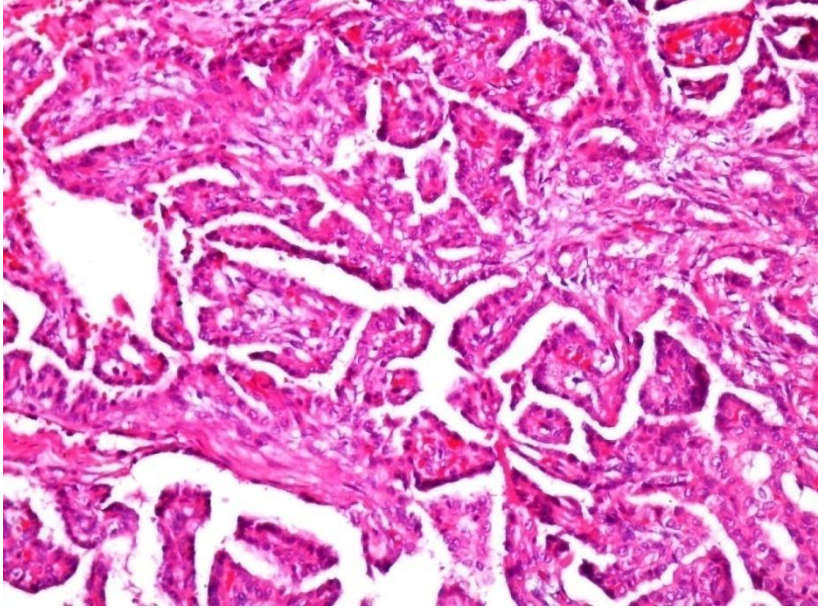
TANI	N	
Papiller karsinom*		53
Konvansiyonel varyant	41	
Foliküler varyant	6	
Onkositik varyant	3	
Warthin benzeri varyant	3	
Mikropapiller karsinom		31
Benign olgular		40
Normal tiroid	10	
MNG	10	
Diffüz hiperplazi	10	
Tiroidit	10	
<b>Toplam</b>		<b>124</b>

\*Mikropapiller dışı papiller karsinom olguları

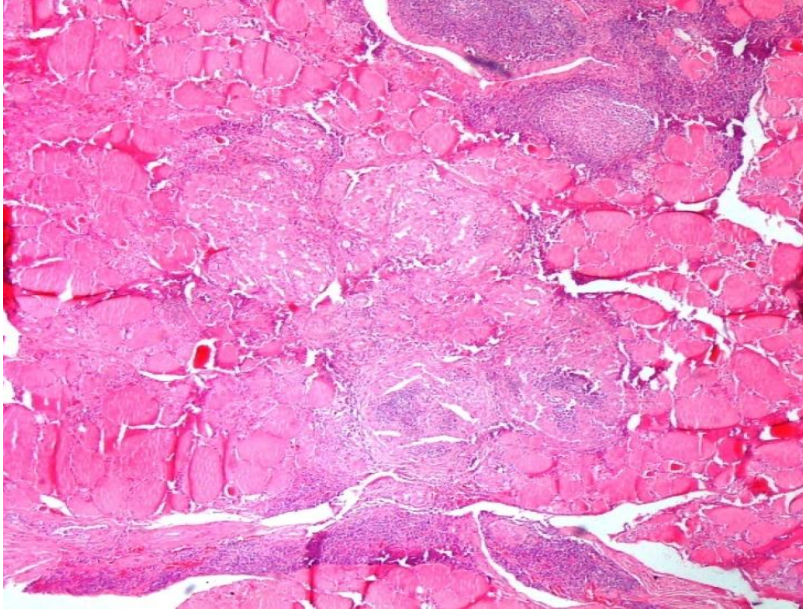
Şekil1: Papiller karsinom, konvansiyonel varyant (H&Ex100)



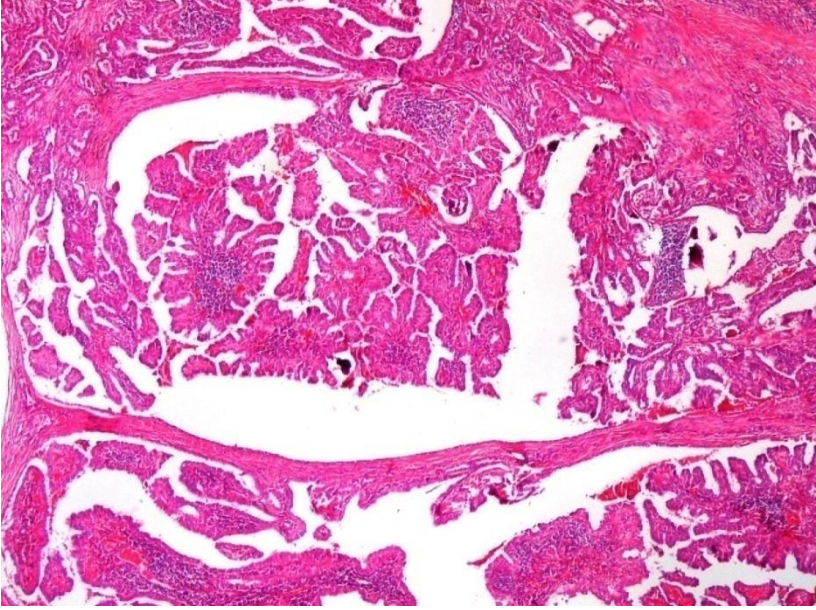
Şekil 2: Papiller karsinom, konvansiyonel varyant (H&Ex200)



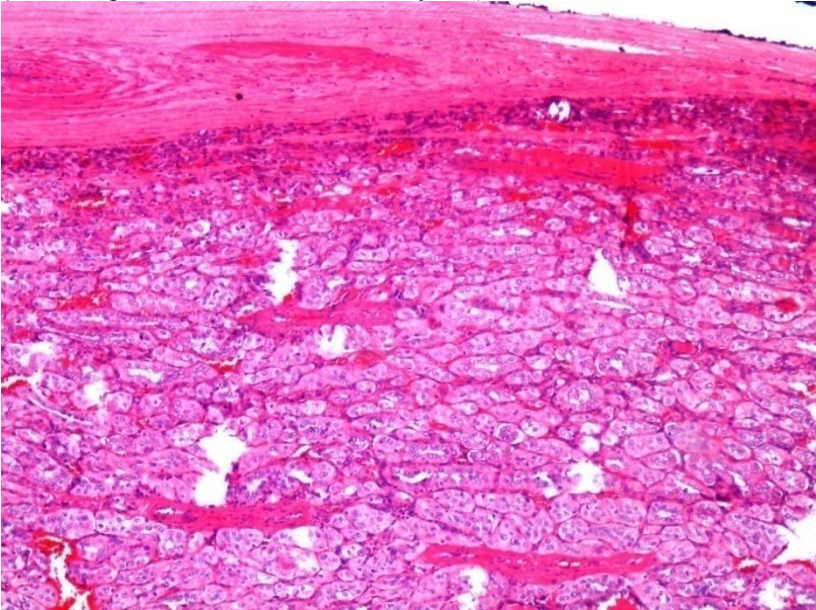
Şekil 3: Mikropapiller karsinom (H&Ex40)



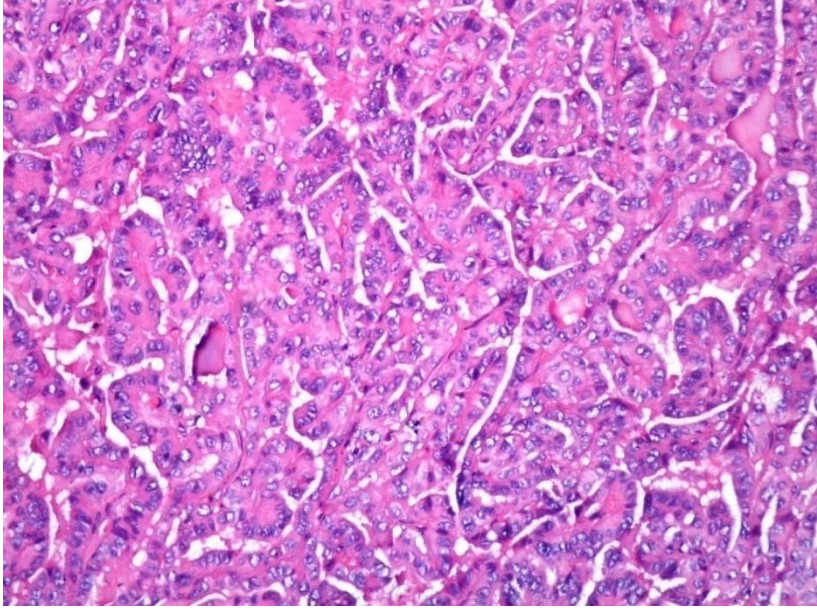
Şekil 4: Papiller karsinom, Warthin benzeri varyant (H&Ex40)



Şekil 5: Papiller karsinom, foliküler varyant (H&Ex100)



Şekil 6: Papiller karsinom, onkositik varyant (H&Ex200)

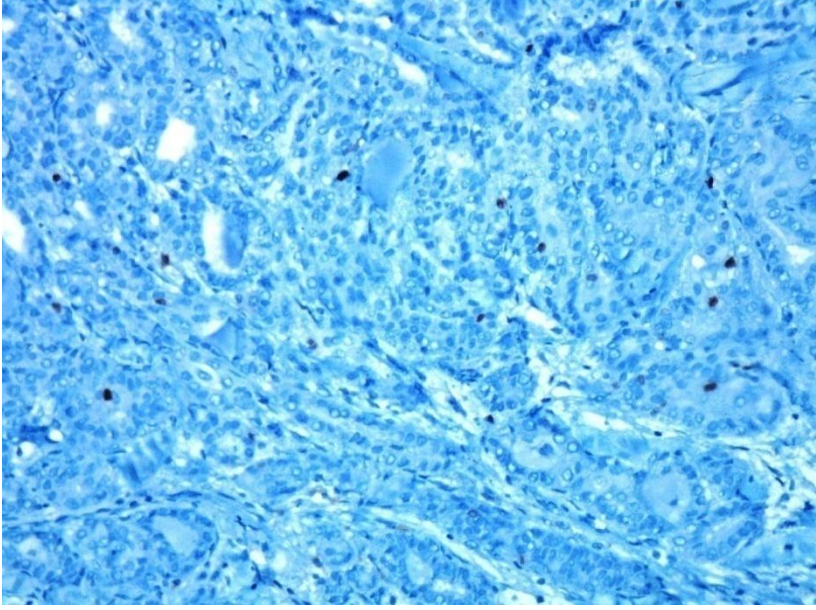


Tablo 3: Tümör olgularının yaş, cinsiyet, tümör çapı dağılımları

Olgu sayısı	84
Yaş dağılımı (min/max)	13/83
Cinsiyet (K/E)	65/19
Tümör çapı (min/max)	0,2/9

Nükleer Ki-67 ekspresyonu saptanan tümör hücrelerinin oranı tümör gruplarına göre incelendiğinde, ortalama Ki-67 indeksi değerleri; benign olgularda 0,4, papiller karsinom grubunda 4,3, mikropapiller karsinom grubunda 1,2 saptandı. Benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Tümör çapı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında; dolayısıyla mikropapiller ve papiller karsinom olguları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Papiller karsinom varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Şekil 7: Papiller karsinom, Ki-67 ekspresyonu (x100)



Tablo 4: Papiller karsinom varyantlarındaki Ki-67 proliferasyon indeksi

Gruplar	Olgu sayısı	Ort±ss	Median	Min	Max
Papiller karsinom konvansiyonel varyant	41	4,5±4,2	3	0,2	20
Papiller karsinom foliküler varyant	6	4,7±3,09	5	1	8
Papiller karsinom onkositik varyant	3	3,3±1,15	4	2	4
Papiller karsinom Warthin benzeri varyant	3	1,5±0,40	1,5	1,2	2
Mikropapiller karsinom	31	1,2±1,3	0,6	0,1	5

Lenfovasküler tümör invazyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). Lenfovasküler tümör invazyonu gösteren olgularda Ki-67 ekspresyonunun daha yüksek olduğu görüldü.

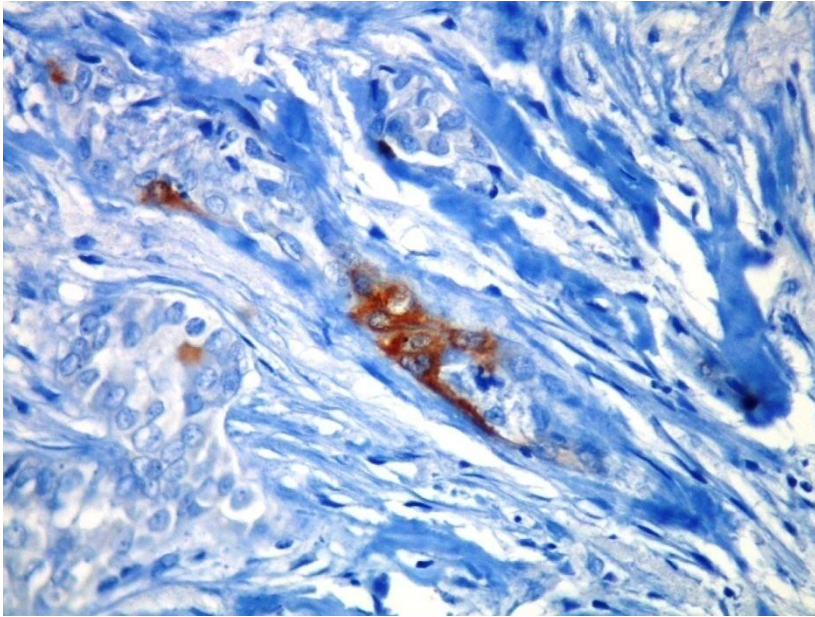
Tablo 5: Ki-67 proliferasyon indeksinin lenfovasküler embolüs varlığı ile ilişkisi

	Olgu sayısı	Ort±ss	Median
LVE var	24	5,2±4,3	5
LVE yok	60	2,4±2,7	1,4

Ki-67 proliferasyon indeksi ile hastanın cinsiyeti, yaşı, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

IMP3 ile benign olguların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmadı. Papiller karsinom olgularında ise fokal ya da tek tük tümör hücresinde izlenen sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Papiller ve mikropapiller karsinomlar arasında IMP3 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Şekil 8: IMP3 + Papiller Karsinom olgusu (fokal sitoplazmik boyanma) x200





Tablo 6: IMP3 ün tümör olgularındaki dağılımı

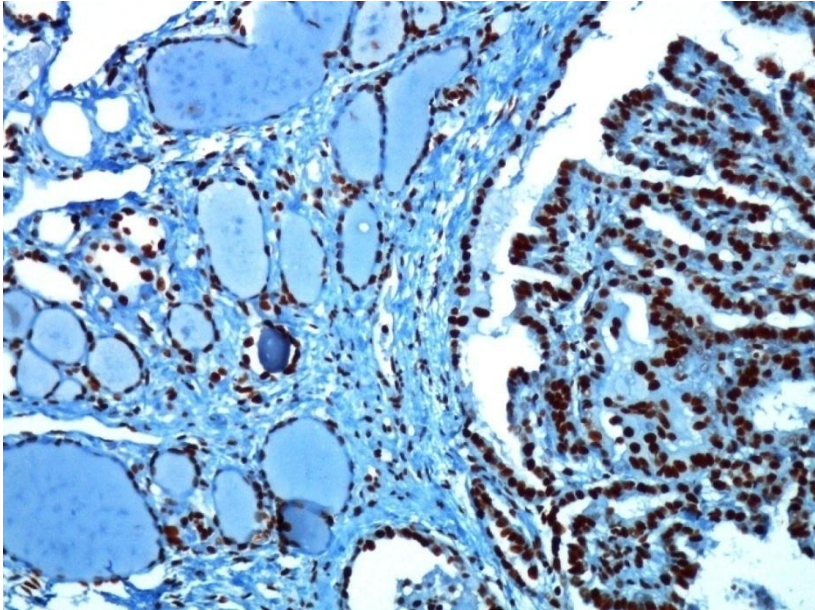
	Olgu sayısı	Papiller	Mikropapiller
IMP3 (+)	<b>23</b>	13 (%32)	10 (%47)
IMP3 (-)	<b>61</b>	40	21

Bu bulgularla IMP3 ün spesifitesi %100, duyarlılığı %27, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %39 olarak saptandı.

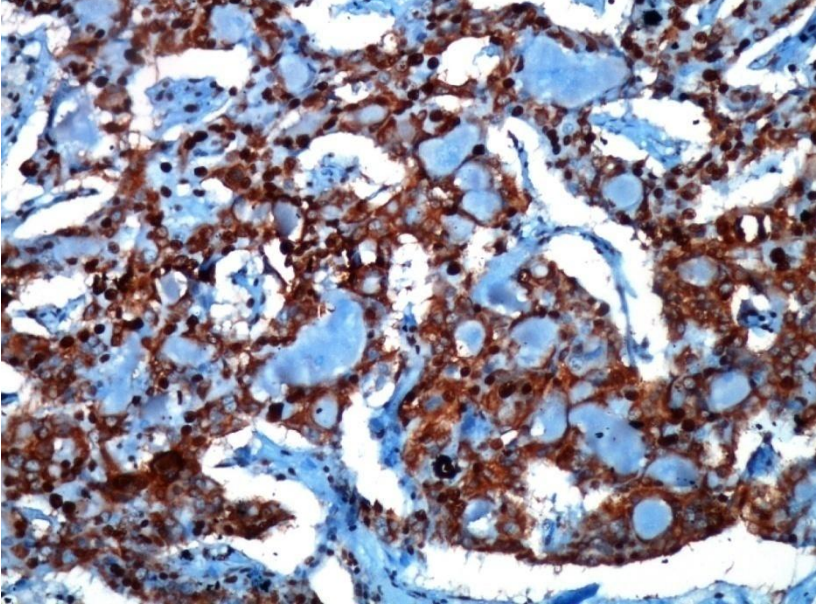
IMP3 ile hastanın cinsiyeti, yaşı, tümör çapı, tümör tipi, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekkürrens, Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Nükleofosmin ile benign ve malign olguların tümünde diffüz nükleer ekspresyon izlenmiş olup, sitoplazmik ekspresyon oranı yüzde olarak hesaplandı.

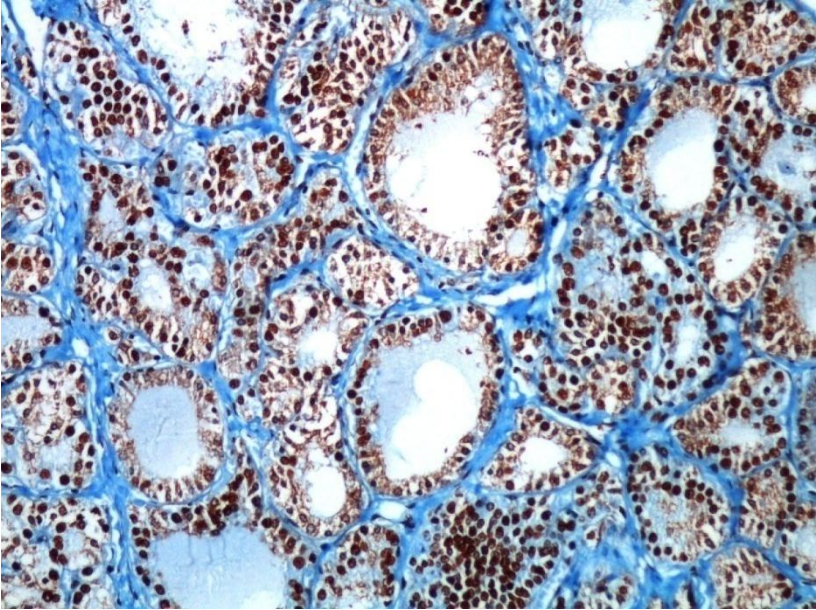
Şekil 9: Tümöral (sağ) ve nontümöral (sol) tiroide nükleofosmin ile diffüz nükleer ekspresyon (x200)



Şekil 10: Papiller karsinom olgusunda nükleer ve sitoplazmik nükleofosmin ekspresyonu (x200)



Şekil 11: Diffüz hiperplazi olgusunda nükleer ve sitoplazmik nükleofosmin ekspresyonu (x200)



Tablo 7: Nükleer ve sitoplazmik nükleofosmin ekspresyonu gösteren olguların dağılımı

Gruplar	Olgu sayısı	Ort±ss	Median	Min	Max
Normal tiroid	0	-	-	-	-
Diffüz hiperplazi	7 (%70)	11,3±16,2	5	0	50
MNG	3 (%30)	3,3±6,2	0	0	15
Tiroidit	0	-	-	-	-
Papiller karsinom	5 (%9)	2,9±9,9	0	0	50
Mikropapiller karsinom	4 (%12)	2,9±10,7	0	0	50

Bu bulgularla nükleofosminin duyarlılığı %10,7, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %47, negatif prediktif değeri %28 olarak saptandı.

Nükleofosminin sitoplazmik ekspresyonu ile hastanın cinsiyeti, yaşı, tümör çapı, tümör tipi, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekkürrens, Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

IMP3 ve Nükleofosmin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Papiller ve mikropapiller karsinomlarda klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldığında lenfovasküler embolüs açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Papiller karsinomlarda mikropapiller karsinoma kıyasla lenfovasküler embolüsün daha sık görüldüğü sonucuna ulaşıldı. Diğer klinikopatolojik parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en yaygın görülen kanserlerdir. Tiroid karsinomlarının %80'ini papiller karsinomlar oluşturur (1).

Tiroidin papiller karsinom dışındaki diğer malign lezyonları yanı sıra benign lezyonlarından bazıları da papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini, arşitektürünü ve büyüme paternini taklit ederek ayırıcı tanıda sıkıntı oluşturabilir. Özellikle kronik lenfositik tiroiditte yoğun inflamasyon nedeniyle foliküler epitelde izlenen reaktif değişiklikler ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. İmmünohistokimyasal markırlar ise reaktif epitelde de ekspresyon gösterebildiği için ayırıcı tanıda çok fazla yardımcı olamamaktadır (3).

Son yıllarda tanı ve prognoza ışık tutacak çok sayıda antikor çalışılmıştır. Bunlardan özellikle Galektin3, HBME-1, CK19 başta olmak üzere CİTED1, ret\PTC onkogen, PAX8-PPAR, CD44v6, CD57 popülaritesini korumaktadır. Ancak bu markırlardan hiçbiri tek başına yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmadığı için panel olarak kullanılması tercih edilmekte, yeni markır arayışları devam etmektedir (3).

IMP 3, insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II)'nin m-RNA bağlayıcı proteinlerinden biridir (diğerleri IMP 1 ve IMP 2). Kromozom 7p11.2 de lokalizedir. Onkofetal bir protein olan IMP 3, embriyogenez sırasında fetal dokulardan (epitel ve kas dokusu) ve plasentadan eksprese olur. Son beş yılda yapılan çalışmalarda, başta pankreas olmak üzere, karaciğer, böbrek, uterus, testis, prostat, mesane gibi birçok yetişkin insan tümöründe ve nadiren benign dokularda re-eksprese olduğu ortaya konmuştur. IMP 3, IGF-II'nin 5'-3 m-RNA bölgesini bağlamak suretiyle IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenler. IGF-II, IGF-I'e bağlanarak IGF-I reseptörünü aktive eder ve bu reseptörün tirozin fosforilasyonunu uyarır. Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü hücreye mitojenik sinyaller gönderir. Sonuçta hücre siklus regülasyonunun kaybı ve buna bağlı olarak apoptotik döngünün bozulması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması yani karsinogenez başlatılır. Eksprese olduğu tümörlerde IMP 3, ileri evre ve agresif tümör davranışı ile de ilişkilendirilmiştir (6-8).

Watcher DL ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmada karaciğere ait doku mikroarray yöntemiyle incelenen 365 hepatoselüler karsinom (HCC), 10 hepatoselüler adenom, 13 fokal nodüler hiperplazi tanılı rezeksiyon materyali, 9 displastik nodül ve hepatoselüler

karsinom tanılı 61 kor iğne biyopsi materyalinde, IMP 3 ekspresyonu; Glipikan ve CD34 ekspresyonu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Doku mikroarray yöntemiyle incelenen 365 HCC olgusunun % 18,4'ünde güçlü pozitif boyanma saptanırken, normal karaciğer dokusunda ve benign karaciğer tümörlerinde hiç ekspresyon izlenmemiştir. İstatistiksel analizlerle IMP 3 pozitif olguların kötü surviye sahip olduğu gösterilmiştir. 61 kor iğne biyopsi materyalinin 32'sinde IMP 3 pozitif saptanmıştır. İğne biyopsilerinde IMP 3 sensitivitesi düşük, ancak spesifitesi Glipikan ve CD34 ile benzer şekilde %90'larda olduğu için tek başına değil, ancak panel içinde kullanılırsa tanısal markır olarak yararlı olabileceği vurgulanmıştır. IMP 3 pozitif olguların kötü prognozlu olgular olması nedeniyle de prognostik markır olarak da değerli olabileceği söylenmiştir.

Watcher DL ve ark.'nın (23) yaptıkları bir başka çalışmada pankreasa ait; pankreatik duktal adenokarsinom tanısı almış 112 adet, kronik sklerozan pankreatit tanısı almış 55 adet, tümör ve inflamasyon içermeyen 10 adet kor iğne biyopsisinde ayrıca pankreatik duktal karsinom metastazı olan 16 karaciğer iğne biyopsi, 2 lenf nodu iğne biyopsi materyalinde, bunların yanısıra 26 pankreatik duktal karsinom tanısı almış büyük pankreas rezeksiyon materyali, 19 kronik sklerozan pankreatit tanısı almış rezeksiyon materyalinde IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Kor iğne biyopsi materyallerinde pankreatik duktal karsinom ve kronik sklerozan pankreatit ayırıcı tanısında IMP 3 ün sensitivitesi %88,4, spesifitesi %94,6 bulunmuştur. Metastatik büyük rezeksiyon materyallerinde ise 18 olgudan 17 tanesinde IMP 3 pozitif saptanmıştır. Sonuç olarak IMP 3'ün pankreatik duktal karsinom tanısında diagnostik olarak değerli bir markır olabileceği vurgulanmıştır.

Jiang Z ve ark.'nın (24) yaptıkları çalışmada 334 primer kromofob ve papiller RCC olgusunda immünohistokimyasal yöntem ile IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Olguların %12'sinde IMP 3 ekspresyonu saptanmıştır. Klinikopatolojik parametrelerle korele edildiğinde, yüksek evre ve derecesi olan ve özellikle metastaz yapan olgularda IMP 3 pozitifliği izlenmiştir.

Ozdemir NO ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada 17 düşük dereceli invaziv, 20 düşük dereceli noninvaziv, 20 yüksek dereceli invaziv, 14 yüksek dereceli noninvaziv ürotelyal karsinom, 20 benign ürotelyum dokusunda IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %11,76'sında, yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %55'inde IMP 3 ekspresyonu saptanmıştır. İstatistiksel analizde, invaziv tümörler ile IMP 3 boyanması

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. IMP 3 pozitifliğinin agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yıldırım H ve ark.'nın (26) yaptıkları çalışmada 70 prostat adenokarsinomu olgusunda tümörde, eşlik eden yüksek dereceli PIN (prostatik intraepitelyal neoplazi) alanlarında ve benign glandüler yapılarda IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Tümörde, yüksek dereceli PIN alanlarında ve benign glandüler yapılarda ekspresyon saptanmamıştır. Dolayısıyla IMP 3'ün prostat adenokarsinomlarında tanısal amaçlı kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır.

Tiroid karsinomu ve IMP 3 ilişkisi son yıllarda çalışılan güncel bir konu olup, literatürde bu konu ile ilgili sadece üç çalışma mevcuttur (6,7,8).

Jin L ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada tiroidin benign ve malign lezyonlarını birbirinden ayırmada IMP 3'ün yararlılığı tartışılmıştır. Ayrıca IMP 3 pozitifliği klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılmıştır. Papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu, foliküler adenom ve hiperplastik nodül tanıları almış 80 olgu ile çalışılmıştır. Yöntem olarak kantitatif ve konvansiyonel RT-PCR yöntemleri ile immünohistokimya kullanılmıştır. 32 olguda immünohistokimyasal değerlendirme yapılmıştır. Nonneoplastik tiroid, hiperplastik nodül ve foliküler adenom olgularında negatif boyanma izlenirken, papiller karsinom olgularının %66,7'sinde zayıf pozitif boyanma, foliküler karsinom olgularının %62,5'inde güçlü pozitif boyanma görülmüştür. Pozitif olgular moleküler teknik ile de pozitif saptanmış; yalnızca bir foliküler karsinom olgusunda uyumsuzluk tespit edilmiştir. IMP 3'ün prognostik faktörlerle ilişkisine yönelik anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu çalışmanın sonucunda immünohistokimya sonuçları anlamlı olsa da kantitatif RT-PCR yönteminin immünohistokimyadan daha sensitif olduğu vurgulanmıştır.

Slosar M ve ark.'nın (7) yaptıkları çalışmada tiroidin malign (20 Foliküler adenom (FA), 10 hurthle hücreli adenom (HCA), 60 FVPTK, 37 Papiller tiroid karsinomu (PTK), 32 Foliküler karsinom (FK), 19 hurthle hücreli karsinom (HCC) ) ve benign (14 kolloidal nodül, 19 Haşimoto tiroiditi, 2 Graves) lezyonlarında IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Normal tiroid dokusunda ve benign lezyonlarda boyanma izlenmezken, foliküler karsinomların %69'unda foliküler varyant papiller karsinomların %38'inde klasik papiller karsinomların %11'inde pozitif boyanma görülmüştür. Foliküler karsinomlarda güçlü pozitif boyanma görülürken papiller karsinomlarda zayıf fokal pozitif boyanma izlenmiştir. Klinikopatolojik parametreler değerlendirildiğinde pozitif olgularda lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tiroidin foliküler paterndeki malign lezyonlarını

benign lezyonlardan ayırt etmekte IMP 3 ün değerli bir markır olabileceği, ayrıca kötü prognozu yansıtabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada FVPTK olgularında klasik papiller karsinoma kıyasla daha yüksek oranda pozitif boyanma saptanmasının foliküler varyant papiller karsinomların foliküler karsinomlarla biyolojik komşuluğunu destekleyen bir bulgu olabileceğine vurgu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda 6 adet FVPTK olgusu mevcut olup, bu olguların 3 tanesinde değişen oranlarda sitoplazmik boyanma saptadık.

Asioli S ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada TURİN algoritmasına göre tanı almış tirodin kötü diferansiye karsinomlarında IMP 3 ekspresyonu klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılmıştır. 103 olguda IMP 3 ekspresyonuna bakılmış, %59'unda belirgin sitoplazmik pozitif boyanma izlenmiştir. IMP 3 pozitifliği artmış ölüm riski, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi IMP 3 ile normal tiroid dokusunda ve benign lezyonlarda hiç boyanma saptanmazken, tüm papiller karsinom olgularının %27'sinde fokal tek tük sitoplazmik zayıf pozitif boyanma izledik. Mikropapiller karsinom ve klasik papiller karsinom arasında ayrıca papiller karsinom diğer varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. IMP 3'ün spesifitesi %100 olsa da papiller karsinomlarda pozitif saptadığımız olgularda tek tük hücrede pozitif boyanma olması nedeniyle rutin pratikte IMP 3'ün papiller karsinomları benign lezyonlardan ayırmada kullanabilecek tanısal bir markır olamayacağına karar verdik. Ancak IMP3 ün yalnızca malign olgularda ekspresyon göstermesi nedeniyle moleküler teknikleri içeren geniş serili çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz. IMP 3 ekspresyonunu klinikopatolojik parametrelerle karşılatırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlemedik. Olgularımızın takip süresi 1-5 yıl arasında değişmekte olup, IMP 3'ün prognostik değerinin daha uzun süreli takibi olan geniş bir seri ile çalışılması gerekmektedir.

Nükleofosmin nükleolün granüler bölgesinde eksprese edilen 37 Kdal'luk multifonksiyonel nükleolar bir fosfoprotein olup, nükleus ve sitoplazma arasında gidip gelerek çok sayıda biyolojik aktivitede yer alır (27). Periribozomal partiküllerin transportu, ribozom biogenezi, stres uyarısına cevap, DNA transkripsiyonunun düzenlenmesi, genomik stabilitenin sürdürülmesi gibi birçok süreçte etkilidir. Ayrıca DNA tamir süreci ve tümör süpresyonu ile de ilişkilidir. Ekspresyon düzeyine göre potansiyel bir onkogen ya da potansiyel bir tümör süpresör gibi davranabilir. Nükleofosminin meme (28), kolon (29), çok katlı epitelden köken alan tümörler (30), karaciğer (31), akciğer (32), mesane (33) ve prostatın

(34) tümörlerinde ekspresyonunun arttığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda nükleofosmin ekspresyonu çoğu tümörde birçok moleküler yöntem kullanılarak araştırılmış olup, immünohistokimyasal ekspresyonunu araştıran daha az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda nükleofosmin ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Nükleofosmin birçok immün markırdan farklı olarak benign dokularda ve bazı tümörlerde nükleer veya sitoplazmik ekspresyon sergileyebilmektedir.

Yun ve ark.'nın (31) yaptıkları çalışmada 103 HCC, 12 hepatik fokal nodüler hiperplazi, 17 hepatik hemanjiom olgusunda moleküler ve immünohistokimyasal yöntemlerle nükleofosmin ekspresyonu araştırılmıştır. Nükleer boyanma +, ++, +++ olarak skorlanmıştır. Benign ve malign olgularda nükleer ekspresyon izlenebilse de HCC olgularında nükleofosmin ekspresyon şiddeti belirgin olarak daha fazla saptanmıştır. Nükleofosmin ekspresyonu klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırıldığında tümör derecesi ile nükleofosmin ekspresyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca nükleofosmin ekspresyon paternlerini aydınlatmak için birçok benign ve malign dokuda nükleofosmin ekspresyonu araştırılmıştır. Üç tip hücreyel lokalizasyon tanımlanmıştır: Nükleer, nükleoler, sitoplazmik. Nükleoler boyanma normal karaciğer dokusunda; nükleer boyanma normal epidermis, epitel, glandüler yapılar ve proliferatif lenfositlerde; sitoplazmik boyanma yetişkin serebral nöronal hücreleri, böbrek proksimal tübül epitel hücreleri, embriyo osteoblastları, timik hücrelerde saptanmıştır. Tümörlerden ise çok katlı epitelden köken alan tümörlerde (deri, özefagus, serviks, akciğer) ve glandüler epitel içeren organlardan köken alan tümörlerde (meme, tiroid, akciğer, sindirim sistemi, over, prostat), B hücreli lenfoma, renal hücreli karsinom (RCC), glioblastom olgularında güçlü nükleer ekspresyon izlenmiştir. Yalnızca böbreğin Wilms tümöründe nükleoler ekspresyon görülmüştür. Tümörlerde izlenen nükleer ekspresyonun şiddeti çevre benign dokulardan daha fazla saptanmıştır.

Sarı A ve ark.'nın (35) 59 RCC, 9 onkositom, 19 nontümöral böbrek dokusunda nükleofosmin ekspresyonunu araştırmışlardır. Nükleoler ve sitoplazmik boyanma ayrı ayrı skorlanmıştır. Tümörlerin tümünde nükleer boyanma izlenirken, bazılarında nükleer boyanma ile birlikte nükleoler boyanma, bazılarında nükleer boyanma ile birlikte sitoplazmik boyanma görülmüştür. Boyanma paternleri klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılmıştır. RCC olgularında nükleoler ekspresyon nükleer grade ile ilişkili bulunurken, sitoplazmik ekspresyon hiçbir parametre ile ilişkili bulunmamıştır. Onkositom olgularının tümünde



sitoplazmik ekspresyon izlenmiş olup, RCC olgularından anlamlı oranda fark izlenmiştir. Dolayısı ile prognostik markır yanısıra onkositom ile kromofob RCC ayırıcı tanısında önemli bir diagnostik markır olabileceği vurgulanmıştır.

Tsui KH ve ark.'nın (33) yaptıkları çalışmada 132 mesane karsinomu olgusunda nükleofosmin ekspresyonunu araştırmışlardır. Nükleofosmin ile nükleusta, nükleolde ve sitoplazmada değişen derecelerde boyanma saptanmıştır. Boyanma yaygınlığı %1-90 arasında değerlendirilmiştir. Düşük evre ve primer tümörlerde %4'ten az yaygınlıkta boyanma görülürken, yüksek evre ve rekürren tümörlerde yaygın boyanma izlenmiştir. Dansitometrik analizlerde pT2-4 ile pTa arasında, derece 2-3 ile derece 1 arasında, primer ve rekürren tümörler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca nükleofosmin ekspresyonu kötü prognoz ve rekürrens ile ilişkili bulunmuştur.

Liu Y ve ark.'nın (29) yaptıkları çalışmada 31 kolon karsinomu ve metastatik lenf nodlarında nükleofosmin ekspresyonu araştırılmıştır. Nükleer boyanma şiddeti 0,1,2,3 olarak boyanma yoğunluğu ise 0, <%10, 10-40, 40-70, >70 olarak sınıflandıktan sonra skorlama yapılarak, skor 3 cut off değer olarak kabul edilmiştir. Nükleofosmin ekspresyonu lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile korele bulunmuştur.

Tiroide nükleofosminin immünohistokimyasal ekspresyonunu araştıran sadece iki çalışma bulunmaktadır. İmmünohistokimya ve moleküler yöntemlerin kullanıldığı bu çalışmalarda nükleofosminin foliküler adenomlarda ve papiller karsinomlarda ki artmış ekspresyonuna dikkat çekilerek tümörigenezisle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (9, 10).

Pianta A ve ark.'nın (10) 2010 yılında yaptıkları çalışmada 8 normal tiroid dokusu, 10 FA, 17 PTK, 10 FK, 6 andiferansiye karsinom olgusunda nükleofosmin ekspresyonu immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Normal tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında papiller tiroid karsinomlarında daha fazla olmak üzere foliküler adenom, foliküler tiroid karsinomu, ve andiferansiye karsinomlarda artmış ekspresyon saptanmıştır. Bu çalışmada nükleofosminin foliküler adenom gibi tiroidin nonmalign tümörlerinde eksprese olması nedeniyle bu antikorun tümör progresyonu ile değil, tümörigenezisin erken dönemi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır. Ekspresyonun lokalizasyonu ile ilgili yorum yapılmamıştır.

Pianta A ve ark.'nın (9) 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise 10 normal tiroid dokusu, 16 FA, 18 PTK, 10 FK, 7 andiferansiye karsinomda moleküler ve immünohistokimyasal

yöntemler ile nükleofosmin ekspresyonu araştırılmıştır. Bu çalışmada bir önceki çalışmalarından farklı olarak nükleofosminin ekspresyonunun lokalizasyonuna dikkat çekilmiştir. İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda foliküler adenom ve papiller karsinom olgularının çoğunda nükleofosmin immün boyası ile nükleer ekspresyonla birlikte sitoplazmik ekspresyon izlenmiştir. Normal tiroid dokusu ile foliküler tiroid karsinomu ve andiferansiye karsinom arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada Nükleofosmin delokalizasyonu izlenen olgularda, akut myeloid lösemi olgularında görülen NPM1 gen mutasyonu saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda nükleofosmin ile benign ve malign olguların tümünde diffüz nükleer ekspresyon izlenmiş olup, sitoplazmik ekspresyon oranı yüzde olarak hesaplandı. Benign olguların % 25'inde, papiller karsinomların ise %7'sinde değişen oranlarda sitoplazmik boyanma saptadık. Şimdiye kadar yapılan 2 çalışmada diffüz hiperplazide ve MNG olgularında Nükleofosmin çalışılmamış olup, bizim çalışmamızda 10 diffüz hiperplazi olgusunun 7 tanesinde, 10 MNG olgusunun 3 tanesinde değişen oranlarda sitoplazmik boyanma saptadık. Dolayısıyla biz nükleofosminin tiroid tümörigenezisi ile direkt ilişkili bir markır olabileceğini ve tanısal olarak yararlı bir markır olabileceğini düşünmüyoruz. Papiller karsinom olgularının içinde değerlendirdiğimizde nükleofosminin duyarlılığını %10,7, özgülüğünü %75, pozitif prediktif değerini %47, negatif prediktif değerini %28 olarak saptadık. Nükleofosmin sitoplazmik ekspresyonu ile hastanın cinsiyeti, yaşı, tümör çapı, tümör tipi, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekkürrens, Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Ki-67, ilk defa 1983'de Gerdes ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, tonsil germinal merkez hücreleri, epitelyum bazal hücreleri ve intestinal epitelin kript hücreleri gibi proliferen hücrelerde gösterilmiştir. Ki-67, hücre siklusunun Go fazı dışında tüm fazlarında bulunan nonhiston nükleer proteindir. 345 ve 395 kd ağırlığındaki iki molekülden oluşur ve geni 10. kromozom üzerinde yer alır. İmmunhistokimya ile Ki-67 için pozitif nükleer boyanma gösteren hücre yüzdesi, proliferatif indeksi gösterir (11-13). Ki-67 proliferasyon indeksinin tiroidin benign ve malign lezyonlarını ayırmadaki değerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda proliferasyon indeksinin benign lezyonlardan papiller karsinomlar, foliküler karsinomlar, az diferansiye karsinomlar ve anaplastik karsinomlara doğru artış gösterdiği bildirilmiştir (11). Ki-67'nin tiroid karsinomlarındaki tanısal yararlılığını araştıran pek çok çalışma bulunsada papiller ve mikropapiller tiroid

karsinomlarının biyolojik davranışı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiyi araştıran daha az sayıda çalışma mevcuttur. Papiller ve mikropapiller karsinomlar genel olarak iyi prognozlu tümörler olarak bilinse de bazı tiroid papiller ve mikropapiller karsinomlarının (ekstratiroidal yayılım, multifokalite, lenf nodu metastazı gibi) sergilemesi nedeniyle agresif seyredebilecek bu karsinomları ayırt edebilmek önemlidir.

Günümüze kadar yapılan ve tiroid papiller karsinomlarında Ki-67'nin prognostik önemini araştıran çalışmalarda Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle düşük olup, çalışmaların bazılarında mikropapiller karsinomlar ve papiller karsinomlar arasında anlamlı bir fark olmadığı söylenirken bazı çalışmalarda tümör boyutu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Çoban Ş ve ark.'nın (36) yaptıkları çalışmada 60 olguda (48 adet papiller karsinom, 8 adet foliküler karsinom, 2 adet medüller karsinom, 2 adet anaplastik karsinom) Ki-67 proliferasyon indeksini ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonunu araştırmışlardır. İyi diferansiye tiroid karsinomlarına göre anaplastik tiroid karsinomlu olgularda Ki-67 proliferasyon oranı yüksek bulunmuştur. Papiller ve mikropapiller karsinom olguları arasında ve papiller karsinom varyantları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi klinikopatolojik parametrelerle (hasta yaşı, tümör boyutu, kapsül dışı yayılım, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, nüks, uzak metastaz) karşılaştırıldığında yalnızca lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon açısından Ki-67 eşik değeri 0,05 olarak saptanmıştır.

İto Y ve ark.'nın (13) tiroid papiller karsinomlarında Ki-67 proliferasyon indeksini araştırdıkları 367 olguyla yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi ile hasta yaşı, ekstratiroidal yayılım, uzak metastaz korele bulunmuştur. Ki-67 proliferasyon indeksi  $>1$  olan hastaların hastalıklı yaşam süresi,  $>3$  olan hastaların hastalıklı yaşam süresinden belirgin olarak daha kötü saptanmıştır.

Kjellman P ve ark.'nın (37) yaptıkları prospektif bir çalışmada 30 PTMK olgusunda median Ki-67 indeksi %1,9 saptanmıştır. Median Ki-67 indeksi %5,4 olan 13 papiller tiroid karsinomlu olguda prognoz kötü olup median Ki-67 indeksi %1,1 olan 17 hastada prognozun iyi olduğu vurgulanmıştır.

Tang W ve ark.'nın (12) 42 papiller tiroid karsinom olgusuyla yaptıkları bir çalışmada olguları Ki-67 proliferasyon indeksine göre A (0-2), B (2-5), C ( $>5$ ) olmak üzere 3 grupta

sınıflamışlardır. B ve C grubundaki olgularda ekstratiroidal yayılımın daha belirgin olduğunu saptamışlardır.

Siironen P ve ark.'nın (38) 108 papiller tiroid karsinom olgusunda bcl-2, Ki-67, ve p21 ekspresyonunun yaşla ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada hastalar 35 yaşından küçük olanlar ve 55 yaşından büyük olanlar olmak üzere 2 grupta toplanmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksinin ileri yaş hastalarda belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Lantsov D ve ark.'nın (15) mikropapiller karsinom ve papiller karsinom olguları üzerine yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi ile klinikopatolojik parametreleri karşılaştırmışlardır. 7 mm den küçük mikropapiller karsinomların 7 mm üzeri mikropapiller karsinomlardan ve papiller karsinomlardan daha iyi prognozlu olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Ki-67 oranları arasında ise anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Nakayama H ve ark.'nın (16) 54 PTK ile yaptıkları çalışmada BRAF mutasyonunu Ki-67 proliferasyon indeksi ve klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırmışlardır. BRAF mutasyonu ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve ileri TNM ile ilişkili bulunmuştur. BRAF mutasyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde Ki-67 proliferasyon indeksini papiller karsinomlarda düşük olarak saptadık. Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi mikropapiller karsinomlarda ortalama %1.2, papiller karsinomlarda ise %4.3 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Papiller karsinom varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ki-67 proliferasyon indeksini klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırdığımızda lenfovasküler embolüs ve tümör çapı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Literatürde günümüze kadar tiroid papiller karsinomlarında Ki-67 ile IMP 3 korelasyonunu araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ki-67 nin IMP 3 ile korelasyonunu başka tümörlerde araştıran çalışmalarda IMP 3 pozitif olgularda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek bulunmuştur (39-41).

Hao S ve ark.'nın (39) yaptıkları bir çalışmada 107 menenjiom olgusunda IMP 3 ekspresyonu araştırılmış. IMP 3 ile yüksek dereceli tümörlerde yaygın pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca IMP 3 pozitifliği rekürrens ve kötü survi ile ilişkili bulunmuştur. IMP 3 ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Riener MO ve ark.'nın (40) yaptıkları bir çalışmada normal, inflame, displastik ekstrahepatik bilier epitelde IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. Yüksek dereceli ve invaziv karsinomlarda IMP 3 ile güçlü pozitif boyanma görülmüştür. IMP 3 pozitifliği ayrıca survi ile de ilişkili bulunmuştur. IMP 3 ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Wang L ve ark.'nın (41) yaptıkları bir çalışmada 92 gastrik adenokarsinom olgusunda IMP 3 ekspresyonu araştırılmıştır. IMP 3 pozitifliği kötü sürvi ve lenfoid metastaz ile ilişkili bulunmuştur. IMP 3 ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda IMP 3 pozitifliği ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık.

IMP 3 ile benzer şekilde literatürde günümüze kadar tiroid papiller karsinomlarında Ki-67 ile nükleofosmin korelasyonunu araştıran çalışma bulunmamaktadır. Literatürde diğer tümörlerde nükleofosmin ve Ki-67 araştırılmış ve aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirilmiştir:

Coutinho CM ve ark.'nın (30) yaptıkları çalışmada 154 oral skuamöz hücreli karsinom olgusunda nükleofosmin, p53 ve Ki-67 ekspresyonu araştırılmıştır. Nükleofosmin nükleer ekspresyon şiddetine göre düşük ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Ki-67 proliferasyon indeksi kötü prognoz ve nükleofosmin ekspresyonu ile korele bulunmuştur.

Angelis PM ve ark.'nın (42) 36 kolorektal tümör ve 14 normal mukoza ile yaptıkları çalışmada nükleofosmin floresan izotiyosiyanat yöntemiyle; Ki-67 immünohistokimyasal yöntem ile çalışılmıştır. Nükleofosmin ile tümörde yüksek ekspresyon saptanmıştır. Ki-67 ile aralarında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda nükleofosmin ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı korelasyon saptamadık.

Papiller karsinomların varyantı olarak kabul edilen mikropapiller karsinomların genel olarak papiller karsinomlardan daha iyi prognoza sahip oldukları düşünülmektedir. Günümüzde mikropapiller karsinomlar için klinik takipten cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisine kadar değişen farklı tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. Bazı otörler mikropapiller karsinomların bir kısmında agresif biyolojik ve klinik davranış izlenebileceğini dolayısıyla tedavilerinin papiller karsinomlar gibi yapılması gerektiğini savunmaktadırlar.

Aroro N ve ark.'nın (43) yaptıkları çalışmada 202 olgu (136 papiller tiroid karsinomu, 66 mikropapiller karsinom) nun klinikopatolojik parametreleri (multifokalite, ekstratiroidal tutulum, anjiolenfatik invazyon, lenf nodu metastazı) karşılaştırılmıştır. İki grubun prognostik özellikleri benzer olup, noninsidental mikropapiller karsinomların agresif özellikler taşıyabileceği dolayısıyla diğer tiroid maligniteleri gibi tedavi edilmeleri gerektiği vurgulanmıştır.

Antonaci A ve ark.'nın (44) yaptıkları bir çalışmada 36 mikropapiller karsinom, 31 papiller karsinom olgusunun klinikopatolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sadece papiller karsinomlarda kapsüler invazyon oranı daha yüksek saptanmıştır.

Lee KJ ve ark.'nın (45) yaptıkları çalışmada 275 mikropapiller karsinom olgusunda klinikopatolojik parametreler karşılaştırılmıştır. 7 mm den küçük mikropapiller karsinomların 7 mm den büyük mikropapiller karsinomlardan daha az agresif seyredeceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada bir çok cut off değerinde anlamlılık karşılaştırılmış ve en anlamlı cut off değeri 7 mm olarak kabul edilmiştir.

Bizim çalışmamızda papiller ve mikropapiller karsinomlarda klinikopatolojik parametreleri karşılaştırdığımızda lenfovasküler embolüs açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Papiller karsinomlarda mikropapiller karsinomlara kıyasla lenfovasküler embolüsün daha sık görüldüğü sonucuna ulaştık. Diğer klinikopatolojik parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık bulamadık. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinin tümör çapı ile korelasyon gösterdiğini, dolayısıyla mikropapillerlerden papiller karsinomlara; papiller karsinomlar içinde de küçük çaplı tümörlerden büyük çaplı tümörlere doğru gidildikçe Ki-67 proliferasyon indeksinin arttığını gördük.

## SONUÇLAR

Biz bu çalışmada 84 papiller karsinom, 10 normal tiroid, 10 diffüz hiperplazi, 10 tiroidit, 10 multinodüler guatr olgusunda IMP3, nükleofosmin ve Ki67 ekspresyonunu klinik ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirdik. Tiroid papiller karsinomlarının özellikle benign lezyonlardan ayırıcı tanısında IMP3 ve nükleofosmin ekspresyonunun değerini araştırmayı, elde ettiğimiz verileri de Ki67 proliferasyon indeksi ve klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırmayı hedefledik. Böylece IMP3 ve nükleofosminin papiller karsinomları benign lezyonlardan ayırt etmede yararlı markırlar olduğunu gösterebilirsek rutinde çalışmalara ışık tutabileceğini düşündük. Ayrıca IMP3 ve Nükleofosminin papiller karsinom varyantları arasında fark olup olmadığı konusunda anlamlı sonuçlar elde edebilirsek özellikle mikropapiller ve papiller karsinomlar arasında prognostik farklılık olup olmadığı konusundaki problemide aydınlatabilmeyi hedefledik.

1. IMP3 ile tüm papiller karsinom olgularının %37'sinde fokal ya da tek tük tümör hücresinde izlenen sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi.
2. IMP3 ün spesifitesi %100, duyarlılığı %27, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %39 olarak saptandı.
3. Papiller ve mikropapiller karsinomlar arasında IMP3 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Benign olguların hiçbirinde pozitif boyanma görülmedi.
4. IMP3 ile hastanın cinsiyeti, yaşı, tümör çapı, tümör tipi, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekürrens, Ki67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
5. Nükleofosmin ile benign ve malign olguların tümünde diffüz nükleer ekspresyon izlenmiş olup, sitoplazmik ekspresyon oranı yüzde olarak hesaplandı. Benign ve malign olgular arasında ve papiller karsinom varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

6. Papiller ve mikropapiller karsinomlarda klinikopatolojik parametreleri karşılaştırdığımızda lenfovasküler embolüs açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Papiller karsinomlarda mikropapiller karsinoma kıyasla lenfovasküler embolüsün daha sık görüldüğü sonucuna ulaşıldı. Diğer klinikopatolojik parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

7. Nükleer Ki67 ekspresyonu saptanan tümör hücrelerinin oranı tümör gruplarına göre incelendiğinde ortalama değerler benign olgularda 0,4 papiller karsinom grubunda 4,3 mikropapiller karsinom grubunda 1,2 saptandı. Benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Tümör çapı ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında; dolayısıyla mikropapiller ve papiller karsinom olguları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Papiller karsinom varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8. Lenfovasküler tümör invazyonu ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). Lenfovasküler tümör invazyonu gösteren olgularda Ki67 proliferasyon indeksinin daha yüksek olduğu görüldü.

9. Ki67 proliferasyon indeksi ile hastanın cinsiyeti, yaşı, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, multifokalite, rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



## REFERANSLAR

1- Yuri E. Nikiforov, Paul W. Papillary Carcinoma. In: Yuri E. Nikiforov, Paul W. Biddinger, Lester D.R. Thompson. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 1th Ed. Philadelphia: JB Lippincott 2009:160-214.

2- DeLellis RA, Lloyd, RV, Heitz PU, et al., eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.

3- Baloch ZW, LiVolsi VA. Cytologic and architectural mimics of papillary thyroid carcinoma. Diagnostic challenges in fine-needle aspiration and surgical pathology specimens. Am J Clin Pathol. 2006 Jun;125 Suppl:S135-44.

4- Elham Khanafshar, Ricardo V. Lloyd. The Spectrum of Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Adv Anat Pathol 2011;18:90-97.

5- Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH.. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. World J Surg. 2011 Feb;35(2):318-23.

6- Jin L, Seys AR, Zhang S, Erickson-Johnson MR, Roth CW, Evers BR, Oliveira AM, Lloyd RV. Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. Diagn Mol Pathol. 2010 Jun;19(2):63-9.

7- Slosar M, Vohra P, Prasad M, Fischer A, Quinlan R, Khan A. Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3 (IMP3) is differentially expressed in benign and malignant follicular patterned thyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2009;20(3):149-57.

8- Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol.* 2010 Sep;23(9):1269-78.

9- Pianta A, Puppin C, Passon N, Franzoni A, Romanello M, Tell G, Loreto CD, Bulotta S, Russo D, Damante G. Nucleophosmin Delocalization in Thyroid Tumour Cells. *Endocr Pathol.* 2011 Jan 15.

10- Pianta A, Puppin C, Franzoni A, Fabbro D, Di Loreto C, Bulotta S, Deganuto M, Paron I, Tell G, Puxeddu E, Filetti S, Russo D, Damante G. Biochem Biophys Res Commun. Nucleophosmin is overexpressed in thyroid tumors. 2010 Jul 2;397(3):499-504. Epub 2010 May

11- Pujani M, Arora B, Singh SK, Tejwani N. Role of Ki67 as a proliferative marker in lesions of thyroid. *Indian J Cancer.* 2010 Jul-Sep;47(3):304-7.

12- Tang W, Nakamura Y, Zuo H, Yasuoka H, Yang Q, Wang X, Nakamura M, Mori I, Miyauchi A, Kakudo K. Differentiation, proliferation and retinoid receptor status of papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Int.* 2003 Apr;53(4):204-13.

13- Ito Y, Miyauchi A, Kakudo K, Hirokawa M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic significance of ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2010 Dec;34(12):3015-21.

14- Ranjbari N, Rahim F. The Ki-67/MIB-1 index level and recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Med Hypotheses*. 2013 Mar;80(3):311-4.

15- Lantsov D, Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, Saenko V, Naruke Y, Namba H, Ito M, Abrosimov A, Lushnikov E, Sekine I, Yamashita Sh. Cyclin D1 overexpression in thyroid papillary microcarcinoma: its association with tumour size and aberrant beta-catenin expression. *Histopathology*. 2005 Sep;47(3):248-56.

16- Nakayama H, Yoshida A, Nakamura Y, Hayashi H, Miyagi Y, Wada N, Rino Y, Masuda M, Imada T. Clinical significance of BRAF (V600E) mutation and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas. *Anticancer Res*. 2007 Sep-Oct;27(5B):3645-9.

17- L.Carlos Junqueri, *Temel Histoloji*. Aytakin Y, Çev. Ed. 8.Baskı, İstanbul: Barış Kitabevi, 1998:395-400.

18- D'Avanzo B, LaVecchia C, Franceschi S, et al. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:193-199.

19- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical Review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.

20- Mete O, Asa SL. Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2012 Nov;19(6):363-73.

21- Carter D, Greenson K, Oberman H, Reuter V, Stoler M. Sternberg' Surgical Pathology. 2004. 4th edition. 557-603.

22- Wachter DL, Kristiansen G, Soll C, Hellerbrand C, Breuhahn K, Fritzsche F, Agaimy A, Hartmann A, Riener MO. Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) expression in hepatocellular carcinoma. A clinicopathological analysis with emphasis on diagnostic value. *Histopathology*. 2012 Jan;60(2):278-86.

23- Wachter DL, Schlabrakowski A, Hoegel J, Kristiansen G, Hartmann A, Riener MO. Diagnostic value of immunohistochemical IMP3 expression in core needle biopsies of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jun;35(6):873-7.

24- Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda BA, Rock KL, Kwon ED. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer*. 2008 Jun 15;112(12).

25- Özdemir NO, Türk NS, Düzcan E. IMP3 expression in urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Turk Patoloji Derg*. 2011 Jan;27(1):31-7.

26- Tosun Yildirim H, Sentürk N. Analysis of IMP3 expression in prostate adenocarcinomas. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(2):128-33.

27- Mi Jung Lim PhD, Xin Wei Wang PhD. Nucleophosmin and human cancer. *Cancer Detection and Prevention* 30 (2006) 481-490.

28- Zhu Y, Singh B, Hewitt S, Liu A, Gomez B, Wang A, Clarke R. Expression patterns among interferon regulatory factor-1, human X-box binding protein-1, nuclear factor kappa B, nucleophosmin, estrogen receptor-alpha and progesterone receptor proteins in breast cancer tissue microarrays. *Int J Oncol*. 2006 Jan;28(1):67-76.

29- Liu Y, Zhang F, Zhang XF, Qi LS, Yang L, Guo H, Zhang N. Expression of nucleophosmin/NPM1 correlates with migration and invasiveness of colon cancer cells. 2012 May 25;19:53. doi: 10.1186/1423-0127-19-53.

30- Coutinho-Camillo CM, Lourenço SV, Nishimoto IN, Kowalski LP, Soares FA. Nucleophosmin, p53, and Ki-67 expression patterns on an oral squamous cell carcinoma tissue microarray. *Hum Pathol*. 2010 Aug;41(8):1079-86.

31- Yun JP, Miao J, Chen GG, Tian QH, Zhang CQ, Xiang J, Fu J, Lai PB. Increased expression of nucleophosmin/B23 in hepatocellular carcinoma and correlation with clinicopathological parameters. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):477-84.

32- Mascaux C, Bex F, Martin B, Burny A, Haller A, Paesmans M, Willard-Gallo K, Ninane V, Sculier JP. The role of NPM, p14arf and MDM2 in precursors of bronchial squamous cell carcinoma. *Eur Respir J*. 2008 Sep;32(3):678-86.

33- Tsui KH, Juang HH, Lee TH, Chang PL, Chen CL, Yung BY. Association of nucleophosmin/B23 with bladder cancer recurrence based on immunohistochemical assessment in clinical samples. *Acta Pharmacol Sin*. 2008 Mar;29(3):364-70.

34- Subong EN, Shue MJ, Epstein JI, Briggman JV, Chan PK, Partin AW. Monoclonal antibody to prostate cancer nuclear matrix protein (PRO:4-216) recognizes nucleophosmin/B23. *Prostate*. 1999 Jun 1;39(4):298-304.

35- Sari A, Calli A, Altinboga AA, Pehlivan FS, Gorgel SN, Balci U, Ermete M, Dincel C, Cakalagaoglu F. Nucleophosmin expression in renal cell carcinoma and oncocytoma. 2012 Mar;120(3):187-94.

36- Çoban Ş, Yalçın N. The expression of Ki67, p53 and cyclin D1. Denizli. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı. 2008.

37- Kjellman P, Wallin G, Höög A, Auer G, Larsson C, Zedenius J. MIB-1 index in thyroid tumors: a predictor of the clinical course in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2003 Apr;13(4):371-80.

38- Siironen P, Nordling S, Louhimo J, Haapiainen R, Haglund C. Immunohistochemical expression of Bcl-2, Ki-67, and p21 in patients with papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2005 Jan-Feb;26(1):50-6.

39- Hao S, Smith TW, Chu PG, Liu Q, Ok CY, Woda BA, Lu D, Lin P, Wang SA, Dresser K, Rock KL, Jiang Z. The oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker to predict aggressive meningioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Aug;135(8):1032-6.

40- Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W, Kristiansen G. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol*. 2009 Oct;40(10):1377-83.

41- Wang L, Li HG, Xia ZS, Lü J, Peng TS. IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of gastric adenocarcinoma: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Dec;123(24):3554-8.

42- De Angelis PM, Stokke T, Clausen OP. NO38 expression and nucleolar counts are correlated with cellular DNA content but not with proliferation parameters in colorectal carcinomas. *Mol Pathol*. 1997 Aug;50(4):201-8.

43- Arora N, Turbendian HK, Kato MA, Moo TA, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd. Papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: is there a need to distinguish the two? *Thyroid*. 2009 May;19(5):473-7.

44- Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone G, Scardella L. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. 2006 May-Jun;157(3):225-9.

45- Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg*. 2011 Feb;35(2):318-23.

