T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD KARSİNOMLARININ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 5. EDİSYONUNA GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE TİROİD PAPİLLER VE ANAPLASTİK KARSİNOMLARINDA NÖROTROFİK RESEPTÖR TİROZİN KİNAZ (NTRK) EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI VE FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) YÖNTEMİYLE KORELASYONU

Dr. Zeliha YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD KARSİNOMLARININ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 5. EDİSYONUNA GÖRE YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE TİROİD PAPİLLER VE ANAPLASTİK KARSİNOMLARINDA NÖROTROFİK RESEPTÖR TİROZİN KİNAZ (NTRK) EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ARAŞTIRILMASI VE FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON (FISH) YÖNTEMİYLE KORELASYONU

Dr. Zeliha YILDIZ

Tez Danışmanları: Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN
Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde, derin mesleki bilgi ve tecrübelerini aktarmak suretiyle her türlü rehberlik desteğini veren tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN ve Prof. Dr. Nazan BOZDOĞAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca gelişimime katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. Murat DEMİRİZ, Prof. Dr. Mükerrem SAFALI, Prof. Dr. Gülçin ŞİMŞEK ve Prof. Dr. Armağan GÜNAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, mesleki bilgi ve tecrübelerini aktaran, desteklerini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Ertuğrul ÇELİK, Uzm.Dr.Egemen AKINCIOĞLU, Uzm. Dr. Elçin KADAN, Uzm.Dr.Melih KILINÇ, Uzm.Dr. Aysu SADİOĞLU, Uzm.Dr.Duygu TÜRKBEY ŞİMŞEK, Uzm.Dr. Gülşah AKGÜL'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, güzel zamanları paylaştığım, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr.Ceren BİLGİN, Dr.Zeynep DAĞLIOĞLU, Dr.Asif BAYRAMOV, Dr. Pelin SEÇKEN, Dr.Elif Yağmur ÇİFTÇİ, Dr. M.Mustafa AYTÜRK, Dr. Ayça ATAŞ, Dr. N.Alperen YILDIRIM'a,

Asistanlığı birlikte paylaştığım, bilgilerini esirgemeyen Uzm.Dr.Ali COŞKUN abim, Uzm.Dr.Ceren SAĞIROĞLU, Uzm.Dr.Merve MERT, Uzm.Dr. Fuad ATABAY, Uzm.Dr. Duygu BAYRAMOĞLU'na,

Kısa süre de olsa birlikte çalışma şansı bulduğum ve tanıdığıma çok sevindiğim asistan arkadaşlarım Dr. Halit Yasin ŞAHİN ve Dr.Narin KARAGÖZ'e,

Çalışmam sırasında değerli vaktini bana harcayan değerli meslektaşlarım Dr.Zeynep Çağla TARCAN ve Dr.Dilruba AYTÜRK'e,

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen, büyük emekleri bulunan Ahmet Emrah ÖZENÇ, İrem DAĞDELEN, Serhat TURGUT, Satılmış ARSLAN, Havva TÜRK ve Yunus AYDEMİR'e ,

Asistanlığım süresince güler yüzünü ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim canım ablam Şükran ÇELEN TEKEDERELİ başta olmak üzere tüm Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekibine,

Uzmanlık eğitimimin başlangıç döneminde patoloji bilimini sevmemi sağlayan İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

öğretim üyeleri, uzman hekimleri ve asistan hekimlerine,

Her türlü zorluğa göğüs gererek bugünlere gelmemi sağlamış canım annem ve babam Hatice-İbrahim AKALIN ile abim Akın AKALIN ve biricik eşi Sena AKALIN'a,

Bu zorlu süreçte manevi olarak her an yanımda olduğunu bildiğim, attığım her adımda yere sağlam basarak hedeflerime ulaşmamda emeği olan sevgili eşim Murat Can Burak YILDIZ'a,

Ve nihayet varlığı ile hayatıma renk olan, yoluma ışık tutan biricik kızım Deren Eylül YILDIZ'a en derin sevgi, minnet ve teşekkürleri borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Zeliha YILDIZ
Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR vi
TABLO LİSTESİ xii
ŞEKİL LİSTESİ xv
ÖZET xvi
ABSTRACT xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. Tiroid 6
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi 6
2.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi 8
2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi 9
2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi 11
2.2. Tiroidin Neoplastik Hastalıkları 13
2.2.1. Gelişimsel Anomaliler. 14
2.2.2. Folikül Epiteli Kaynaklı Neoplaziler. 15
2.2.2.1. Benign Tümörler. 15
2.2.2.1.1. Tiroid Foliküler Nodüler Hastalık. 15
2.2.2.1.2. Foliküler Adenom. 17
2.2.2.1.3. Papiller Yapı İçeren Foliküler Adenom. 20
2.2.2.1.4. Tiroidin Onkositik Adenomu. 22
2.2.2.2. Düşük riskli neoplaziler. 26
2.2.2.2.1. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Tiroid Neoplazmı (NİFTP). 27
2.2.2.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri. 33
2.2.2.2.3. Hiyalinize Trabeküler Tümör 35
2.2.2.3. Malign neoplaziler. 39
2.2.2.3.1. Foliküler Tiroid Karsinomu. 39
2.2.2.3.2. İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Karsinom. 45

2.2.2.3.3. Papiller Tiroid Karsinomu. 49
2.2.2.3.4. Onkositik Tiroid Karsinomu. 63
2.2.2.3.5. Yüksek Dereceli Folikül Kaynaklı Karsinomlar. 67
2.2.2.3.5.1. Poorly Diferansiye Tiroid Karsinomu 68
2.2.2.3.5.2. Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu.. 72
2.2.2.3.6. Folikül Kaynaklı Anaplastik Tiroid Karsinomu. 74
2.2.3. Tiroid C hücreleri Kaynaklı Neoplaziler. 80
2.2.3.1. Medüller Tiroid Karsinomu. 81
2.2.4. Mikst Medüller ve Folikül Epiteli Kaynaklı Tümörler. 88
2.2.5. Tiroidin Tükrük Bezi tipi Karsinomları 90
2.2.5.1. Tiroidin Mukoepidermoid Karsinomu. 91
2.2.5.2. Tükrük Bezi Tipi Sekretuar Karsinom. 93
2.2.6. Histogenezi Bilinmeyen Tiroid Tümörleri. 97
2.2.6.1. Eozinofili İçeren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom 97
2.2.6.2. Kribriform Morular Tiroid Karsinomu. 100
2.2.7. Tiroid Bezinin Timik Tümörleri. 104
2.2.7.1. Timoma Ailesi. 104
2.2.7.2. Timüs Benzeri Elementler İçeren İğsi Epitelyal Tümör. 106
2.2.7.3. Timik Karsinoma Ailesi. 108
2.2.8. Embriyonel Tiroid Neoplazileri. 110
2.3. AJCC'ye Göre Tiroid Neoplazilerine Yaklaşım 111
2.4. Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) 115
2.4.1. NTRK Genleri: Yapı, Fonksiyon ve Onkojenik Potansiyel. 115
2.4.2. NTRK Füzyonu İlişkili Tümörler. 119
2.4.2.1. NTRK Füzyon Sıklığı Yüksek Olan Tümörler 119
2.4.2.2. NTRK Füzyon Sıklığı Düşük Olan Tümörler. 120
2.4.3. NTRK İlişkili Diğer Moleküler Değişiklikler. 122
2.4.4. NTRK Füzyonlarını Tespit Yöntemleri. 122
2.4.4.1. İmmünohistokimya (İHK). 123
2.4.4.2. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH). 124
2.4.4.3. Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR). 124

2.4.4.4. Yeni Nesil Dizileme (NGS)..... 125
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER. 130
3.1. Olguların Seçimi. 130
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem. 131
3.2.1. İmmünohistokimya Preperatlarının Değerlendirilmesi 132
3.3. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi 133
3.3.1. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) İncelemenin Yorumlanması. 134
3.4. İstatistiksel Yöntem 134
4. BULGULAR. 136
4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik ve Klinik Bulgular……...136
4.2. Tümör Tiplerinin Demografik, Histopatolojik ve Klinik Bulguları……..138
4.3. Çalışma Grubuna Ait pan-TRK İmmünhistokimyasal İncelemesi Bulguları 164
4.4. Çalışma Grubuna Ait FISH İnceleme Bulguları 170
5. TARTIŞMA. 178
6. SONUÇLAR. 198
7. KAYNAKLAR. 205
8. ÖZGEÇMİŞ. 246
9. EKLER. 247

KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AFAP1 : Aktin filamenti ile ilişkili protein 1
AJCC : American Joint Committee on Cancer
AKAP9 : A-Kinaz Sabitleyici Protein 9
AKT : Protein kinaz B
ALK : Anaplastik lenfoma kinaz
AMTK : Ailesel medüller tiroid karsinomu
AMA : Antimikrozomal antikor
AUS/FLUS : Önemi belirsiz atipi/ önemi belirsiz foliküler lezyon
APC : Adenomatöz polipozis koli
ark. : Arkadaşları
ARID1A : AT-Rich Interaction Domain 1A
ATA : Amerikan Tiroid Derneği
ATG : Antitiroglobülin
ATK : Anaplastik tiroid karsinomu
AXIN1 : Eksen İnhibisyon Proteini
β-hCG : Beta-human koryonik gonadotropin
BBA : Büyük büyütme alanı
BCAN : Brevican
Bcl-2 : B-hücreli lenfoma gen-2
BRAF : Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BT : Bilgisayarlı tomografi
Ca^{+2} : Kalsiyum (+2) iyonu
CASTLE : Timus benzeri farklılaşma gösteren tiroid karsinomu
CA 19-9 : Kanser antijeni 19-9
CD : Cluster of Differentiation
CDKN2A : Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
CDX2 : Barsak spesifik transkripsiyon faktörünü kodlayan homeobox geni
CEA : Karsinoembriyojenik antijen

CGN : Cingulin proteinini kodlayan gen

CGRP : Kalsitonin gene related peptid

CK : Sitokeratin

CRTC1 : CREB düzenlenmiş transkripsiyon koaktivatörü 1

CTNNB1 : Beta katenin

DAP 3 : Ölüm ilişkili protein 3

DGCR8 : DiGeorge Syndrome Critical Region 8

DICER 1 : Çift sarmallı RNA'ya özgü endoribonükleaz

DNA : Deoksiribonükleik asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DTK : Diferansiye tiroid karsinomu

EBRT : Eksternal beam radyoterapi

EBV : Epstein-Barr virüsü

EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EIF1AX : Ekaryotik translasyon başlangıç faktör 1A X'e bağlı

EMA : Epitelyal membran antijeni

EML4 : Echinoderm mikrotübül ile ilişkili protein benzeri 4

EPS15 : Epidermal büyüme faktörü reseptör substratı 15

ER : Östrojen reseptör

ERK : Ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz

ESMO : Avrupa tıbbi onkoloji derneği

ETV6 : ETS varyant transkripsiyon faktör 6

EZH1 : Histon-lisin N-metiltransferaz enzimini kodlayan gen

FA : Foliküler adenom

FAP : Ailesel adenomatöz polipozis

FISH : Floresan in situ hibridizasyon

FN/SFN : Foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi için şüpheli lezyon

FTK : Foliküler tiroid karsinomu

FVPTK : Foliküler varyant PTK

F18-FDG PET/BT : Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz pozitron emisyon omografisi ve bilgisayarlı tomografi

GATA3 : Gata ailesi transkripsiyon faktör 3

GATAD2B : Transkripsiyon baskılayıcı p66-beta kodlayan gen

GCDFP-15 : Gross cystic disease fluid protein 15

GFPT1 : Glukozamin-fruktoz-6-fosfat aminotransferaz 1

GİST : Gastrointestinal stromal tümörler (GİST)

GNB3 C825T : G Protein Subunit Beta 3 C825T

GLOBOCAN : The Global Cancer Observatory

GLUT1 : Glukoz transporter 1

GRIM-19 : Retinoid-interferon-induced mortality-19 geni

GTP : Guanozin-5'-trifosfat

Ga68-PSMA PET/BT : Galyum-68 işaretli prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi

H&E : Hematoksilen & Eozin

HBME-1 : Hector Battifora mesothelial antigen-1

HMWCK : Yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin

HSCORE : Histolojik Skor

HTT : Hiyalinize trabeküler tümör

I-131 : İyot 131 izotopu

IMP3 : İnsülin benzeri büyüme faktörü mRNA bağlayıcı protein 3

İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İEFVPK : İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu

İFVPTK : İnfiltratif foliküler varyant papiller tiroid karsinomu

İHK : İmmünohistokimya

İTK : İntratiroidal timik karsinom

K/E : Kadın/Erkek

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu

Ki-67 : Proliferasyon marker Kiel 67

KMT : Kalmodulin metil transferaz

KMTK : Kribriform morular tiroid karsinomu

LEF1 : Lenfosit transkripsiyon faktörü 1

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
MAML2 : Beyin benzeri transkripsiyonel koaktivatör 2
MAPK : Mitojen aktive olan protein kinaz
MDM4 : p53 bağlama alanına sahip proteini kodlayan gen
MEN : Multiple endokrin neoplazi
MET : Mezenkimal epitelyal geçiş geni
MMFHK : Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom
mRNA : Mesajcı ribonükleik asit
mi-RNA (miR) : Mikro ribonükleik asit
MR : Manyetik rezonans
MTK : Medüller tiroid karsinomu
MPRIP : Miyozin fosfataz Rho etkileşimli protein
m-TOR : Rapamisin Kinazın Mekanik Hedefi
NGS : Yeni nesil dizileme
NİFTP : Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv tiroid neoplazmı
Nİ-EFVPTK : Non invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK
NSE : Nöron spesifik enolaz
NTRK1 : Nörotrofik reseptör tirozin kinaz1
NTRK2 : Nörotrofik reseptör tirozin kinaz2
NTRK3 : Nörotrofik reseptör tirozin kinaz3
OA : Onkositik adenom
OTK : Onkositik tiroid karsinomu
Pan-TRK : TRK için tavşan monoklonal antikoru
PAS : Periodic acid schiff
PAX8 : Paired box 8-peroksizom
PAX8-PPARG : Paired box 8-peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gamma
PBRM1 : Protein Polybromo-1
PD-L1 : Programlanmış hücre ölüm ligandı 1
PDTK : Az diferansiye tiroid karsinomu
PI3K : Fosfoinositil-3-kinaz

PIK3CA : Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat 3-kinaz katalitik subunit alfa

PKA : Protein kinaz A

pN : Lenf nodu evrelemesi

post-op : Operasyon sonrası

PR : Progesteron reseptör

pT : Primer tümör

PTEN : Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu

PTH : Parathormon

PTK : Papiller tiroid karsinomu

p40 : Protein 40

p53 : Protein 53

p63 : Protein 63

RAİ : Radyoaktif iyot

RAS : Proto-onkogen GTPaz

RET : Rearranged during transfection

RCC : Renal hücreli karsinom

ROS1 : ROS Proto-onkogen, reseptör tirozin kinaz 1

RT-PCR : Revers (ters) transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

RTK : Reseptör tirozin kinaz

S100 : Doymuş amonyum sülfatta %100 çözünebilir protein

SETTLE : Timüs benzeri elementler içeren iğsi epitelyal tümör

SMA : Düz kas antijeni

SMARCB1 : SWI/SNF ile ilgili matrisle ilişkili aktin bağımlı düzenleyici

SMECE : Eozinofili izlenen sklerozan mukoepidermoid karsinom

SK : Sekretuar karsinom

SQSTM1 : Sequestosome-1

SUV : Standartize tutulum değeri

SWI/SNF : Switch/Sucrose Non-Fermentable

THADA : Tiroid adenoma ilişkili protein
T3 : Triiyodotironin
T4 : Tiroksin
TBG : Tiroksin bağlayıcı globülin
TdT : Terminal deoksinükleotidil transferaz
TERT : Telomeraz revers transkriptaz
TFNH : Tiroid Foliküler nodüler hastalık
TG : Tiroglobülin
TGD : Triglossal kanal
TIMM44 : İç mitekondri membranı translokaz 44
TMEK : Tiroidin mukoepidermoid karsinomu
TNM : Tümör, lenf nodu ve metastaz durumlarının değerlendirildiği evreleme sistemi
TP53 : Tümör p53 geni
TPO : Tiroid peroksidaz
TPM3 : Tropomiyozin gen 3
TRH : Tirotiropin salgılattırıcı hormon
TSH : Tiroid stimüle edici hormon
TSHR : Tirotropin reseptörü
TTF-1 : Tiroid transkripsiyon faktörü 1
UMP : Malignite potansiyeli belirsiz
UMP-FT : Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
UMP-WDT : Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör
vb. : Ve benzeri
Wnt : Wingless ve Int-1 geni
WT1 : Wilms tümör 1
YDDTK : Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: DSÖ 5. baskı tiroid neoplazilerinin sınıflandırılması 3

Tablo-2: Tiroid hormonlarının etki ettiği doku/organlar 12

Tablo-3: Tiroid tümörlerinin TNM evrelemesi.....13

Tablo-4: NİEFVPTK tanı ve dışlama kriterleri 30

Tablo-5: NİFTP tanı kriterleri.....30

Tablo-6: Papiller karsinom nükleer özelliklerinin değerlendirme skorlaması...31

Tablo-7: NİFTP'nin revize edilen tanı kriterleri 32

Tablo-8: Papiller tiroid karsinomu alt tipleri ve temel özellikleri 60

Tablo-9: Az diferansiye tiroid karsinomu Turin kriterleri.....70

Tablo-10: Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli tiroid karsinomlarının histopatolojik özellikleri 73

Tablo-11: Sporadik ve herediter medüller tiroid karsinomları 82

Tablo-12: Medüller tiroid karsinomu alt tipleri, histolojik özellikleri ve ayırıcı tanıları.....85

Tablo-13: *NTRK* geni füzyon partnerleri.....118

Tablo-14: Çeşitli tümörlerde *NTRK* füzyon sıklığı ve füzyon partnerleri.....121

Tablo-15: *NTRK* füzyonu tanı yöntemlerinin olumlu yönleri ve kısıtlılıkları...127

Tablo-16: HSCORE yöntemi ile değerlendirme.....132

Tablo-17: Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri.....136

Tablo-18: Tüm olgular içerisinde (n=628) tümör türlerine göre tek başına ve birlikte gözlenen tümörlere ait olguların frekans dağılımları.....137

Tablo-19: PTK olgularınının (n=527) demografik ve klinik özellikleri 138

Tablo-20: PTK olgularının (n=527) histopatolojik özellikleri 139

Tablo-21: PTK olgularının histolojik alt tiplerinin frekansı 141

Tablo-22: PTK tespit edilen olgular içerisinde lenfovasküler invazyon görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 141

Tablo-23: PTK tespit edilen olgular içerisinde perinöral invazyon görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 143

Tablo-24: PTK tespit edilen olgular içerisinde lenf nodu metastazı görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 144

Tablo-25: PTK tespit edilen olgular içerisinde rekürrens görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 146

Tablo-26: FTK tespit edilen tüm olguların demografik, histopatolojik ve klinik özellikleri 147

Tablo-27: İEFVPTK tespit edilen tüm olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 149

Tablo-28: OTK tespit edilen tüm olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 151

Tablo-29: PDTK tespit edilen tüm olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 153

Tablo-30: YDDTK tespit edilen tüm olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 155

Tablo-31: ATK tümörü tespit edilen tüm olguların demografik ve histopatolojik özellikleri 157

Tablo-32: MTK tespit edilen tüm olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 158

Tablo-33: NİFTP tespit edilen olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 160

Tablo-34: Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerinin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 162

Tablo-35: Tanı değişikliği ile YDDTK tanısı konulan olgulara ait özellikler ..163

Tablo-36: Tanı değişikliğine gidilen YDDTK harici olgulara ait özellikler 164

Tablo-37: Pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi yapılan PTK olgularının demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre HSCORE'ları 165

Tablo-38: Pan-TRK immünhistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde gözlemlerin yaşları, maksimum tümör boyutu ve ilgili odaktaki mitoz sayısı ile H-SCORE'ları arasındaki korelasyon

katsayıları ve önemlilik düzeyleri 167
Tablo-39: Pan-TRK immünohistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde LVİ, PNİ, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım açısından HSCORE değerleri 168
Tablo-40: Pan-TRK immünhistokimyasal çalışmasıyla değerlendirilen olgular içerisinde HSCORE düzeylerine göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri 167
Tablo-41: Pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi ile değerlendirilen PTK olguları içerisinde HSCORE düzeylerine göre LVİ, PNİ, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım bulguları 170
Tablo-42: *NTRK* füzyonu saptanan olguların FISH inceleme detayları 171
Tablo-43: FISH incelemeyle *NTRK* füzyonu saptanan olguların klinikopatolojik bulguları..... 172

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezinin anterior ve posterior yüzden kelebek şeklindeki görünümü.....6

Şekil 2: Tiroid bezinin histolojisi.....10

Şekil 3: Foliküler adenom 18

Şekil 4: Onkositik adenom 26

Şekil 5: Papiller tiroid karsinomu alt tipleri 61

Şekil 6: "Poorly" (az) diferansiye tiroid karsinomu 71

Şekil 7: Anaplastik tiroid karsinomu 78

Şekil 8: Medüller tiroid karsinomu 85

Şekil 9: *NTRK* sinyal mekanizması.....116

Şekil 10: *NTRK* reseptörü sinyal mekanizması ve inhibisyonu.....117

Şekil 11: *NTRK* ilişkili tümörlerin tanı algoritması 128

Şekil 12: Hasta-1: PTK olgusunun histopatolojik görünümü 173

Şekil 13: Hasta-1: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK3* füzyonu 173

Şekil 14: Hasta-2: PTK olgusunun histopatolojik görünümü 174

Şekil 15: Hasta-2: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu 174

Şekil 16: Hasta-3: PTK olgusunun histopatolojik görünümü 175

Şekil 17: Hasta-3: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu 175

Şekil 18: Hasta-4: PTK olgusunun histopatolojik görünümü 176

Şekil 19: Hasta-4: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK3* füzyonu 176

Şekil 20: Hasta-5: PTK olgusunun histopatolojik görünümü 177

Şekil 21: Hasta-5: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu 177

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroidin malign neoplazileri, endokrin organlarda en sık görülen malignitedir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2022 yılı endokrin tümörler sınıflandırmasında tiroid neoplazilerine yeni bir yaklaşım gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada yeni sınıflandırmaya göre tiroid tümörlerinin yeniden değerlendirilmesi, onkogenez mekanizmalarından bir tanesi olan Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz (*NTRK*) yolağı üzerinden gelişenlerin saptanması ve bu moleküler alt grup tiroid karsinomlarının diğer tiroid tümörleriyle histopatolojik, klinik ve prognostik farklılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde Kasım 2016- Mart 2023 yılları arasında tanı almış 628 olguya ait 658 düşük riskli ve malign tiroid tümörü (539 PTK, 37 NİFTP, 19 MTK, 15 FTK, 15 İEFVPTK, 1YDDTK, 12 UMP, 8 OTK, 5 PDTK, 4 ATK, 1 Skuamöz hücreli karsinom, 2 EFVPTK) olgusu dahil edildi. Olguların parafin blok preperatlarından hazırlanan H&E boyalı kesitler, tanı doğrulanması açısından 2 patolog tarafından değerlendirildi ve tanılar DSÖ 2022 yılı son tiroid tümörleri sınıflandırmasına göre tekrar güncellendi. Tanı değişiklikleri ve sebepleri kaydedildi. İnceleme kolaylığı ve maliyeti düşürmek amacıyla, papiller tiroid karsinomu olgularından dışlama kriterlerini taşımayan 256 olguya ait materyallerden doku mikroarray yöntemiyle 3 mm çapında tümör dokuları içeren parafin bloklar oluşturuldu. 256 papiller tiroid karsinomu olgusu, 3 az diferansiye tiroid karsinomu olgusu, 4 adet anaplastik tiroid karsinomu olgusu ve 7 yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu olgusuna ait parafin bloklardan hazırlanan kesitlere pan-TRK immünohistokimyasal çalışması uygulandı. İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK pozitif olan olgulardan HSCORE değeri yüksek olan 34 olguya FISH yöntemi uygulandı. FISH yöntemi ile sağlıklı sonuç alınan olgular incelenerek ve bu yöntemlerin birbirleriyle korelasyonu araştırıldı. Her iki yöntemle de pozitiflik oranları belirlenip, literatürdeki verilerle karşılaştırıldı ve istatiksel olarak pozitif vakaların yaş, cinsiyet, tümör subtipi, evre, lenfovasküler ve tiroid dışı invazyon, mortalite ve morbidite açısından pan-TRK negatif tümörler ile benzerlik ve farklılıkları ortaya konuldu.

Bulgular: Yeniden değerlendirme sonrasında tümörlerin % 83,9'u (n=527) PTK, %6.7'si (n=42) NİFTP, %3'ü (n=19) MTK, %2.5'i FTK (n=16), %2.5'i İEFVPTK (n=16), %1.9'u (n=12) YDDTK, %1.6'sı (n=10) UMP, %0.1'i OTK (n=6), %0.8'i PDTK (n=5) ve %0.8'i (n=5) ATK olarak sınıflandırıldı. Olgularımız arasında HTT, mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom, histogenezi belirsiz tiroid tümörleri, tükrük bezi tipi tiroid karsinomları, tiroidin timik tümörleri ve embriyonel tiroid neoplazileri gruplarına dahil olgu gözlenmedi. Yeniden sınıflandırmayla birlikte 628 olgunun 25'inde tanı değişikliği gerçekleştirildi ve sebepleri ortaya konuldu. Tanı değişikliğinin önemli kısmını mitoz ve/veya nekroz varlığı nedeniyle YDDTK tanısı alan olgular oluştururken, foliküler lezyonların ayrımı da dikkati çekti. İmmühositokimyasal inceleme ve FISH incelemenin birlikte kullanımı ile 5 PTK olgusunda *NTRK* füzyonu tespit edildi. Füzyon saptanan olguların benzerlik ve farklılıkları değerlendirildi.

Sonuç: DSÖ'nün 2022 yılındaki son sınıflandırmasında birçok değişiklik mevcuttur ve mitoz/ nekroz varlığının önemi ön plana çıkmıştır. Tiroid patolojisi pratiğinde foliküler lezyonların ayrımında patologlar arasında tanı uyumsuzluğunun belirgindir ve bu konuda dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda literatürdeki verilerle uyumlu olarak, 256 PTK olgusunun 5'inde (%1.95) FISH yöntemiyle *NTRK* füzyonu saptanmıştır. *NTRK* füzyonu gösteren olguların 3'ünde *NTRK1* füzyonu, 2'sinde *NTRK3* füzyonu gözlenmiştir. Tanı yöntemlerinden immünohistokimyasal incelemenin sensitivitesi tek başına düşük olmakla birlikte, moleküler yöntemle birlikte kullanımıyla *NTRK* füzyonunlarının tanısında faydalı olduğu düşünülmektedir. İki yöntemin birlikte kullanılması daha ulaşılabilir, pratik ve maliyet açısından daha uygundur. *NTRK* füzyonuna spesifik hedefe yönelik tedavi ajanları bulunduğundan, *NTRK* pozitif tümörlerin tespiti çok önemlidir. Özellikle dirençli ve nüks görülen PTK olgularında alternatif tedavi olabileceğini, morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: DSÖ, papiller tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu, *NTRK*, füzyon, pan-TRK, FISH.

ABSTRACT

Objective: Thyroid malignancies constitute the most common malignancy among endocrine organs. In its 2022 classification of endocrine tumors, the World Health Organization (WHO) adopted a new approach to thyroid neoplasms. This study aims to reassess thyroid tumors according to the new classification, identify cases evolving through the Neurotrophic Tyrosine Kinase (NTRK) pathway, and investigate histopathological, clinical, and prognostic differences between this molecular subgroup of thyroid carcinomas and other thyroid tumors.

Materials and Methods: Between November 2016 and March 2023, 658 tumors from 628 cases of low-risk and malignant thyroid tumors (539 PTC, 37 NIFTP, 19 MTC, 15 FTC, 15 IEFVPTC, 1HGDTC, 12 UMP, 8 OTC, 5 PDTC, 4 ATC, 1 SCC, 2 EFVPTC) diagnosed at the Department of Medical Pathology, Gülhane Medical Faculty, Health Sciences University, were included in the study. H&E-stained sections from paraffin blocks of these cases were evaluated by two pathologists for diagnostic confirmation and were reclassified based on the 2022 WHO classification of thyroid tumors. Recorded were the changes in diagnosis and their reasons. To streamline examination procedures and reduce costs, paraffin blocks containing tumor tissues measuring 3 mm in diameter were generated from materials of 256 cases that did not meet exclusion criteria for papillary thyroid carcinoma. Pan-TRK immunohistochemical study was performed on sections prepared from paraffin blocks of 256 papillary thyroid carcinoma cases, 3 poorly differentiated thyroid carcinoma cases, 4 anaplastic thyroid carcinoma cases and 7 high-grade differentiated thyroid carcinoma cases. Among cases positive for pan-TRK immunohistochemistry, 34 cases with high HSCORE values underwent further analysis using the FISH method. Cases yielding reliable results via the FISH method were examined, and the correlation between these methodologies was investigated. Positivity rates were determined using both methods, compared with existing literature data, and statistically analyzed to delineate similarities and differences between pan-TRK-negative tumors and positive cases regarding age, gender, tumor subtype, stage, lymphovascular and extrathyroidal invasion, mortality, and morbidity.

Results: Following the reevaluation, tumors were classified as follows: 83.9% (n=527) as PTC, 6.7% (n=42) as NIFTP, 3% (n=19) as FTC, 2.5% (n=16) as HTC, 2.5% (n=16) as IEFVPTC, 1.9% (n=12) as WDTC, 1.6% (n=10) as UMP, 0.1% (n=6) as OTC, 0.8% (n=5) as PDTC, and 0.8% (n=5) as ATC. Among our cases, there were no instances classified as HTT, mixed medullary and follicular-derived carcinoma, uncertain histogenesis thyroid tumors, salivary gland-type thyroid carcinomas, thymic tumors of the thyroid, and embryonal thyroid neoplasms. Reassessment led to diagnostic changes in 25 out of 628 cases, revealing the reasons behind these alterations. The majority of diagnostic changes were attributed to cases previously diagnosed as DHGTC due to the presence of mitosis and/or necrosis, highlighting the distinction of follicular lesions. Through the combined use of immunohistochemical examination and FISH analysis, NTRK fusion was detected in 5 cases of PTC. The similarities and differences among cases with identified fusions were assessed.

Conclusion: In the WHO's 2022 latest classification, there are several changes, emphasizing the significance of mitosis/necrosis presence. Within thyroid pathology practice, there's notable diagnostic discrepancy among pathologists in distinguishing follicular lesions, requiring careful attention. In line with existing literature, our study detected NTRK fusion in 5 out of 256 PTC cases (1.95%) using the FISH method. Among cases with NTRK fusion, 3 exhibited NTRK1 fusion, while 2 showed NTRK3 fusion. While immunohistochemical examination sensitivity alone is low, its combined use with molecular methods is believed to be beneficial in diagnosing NTRK fusions. The combined application of both methods is more accessible, practical, and cost-effective. Given the availability of target-specific therapeutic agents for NTRK fusions, identifying NTRK-positive tumors is crucial. We believe this detection could offer an alternative treatment in resistant and recurrent PTC cases, potentially reducing morbidity and mortality.

Keywords: WHO, papillary thyroid carcinoma, anaplastic thyroid carcinoma, *NTRK*, fusion, pan-TRK

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid karsinomları tiroidin parankimal hücrelerinden kaynaklanan malignitelerdir ve küresel olarak tüm karsinomların % 3-4'ünü oluşturmaktadır (1,2). Son 40 yılda tiroid kanserinin insidansı, dünya genelinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde önemli ölçüde artmıştır. Dünya genelinde tiroid kanseri olguları, kanser vakaları arasında onuncu sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda 13.sırada, kadınlar arasında ise 6. sırada bulunmaktadır (3,4). Türkiye'de ise GLOBOCAN verilerine göre, genel popülasyonda %5,9 oranla beşinci sırada, kadınlar arasında %10,9 oranla ikinci sırada yer almaktadır (4). Bazı araştırmacıların insidanstaki artışı, gerçek bir artış olarak değerlendirmesine karşın; bir grup araştırmacı da bu durumda görüntüleme ve tanı yöntemlerinin (ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi) ilerlemesinin etkisiyle tanı konulmasında artışın etkili olduğunu düşünmektedir (5). Tiroid kanserinin görülme sıklığının, özellikle kadınlarda coğrafi bölgelere göre önemli derecede farklılık gösterdiği belirtilmiştir. J. Lortet-Tieulent ve ark.'nın araştırmasına göre Kore Cumhuriyeti, kadınlar arasında en yüksek insidans oranına sahip ülke olarak öne çıkmaktadır (100.000 kadın başına 149,8 yeni vaka). Benzer şekilde, Kıbrıs, İtalya, Kanada, İsrail, ABD, Fransa, Kosta Rika, Türkiye ve Brezilya gibi ülkelerde de yüksek insidanslar gözlenmiştir (6). Bu farklılıkların nedenleri arasında etnik köken farklılıkları, çevresel etkenlere maruz kalma düzeyi, sağlık hizmetlerinin kalitesi ve sağlık hizmetlerine erişim durumu gibi faktörler düşünülebilir.

Tiroid karsinomları ortalama 4-5. dekatta sıklıkla görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha yaygın olup; bu yaygınlığın sebebi aydınlatılamamıştır. Cinsiyet farklılıkları daha çok, küçük papiller tiroid karsinomlarında ortaya çıkarken, daha saldırgan tümör tiplerinde kadın ve erkek oranları benzerdir (7–9). Başlıca etyolojik faktörler özellikle çocukluk çağında iyonize radyasyon maruziyeti, iyot alımı, ailesel yatkınlık, hormonal durum (özellikle cinsiyet hormonları), beden kitle indeksinin aşırı yüksek olmasıdır (8,10). Folikül epitelinden kaynaklanan tiroid karsinomlarının ortalama % 5-15 civarı ailesel özellik gösterirken, parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid karsinomlarının % 20-25'i aileseldir (11).

Tiroid karsinomlarının klinik davranışı sessiz, yavaş ilerleyen, iyi prognozlu tümörlerden; oldukça saldırgan, mortalitesi yüksek tümörlere kadar değişken bir profil sergilemektedir. Olguların prognozu ve tedavisi tümörün tipine ve tanı anındaki evresine bağlıdır (12). Papiller tiroid karsinomunda 10 yıllık sağkalım oranı % 97 civarında seyrederken; az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları oldukça kötü prognoza sahiptir (13,14). Anaplastik tiroid karsinomlarında survi ortalama 6 aydır (15). İlerlemiş evredeki veya agresif tiroid karsinomları için ileri tedavi yöntemleri uygulanırken, iyi prognozlu tiroid karsinomlarında komplikasyonları en aza indirgemek için aşırı tedaviden kaçınılan bir yaklaşım gereklidir. Bu nedenle tiroid karsinomlarının türlerinin ve tedavilerinin tam olarak anlaşılarak iyi tanımlanması hasta için uygun tedavinin verilmesinde büyük önem taşımaktadır (1,16).

Tiroid karsinomlarının moleküler gelişim yolaklarına göz attığımızda **m**itojenle **a**ktive olan **p**rotein **k**inaz (MAP kinaz) hücresel yolağını kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve translokasyonlar çoğu tiroid kanserinin genetik temelinde yer almaktadır. *BRAF V600E* mutasyonu, *RAS* proto-onkogen mutasyonu, *p53* tümör süpresör geninin inaktive edici mutasyonu, *RET* proto-onkogeninin germ line mutasyonu ve *TERT* promoter mutasyonları en yaygın tanımlanmış mutasyonlardır (17,18). Son yıllarda popüler bir konu halini alan NTRK füzyonlarının da tiroid karsinomları ve çeşitli karsinomlarda ihmal edilemeyecek düzeyde olduğu saptanmıştır. Tiroid karsinomları arasında özellikle papiller tiroid karsinomu, az diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomlarında adı geçmektedir ve hedefe yönelik tedavide *NTRK* füzyon inhibitörleri kullanımından dolayı ayrıca önem taşımaktadır (13).

2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tiroid tümörlerini patolojik özelliklerine, köken aldığı hücrelere ve moleküler profiline göre yeniden sınıflandırmıştır. Folikül kaynaklı neoplaziler benign, düşük riskli ve malign olarak Tablo-1'de gruplandırılmıştır (19–21).

Tablo-1: DSÖ 5. baskı tiroid neoplazilerinin sınıflandırılması (19,21)*

Tiroid Neoplazilerinin Sınıflandırılması (DSÖ 2022)
1) Gelişimsel Anomaliler
- Tiroglossal kanal kisti
- Diğer.
2) Folikül Epiteli Kaynaklı Neoplaziler
- Benign Tümörler
Tiroid Foliküler Nodüler Hastalık
Foliküler Adenom
Papiller Yapı İçeren Foliküler Adenom
Tiroidin Onkositik adenomu
- Düşük Riskli Neoplaziler
Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Tiroid Neoplazmı(NİFTP)
Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri
Hiyalinize Trabeküler Tümör
- Malign neoplaziler
Foliküler Tiroid Karsinomu
İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Karsinom
Papiller Tiroid Karsinomu
Onkositik Tiroid Karsinomu
Yüksek Dereceli Folikül Kaynaklı Karsinomlar
Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu
Az Diferansiye Tiroid Karsinomu
Folikül Kaynaklı Anaplastik Tiroid Karsinomu
3) Tiroid C hücreleri Kaynaklı Neoplaziler
- Medüller Tiroid Karsinomu
4) Mikst Medüller ve Folikül Epiteli Kaynaklı Tümörler
5) Tiroid bezinin Tükrük Bezi tipi Karsinomları
- Tiroidin Mukoepidermoid Karsinomu
- Tükrük Bezi Tipi Sekretuar Karsinom
6) Histogenezi Bilinmeyen Tiroid Tümörleri
- Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom, Eozinofili İçeren
- Kribrifom Morular Tiroid Karsinomu
7) Tiroid Bezinin Timik Tümörleri
- Timoma Ailesi
- Timüs Benzeri Elementler İçeren İğsi Epitelyal Tümör
- Timik Karsinoma Ailesi
8) Embriyonel Tiroid Neoplazileri
- Tiroblastom

*19 ve 21 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

Daha önceki DSÖ baskısına göre isimlendirme farklılıkları, köken aldığı hücre ve moleküler profil farklılıkları nedeniyle gruplandırmada yer değişimleri dikkati çekmiştir. Yeni sınıflandırma, tümör hücrelerinin kökenine, patolojik özelliklerine (sitopatoloji ve histopatoloji), moleküler sınıflandırmaya ve biyolojik davranışa dayanmaktadır. Buna göre foliküler hücre kökenli tümörler, tiroid neoplazmalarının çoğunluğunu oluşturmakta ve yeni sınıflandırmada benign, düşük riskli ve malign olarak ayrılmaktadır (19–21).

Benign grupta dikkat çeken değişiklik, bu gruba daha önce dahil olmayan papiller yapı içeren foliküler adenom, onkositik adenom ve foliküler nodüler hastalık olarak literatürümüze yeni giren isimlerin ve antitenin eklenmesidir. Daha önce ayrı gruplarda olan NİFTP, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri ve hyalinize trabeküler tümör, yeni sınıflandırmada tek başlık altında düşük riskli grubunda toplanmıştır. Malign neoplaziler grubunda en dikkat çeken değişiklik invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinomunun artık papiller karsinomun bir alt tipi olmaması ve ayrı bir tümör tipi olarak yer almasıdır. İEFVPTK "varyant" sözcüğünün kullanılmaya devam edildiği tek tümör olmuştur. Yine eski sınıflandırmada PTK'nin bir alt tipi olan, eski adıyla "kribriform morular varyant papiller tiroid karsinomu", "varyant" sözcüğü kaldırılıp "kribriform morular tiroid karsinomu" olarak histogenezi bilinmeyen tiroid tümörleri grubuna taşınmıştır. Ve son olarak foliküler hücre kökenli malign gruba yüksek dereceli folikül kaynaklı karsinomlar eklenmiştir. 2022 DSÖ sınıflandırması, "tükürük bezi tipi tiroid karsinomları" ve "histogenezi belirsiz tiroid tümörleri" olmak üzere yeni kategorileri de tanıtmaktadır (19–21).

Yeni sınıflandırmadaki en önemli değişiklerden birisi de, sınıflandırmada mitotik aktivite, nekroz ve/veya Ki 67 proliferasyon indeksinin temel alınmasıdır. Mitotik aktivite artışı ve/veya nekroz varlığına bağlı olarak foliküler hücre kökenli malign neoplaziler "yüksek dereceli foliküler hücre kökenli karsinomlar" grubuna dahil olmaktadır. Ek olarak medüller tiroid karsinomlarında mitotik aktivite, nekroz ve/veya Ki 67 proliferasyon indeksine dayalı düşük dereceli ve yüksek dereceli şeklinde histolojik derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (19).

Yeni sınıflandırmada yer değişimleri ve yeni antiteler dışında kullanılan terimlerde de değişimler olmuştur. "Hürthle hücreleri" terimi "onkositik hücreler" ile değiştirilmiştir; bir tümör alt sınıfını tanımlamak için "varyant" terimi yerine "alt tip" terimi kullanılmıştır. Yeni sınıflandırmada "varyant" terimi artık genetik değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Eski sınıflandırmada gen füzyonlarını belirtirken "-" ya da "/" sembolleri genler arasında bir ayraç olarak kullanılırken (örneğin, PAX8-PPARG ya da PAX8/PPARG); ancak son sınıflandırmada gen füzyonlarını belirtmek için "::" semboli kullanılmaktadır (örneğin, PAX8::PPARG) (19–21).

Tez çalışmamızdaki amaçlardan birisi tiroid karsinomu olgularının DSÖ'nün yeni güncellemelerine göre yeniden değerlendirilmesi, sınıflandırılması ve daha önceki tanılarıyla karşılaştırılmasıdır. Diğer bir amacımız bu sınıflandırmayla yeniden değerlendirilen olgularda moleküler gelişim mekanizmalarından bir tanesi olan *NTRK* füzyonunu araştırmaktır. Bu füzyonu gösterebilmek adına immünohistokimyasal olarak pan-TRK antikoru uygulanmış ve pozitif vakalardan H-SCORE değeri en yüksek olan 31 tanesine FISH yöntemiyle *NTRK1, NTRK2* ve *NTRK3* probları çalışılmıştır. Her iki yöntemin korelasyonu değerlendirilmiş ve farklılıklar araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlarla *NTRK* negatif ve pozitif tümörlerin histopatolojik parametreler ile birbirleri ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması ve anlamlı sonuçlar elde edilmesi halinde bu tümörlerin ve *NTRK* füzyonu ile gelişen diğer tümörlerin tedavisine katkı sağlanması da planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi ön boyunda, orta hatta yer alan, platisma, sternotiroid ve sternohyoid kaslarının derinliklerine kadar uzanan, iki loblu bir bez olup; krikoid kıkırdağı ve trakeal halkaları sarar, laringeal tiroid kıkırdağının altında yer alır. Her bir tiroid lobu lateral süspansiyon bağı (Berry ligamanı) aracılığıyla trakeaya bağlanır. Tiroid bezi, farinks, özofagus ve trakea peritrakeal fasya tarafından sınırlandırılır ve boyunun viseral bölmesini oluştururlar (22). Genellikle bu bez altıncı servikal vertebradan birinci torasik vertebraya (C6 – T1) kadar uzanır (23). Sol ve sağ loblar trakeanın her iki tarafında bulunur (24). Lobları birbirine bağlayan ince bir dokuya sahip isthmus, genellikle ikinci, üçüncü ve dördüncü trakeal kıkırdak halkalarının üzerinde yer alır. İsthmus çoğunlukla 2 santimetre genişliğinde, 2 santimetre yüksekliğinde ve 2-6 milimetre kalınlığındadır (23). Yaklaşık % 40 olguda istmustan hiyoid kemiğe doğru uzanan ve piramidal lob şeklinde adlandırılan bir yapı bulunur (25). Loblar, istmustan yukarı ve aşağı doğru uzanır Şekil-1'de gösterildiği gibi şekli bir kelebeği andırır (24).



Şekil 1: Tiroid bezinin anterior ve posterior yüzden kelebek şeklindeki görünümü

Tiroid loblarının arka lateral uzantısı Zuckerland tüberkülü olup; bu tüberküller laringeal sinir ile önemli bir komşuluğa sahiptir ve tiroid operasyonlarında hasarlanabilir (25). Tiroid bezinin her lateral lobu medialde trakea ve özofagus ile bağlıdır. Trakea özofagusun önünde yer alır. Karotis kılıfı tiroid lobunun postero lateralinde yer alır. Sternomastoid kas ve diğer streps kaslar (Sternohyoid, sternotiroid ve omohyoidin üst göbeği) tiroid lobunun anterolateralinde bulunur (23). Orta hatta bu kasların bulunmadığı yerlerde, bezin istmusu subkutandır ve ortak karotid arteri, iç juguler veni ve vagus sinirini içeren karotis kılıfı ile ilişkilidir (26). Normal bir bezde lateral lobların alt kutbu beşinci veya altıncı trakeal halkalar seviyesine kadar uzanır. Bezin üst kutbu, alt konstriktör kasın lateralinde ve sternotiroid kasın arkasında yer alır (23).

Normal tiroid bezi yetişkinlerde yaklaşık 15–25-gram ağırlığında olup; ortalama 20 gramdır. Ancak uzun bir süre yoğun bir şekilde uyarıldığında büyük bir büyüme potansiyeline sahiptir ve bazen ağırlığı yüzlerce grama kadar ulaşabilir. Ayrıca vücut ağırlığı ve iyot alımına bağlı olarak da ağırlığı değişebilmektedir (27). Genellikle kadınlarda erkeklerden biraz daha ağırdır (26). İnsan yumuşak dokuları ağırlıklı olarak su olduğu için, bezin hacmi 10 mililitre ile 20 mililitre arasındadır. Yetişkin bireylerde her bir lobun boyutları yaklaşık olarak 5 santimetre uzunluğunda, 2 santimetre ile 2,5 santimetre genişliğinde ve 1 santimetre ile 1,5 santimetre derinliğindedir (24). Bu özellikleri nedeniyle insan vücudundaki en büyük endokrin bezidir.

Bezin içine septumlar gönderen ve onu lobüllere bölen fibröz bir kapsül vardır (20). Bu kapsül beze sıkıca yapışıktır ve aslında beze nüfuz eder (23). Damarların dalları, bağ dokusu ile kapsülün içinden geçer. Tiroid peritiroid kılıf olarak adlandırılan pretrakeal fasya kılıfı ile çevrilidir. Arkada, bu fasyanın kalınlaşması, bezi krikoid kıkırdağa ve ilk iki trakeal halkaya bağlar(23,24). Bu fasya tiroidin lateral ligamentidir (26). Pretrakeal fasya tiroid bezini örter ve bunun önünde üç çift infrahyoid streps kasları olan sternohyoidler, sternotiroidler ve omohyoidler bulunur. Streps kaslarının önünde sternokleidomastoid kas, mastoidden üstte ve lateralde manubrium ve klavikulaya, alt ve medialde bir açıyla uzanır (24).

Diğer endokrin organlarda olduğu gibi, tiroid bezi de bol anastomozlarla zengin bir kan kaynağına sahiptir. Arteriyel besleme hem dış karotid sistemden superior tiroid arter yoluyla hem de subklavyen sistemden tiroservikal gövdenin dalı olan inferior tiroid arter yoluyla iki taraflıdır. Brakiyosefalik arterden çıkan tek bir tiroid ima arteri olabilir (26). Eksternal karotid arterin ilk dalı olan superior tiroid arter anterior ve posterior dallara ayrılarak, superior tiroid ven ile birlikte tiroid bezinin üst kutbunu besler (23). Bu damar, dış laringeal sinir ile tiroidin üst kutbunda komşuluk halindedir (26). İnferior tiroid arter superior tiroid arterden daha büyüktür. Subklavyen arterin bir dalı olan tiroservikal trunkusun bir dalıdır ve tiroidin alt kutbunu besler (23).

Tiroid bezinin kapsülü içinde de birbirine bağlanan yoğun bir kan damarı ağı vardır. Bu damarlar, foliküllerin etrafında geniş kılcal pleksuslar oluşturur. Bu pleksusları boşaltan damarlar alt, orta ve üst tiroid venlerine drene olur. Bu venler sırayla ya internal juguler vene ya da innominate vene katılır. Tiroid bezini boşaltan lenfatikler genellikle venleri takip eder. Üst ve orta tiroid damarları ile birlikte hareket edenler sırasıyla üst ve orta derin servikal düğümlere; alt tiroid damarlarını takip eden lenfatikler, alt derin servikal düğüm zincirine, supraklaviküler, pretrakeal ve prelaringeal düğümlere drene olur. Tiroid bezi tamamen sempatik sinir sistemi tarafından üst, orta ve alt servikal ganglionlardan inerve edilir (23).

2.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi vücudun ilk gelişen endokrin bezi olup; ilkel bir ön bağırsağın bir çıkışı olarak gebeliğin üçüncü haftasında (kabaca 24. gününde) ortaya çıkar (28). Gebeliğin dördüncü haftasında ilk olarak, foramen çekum bölgesinde dilin endodermal invajinasyonu olarak başlar. Foramen çekum tuberculum impar ve kopula arasında ve orta hattın dili oral kısım ve arka faringeal kısım olarak ayıran sulkus terminalisi ile kesiştiği yerdedir (26). Endodermal invajinasyon sonrasında duktus tiroglosus denilen bir divertikül haline dönüşerek infero-anteriora doğru tüp şeklinde büyümeye devam eder. Tüpün alt ucu boyunca ikiye ayrılıp birçok hücre grupları oluşmakta olup bu hücre gruplarından bezin istmusu ve lobları meydana gelir (25). Foramen çekum aynı zamanda duktus tiroglosusun kapanması sonucunda dil kökünde oluşur. Tiroid divertikülü beraberinde tiroglossal kanalı taşıyan dilden aşağı inmeye başlar. İniş yolu

gelişmekte olan bezi hyoid kemiğin ve gırtlağın önüne taşır. Beşinci haftada iniş sırasında kanalın üst kısmı dejenere olur. Bu zamana kadar bez, isthmus ile birbirine bağlanan iki lob halinde ilkel şeklini almıştır (26). Tiroid bezinin lateral loblara bölünmesi baştan mevcut değilse o kadar erken gerçekleşir ki tiroidin bir bütün olarak mı yoksa çift bir organ olarak mı ortaya çıktığını belirlemek imkansızdır (28). Yedinci hafta boyunca krikoid kıkırdak seviyesine ulaşana kadar inmeye devam eder ve bu hafta sonunda erişkin pozisyonuna ulaşır. Gelişimin on ikinci haftasındaki tiroid bezinden artık hormon salgılanmaya başlamıştır. Her ne kadar embriyogenez sırasında tiroglossal kanalın distal kısmı dejenere olsa da bazı durumlarda piramidal lob olarak kalabilir. Beşinci faringeal keseden (ultimobranşiyal cisim) tiroide de katkı vardır. Bu hücrelerin köken olarak nöral krest olduğuna inanılmaktadır. Tiroid içine göç ederler ve kalsitonin üreten C hücrelerine farklılaşırlar. Bir dizi gelişimsel hata tiroid gelişimini etkileyebilir. Tiroid aşağı inmeyebilir. Bu durumda, dilin oral ve faringeal kısımlarının birleştiği yerde bir lingual tiroid oluşur. Ektopik tiroid dokusu, tiroidin iniş yolu boyunca herhangi bir noktada oluşabilir. Nadir durumlarda, tiroid toraksa inebilir. Ayrıca hipertrofi ve kistik hale gelen tiroglossal kanal kalıntıları da olabilir. Boyunda lateral olarak ektopik tiroid dokusuna da rastlanabilir. Hastanın değerlendirilmesinde ektopik dokunun tek aktif tiroid dokusu olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çok nadir durumlarda gastrointestinal sistem ile ilişkili olarak diyaframın altında tiroid dokusu ile karşılaşılabilir (26,28).

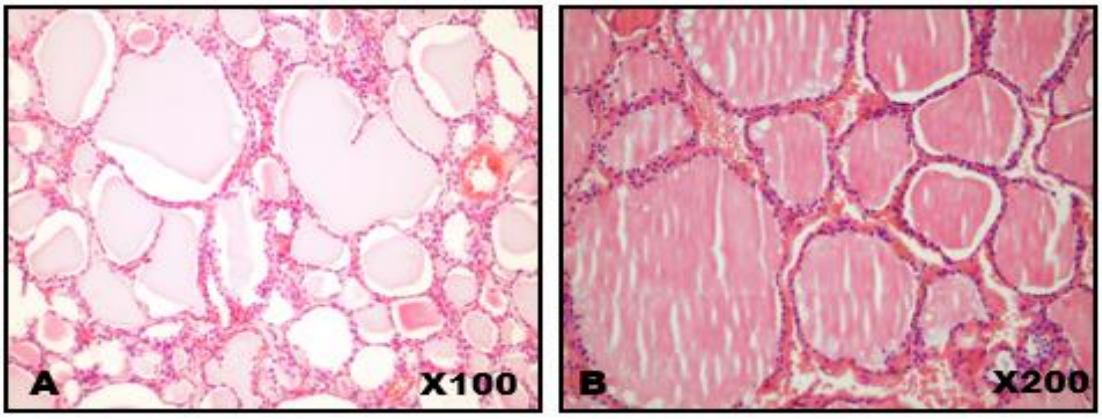
2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezi, büyük miktarda hormonu aktif olmayan bir biçimde depolayan foliküller ve hücre dışı bileşenlere sahip özel bir endokrin bezidir (29).). Tiroid bezi gerçek ve yalancı kapsül olmak üzere iki kapsül içerir. Gerçek kapsül glandüler dokunun periferal yoğunlaşması şeklindedir ve ince fibroelastik bir yapısı vardır. Yalancı kapsül ise gerçek kapsülün, derin servikal fasyanın pre-trakeal tabakasıyla kaplanarak kapsül görüntüsü oluşturmasıdır (30). Gerçek kapsül ince kolajen septumlar ile tiroid bezini, ortalama çapı yaklaşık 200 mikrometre olan (30 ila 500 mikrometre arasında değişen), birbirine yakın şekilde paketlenmiş yuvarlak ila oval yapıdaki 20 ila 40 tiroid folikülünden oluşan lobüllere böler (28). Foliküller, retiküler

liflerin ağı içine gömülüdür (26). Bu foliküller lenfatik ve kan damarları ile sinirleri içeren ince bir bağ dokusu stroması ile ayrılır. Erişkin bir erkek tiroidinde yaklaşık $3x10^6$ folikül bulunur (28).

Tiroid folikülleri, merkezinde T3 ve T4 hormonlarını sentezleyen, temel fonksiyonel ve yapısal bileşenlerdir. Her folikül jelatinöz bir madde olan kolloid ile doludur. Aktif bezlerde kolloid ağırlıklı olarak bazofiliktir, aktif olmayan bezlerde ise asidofiliktir. Yüksek düzeyde aktive olan bezlerde bu kolloid sadece miktar olarak azalmakla kalmaz, aynı zamanda vakuoller şeklinde de olabilir. T3 ve T4 üretiminden sorumlu hücreler genellikle küboid hücrelerdir ancak salgılama durumlarına bağlı olarak skuamoz (inaktif) veya kolumnar (aktif) hücrelere dönüşebilirler (29).

Tiroid folikülleri arasında izole kümeler halinde veya tiroid foliküllerinin duvarı içinde, parafoliküler hücreler olarak da bilinen küçük C hücrelerine rastlanır (31). Bu hücreler, yuvarlak çekirdekli ve soluk sitoplazmalı, nispeten büyük oval veya elipsoid hücrelerdir (29). Elektron mikroskobisinde Rov (kaba-pürüzlü) bir ER, büyük Golgi Cisimciği ve kalsitonin içeren küçük granülleri vardır (31). C hücreleri polipeptit yapıdaki kalsitonin hormonunun salgılanmasından sorumludur. Yenidoğanlarda daha boldur, yetişkinlerde sayıları azalır, ancak 60 yaşından sonra artar ve nodüler agregatlar olarak ortaya çıkarlar (28). C hücrelerinin H&E boyası ile tanımlanması kolay değildir, bu nedenle tanınmaları için kalsitonin immunohistokimyasal boyası kullanılır (29).



Şekil 2: Tiroid bezinin histolojisi A) Mikro ve makro folikül yapıları, kübik epitel B) Folikül yapılarında kübik ve yassı epitel, rezorpsiyon vakuolleri

2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezinin fizyolojisi, hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) ekseni ve tiroid hormonlarından oluşan karmaşık bir sistemdir. Bu sistem, hücre farklılaşması, metabolizma hızı, büyüme ve gelişme, cinsiyet hormonları, sindirim, dolaşım ve sinir sistemi gibi birçok sistemin işlevlerini etkiler. Dikkat, hafıza ve duygudurum gibi birçok bilişsel ve psikolojik fonksiyonlarda da temel rol oynar (32).

Hipotalamus-hipofiz-tiroid (HHT) ekseni, hipotalamusun tiroid salgılatıcı hormon (TRH) salgılaması ile başlar. TRH, ön hipofiz bezinin tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılaması için sinyal verir. TSH, tiroid bezinde tiroglobulin adı verilen bir proteinin sentezini uyarır. Tiroglobulin, iyot ile birleşerek tiroidin ana hormonları olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) hormonlarını oluşturur (33). Tirositlerde hormonogenez 3 temel adımda gerçekleşir: Dolaşımdan inorganik iodidin alınması, iodidin iodine oksidasyonu ve organifikasyonu, iyodotironinlerin sekresyonu (T3 ve T4'ü oluşturmak için mono-iyodotirozinler ve di-iyodotizoninlerin eşleşmesi) (34). T3 ve T4 hormonları, tiroglobulin içinde depolanır ve gerektiğinde serbest bırakılır. Hormonlara ihtiyaç duyulduğunda, tiroglobülin kompleksi hücre tarafından emilir. Tiroglobulin parçalanarak T3 ve T4 serbest kalır ve kana karışır. T3 ve T4 serumda albümin, tiroksin bağlayıcı globülin ve tiroksin bağlayıcı prealbümin proteinlerine bağlanır (33). Tıpkı birçok hormonda olduğu gibi, proteine bağlı formları değil; serbest formları aktiftir.

Tiroid bezinin salgı ürünlerinin ana formu T4 olmasına rağmen, tiroid hormonu reseptörlerine bağlanan ve daha aktif olan formu T4 değil, birincil olarak T3'tür. T4, T3'ün pro-hormonu olarak kabul edilebilir. Yapılan çalışmalar T3'ün %85 civarının tiroid dışında pT4'ün deiyodinizasyonu ile oluştuğunu ve neredeyse tüm biyolojik aktiviteden sorumlu olduğunu göstermektedir. Tiroid bezinde salgılanan T4'ün yaklaşık %35'ini T3'e deiyodinizasyon ile tükenir, geri kalanı inaktif metabolitlere indirgenir (35). T3 hücre nükleusundaki reseptörlere bağlanır ve gen ekspresyonu ile etkilerini gösterir. Tiroid hormonu azlığında pozitif geribildirim ile hipotalamus hipofiz bezini uyararak TSH salgılatır. Hipofiz bezi TSH ile tiroid bezini uyarır ve tiroid hormonları salgılanır. Tiroid hormonu fazlalığında ise hipofiz bezi negatif feedback ile baskılanır ve tiroid bezinde tiroid hormonları sentezi azalır (33).

Tiroid bezinde ayrıca parafoliküler C hücreleri, prokalsitonin adı verilen bir prekürsör proteinden kalsitonin sentezlerler. Kalsitoninin ana etkisi kemiklerdeki osteoklast hücrelerinin sayısı ve çalışmasını etkileyerek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktır. Bunu Ca^{+2} iyonunun kemik dokularına geçişini hızlandırarak gerçekleştirir. Bu sırada kemik dokusunda Ca^{+2} konsantrasyonu artarken, kandaki konsantrasyon azalır (36).

Tiroid hormonları vücutta çok geniş bir etki alanına sahiptir. Neredeyse tüm dokuların normal işleyişi için gerekli olduğu söylenebilir. Bahse konu hormonların etki ettiği doku/organlar ile işlevleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Tiroid hormonlarının etki ettiği doku/organlar (33)*

Hedef doku	Etki	Mekanizma
Kalp	Kronotropik etki, İnotropik etki	Beta-adrenerjik reseptörlerin sayısını artırır. Dolaşımdaki katekolaminlere yanıtı artırır. Miyozin ağır zincirlerinin oranını artırır
Adipöz doku	Katabolik etki	Lipolizi stimüle eder
Kas	Katabolik etki	Protein yıkımını arttırır
Kemik	Gelişimsel	Normal büyüme ve iskeletsel gelişim
Sinir sistemi	Gelişimsel	Beyin gelişimi
Bağırsak	Metabolik	Karbonidrat absorbsiyonunu arttırır
Lipoprotein	Metabolik	LDL reseptör formasyonunu stimüle eder
Diğer	Kalorijenik	Metabolik olarak aktif dokuların (testisler, uterus, lenf nodları, dalak, ön hipofiz hariç) oksijen tüketimini uyarır. Metabolik hızı artırır.

*33 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.2. TİROİDİN NEOPLASTİK HASTALIKLARI

2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 5. baskısında tiroid tümörlerini patolojik özelliklerine (sitopatoloji ve histopatoloji), köken aldığı hücrelere, moleküler profiline ve biyolojik davranışına göre yeniden sınıflandırmıştır (bknz Tablo 1). Bu sınıflandırma daha önceki sınıflandırmalara göre ciddi farklılıklar içermektedir. Her konu başlığı altında farklılıklardan bahsedilecektir (9,19–21,37). Tiroid tümörlerinin evrelemesinde ise daha önceki baskıya göre önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

Tiroid tümörlerinin DSÖ ve AJCC'ye göre TNM evrelemesi Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Tiroid tümörlerinin TNM evrelemesi (38)*

pTNM Sınıflandırması (AJCC 8.baskı)
1) pT-Primer Tümör
- pT belirtilmemiş (mevcut patolojik bilgilere dayalı olarak belirlenemez)
- pT0: Primer tümör bulgusu yok
- pT1: Tümör 2 cm ya da daha küçük boyutlu ve tiroide sınırlı
pT1a: Tümör 1 cm ya da daha küçük boyutlu ve tiroide sınırlı
pT1b: Tümör 1 cm'den büyük, ancak 2 cm'den küçük veya 2 cm boyutlu ve tiroide sınırlı
- pT1 (alt kategori belirlenemez)
- pT2: Tümör 2 cm'den büyük, ancak 4 cm'den küçük veya 4 cm boyutlu ve tiroide sınırlı
- pT3: Tümör 4 cm'den büyük, tiroide sınırlı veya streps kaslarına (sternohiyoid, sternotiroid, tirohiyoid ve omohiyoid) "gross" ekstratiroidal yayılım mevcut
pT3a: Tümör 4 cm'den büyük ve tiroide sınırlı
pT3b: Tümör boyutu farketmeksizin streps kaslarına (sternohiyoid, sternotiroid, tirohiyoid ve omohiyoid) "gross" ekstratiroidal yayılım mevcut
- pT3 (alt kategori belirlenemez)
- pT4: Streps kaslarının ilerisine "gross" ekstratiroidal uzanım
pT4a: Tümör boyutu farketmeksizin tümör tiroid kapsülünü aşmış ve subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özafagus, rekürren laringeal sinirden herhangi birine yayılım mevcut
pT4b: Tümör boyutu farketmeksizin prevertebral fasia, mediastinel damarlar ya da karotid arter kılıfına yayılım
- pT4 (alt kategori belirlenemez)
2) pN-Lokal Bölgesel Lenf Nodu
- pN belirtilmemiş (gönderilmemiş veya bulunamamış, lenf nodları yok)
- pN belirtilmemiş (mevcut patolojik bilgilere dayalı olarak belirlenemez)
- pN0: Lokal bölgesel lenf nodu metastazı bulgusu yok
pN0a: Sitolojik veya histolojik olarak onaylanmış bir veya daha fazla benign lenf nodu
pN0b: Lokal bölgesel lenf nodu metastazının radyolojik veya klinik belirtisi olmaması
- pN0 (alt kategori belirlenemez)
- pN1: Bölgesel lenf nodlarına metastaz
pN1a: Tek taraflı ya da çift taraflı seviye VI veya VII (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal / Delphian veya üst mediastinal) lenf nodlarına metastaz.
pN1b: Tek taraflı, çift taraflı ya da karşı taraf lateral boyun lenf nodlarına metastaz (seviyeler I, II, III, IV veya V) veya retrofarengeal lenf nodlarına metastaz.
- pN1 (alt kategori belirlenemez)

3) M-Uzak Metastaz (yalnızca patolojik olarak saptanmış)

- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var

*38 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

** Bu sınıflandırma şeması foliküler hücre kökenli malign tiroid neoplazmları (papiller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu, invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu, onkositik karsinom, yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomları, kötü diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik foliküler hücre kökenli tiroid karsinomu için uygundur. Medüller tiroid karsinomunun sınıflandırması çok benzerdir. Bu sınıflandırmayla tükürük bezi tipi tiroid karsinomları, tiroid içindeki timik tümörler ve histogenezi belirsiz tiroid karsinomları evrelendirilebilir; ancak böyle tür neoplazmlar için geçerlilik olmayabilir. Düşük riskli foliküler hücre kökenli tiroid neoplazmlarının evrelendirilmesi zorunlu değildir.

2.2.1. Gelişimsel Anomaliler

Tiroid bezinin gelişim anormallikleri, tiroid bezinin eksik gelişimi veya yer değiştirmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tiroid gland agenezisi, genellikle tek bir lobun eksik olduğu, bazen ise istmus bölgesinin de etkilendiği bir durumdur. Hemiagenezi olarak adlandırılan bu durum, genellikle kadınlarda daha sık görülür ve prevalansı %0.05 ile %0.2 arasındadır (39). Ayrıca, tiroid dokusu bazen normal yerine yerleşmeyebilir. Bu duruma "ektopik tiroid dokusu" denir ve genellikle tiroid bezinin embriyolojik gelişim sırasında iniş yolları üzerinde bulunur. Bu dokunun en sık rastlandığı yer lingual tiroid olarak adlandırılır ve olguların yaklaşık %70'inde lingual tiroid tek tiroid dokusudur. Ektopik tiroid dokusunun görüldüğü diğer bölgeler arasında sublingual, mediastinal, larenks, trakea, over, vajina, sella tursika, aortik ark, kalp, perikard, özofagus, diyafram, safra kesesi, retroperiton ve inguinal bölge yer almaktadır (40).

Tiroglossal kanal kisti, tiroid bezinin gelişimsel anormalliklerinin en sık nedenlerinden biridir ve doğuştan boyun kitlelerine yol açabilir. Bu durum, tiroglossal duktusunun kalıcı olması ve kistik bir yapı oluşturması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu embriyonik kanal üzerinde heterotopik tiroid dokusu ve kalıntılar sıkça görülmektedir. Kist epiteli solunum epiteli ya da skuamöz epitel veya bileşimidir. Lezyonda sıklıkla inflamatuar infiltrasyon izlenmektedir. Nadir durumlarda tiroglossal kanal kistlerinden skuamöz karsinom ya da PTK gelişmektedir (41).

Son olarak, tiroid içerisinde paratiroid, timus, tükrük bezi, ultimobronşial kalıntılar gibi intratiroidal inklüzyonlar da görülebilir.

2.2.2. Follikül Epiteli Kaynaklı Neoplaziler

Dünya Sağlık Örgütü tiroid folikül epiteli kaynaklı neoplazileri benign, düşük riskli ve malign olarak 3 ana gruba ayırmıştır.

2.2.2.1. Benign tümörler

Dünya Sağlık Örgütü'nün daha önceki 2017 yılında yayımlanan 4. baskısında yer alan sınıflandırmada benign tiroid tümörü olarak sadece foliküler adenom yer almaktaydı; ancak foliküler adenomlar iyi tanımlanmış olsa dahi; farklı morfolojik, radyolojik, klinik ve moleküler özellikler gösterdiğinden yeni sınıflandırmada varyantlarının da tanımlanması gerekliliği ortaya çıkmıştır (19).

Öte yandan klinik olarak "multinodüler guatr" olarak bilinen ve çoğunlukla hiperplastik ve klonal olmayan lezyonları tarif eden benign multifokal nodüller ile moleküler olarak klonal ve neoplastik olan, foliküler adenomla ayrımı mevcut histopatolojik kriterlerle güç olan bazı lezyonları kapsayan yeni bir tanımlamaya ihtiyaç duyulmuştur. 2022 yılında revize edilen 5. baskıda kafa karışıklığını giderecek ve tüm bu lezyonları kapsayacak yeni bir terim (foliküler nodüler hastalık) günlük rutine eklenmiştir. Bu antite çoğu zaman gerçek bir neoplazi olmasa da histomorfolojik olarak foliküler adenomdan ayrımı yapılamayan enkapsüle nodülleri ve multinodüler guatr klinik tanımlamasını, nodüler hiperplazi, adenomatöz hiperplazi ve adenomatöz nodül antitelerini kapsamaktadır (21).

DSÖ yeni sınıflandırmasında folikül epiteli kökenli benign tiroid tümörlerini "foliküler nodüler hastalık", "foliküler adenom", "papiller yapı içeren foliküler adenom" ve "tiroidin onkositik adenomu" olmak üzere 4 gruba ayırmıştır.

2.2.2.1.1. Tiroid foliküler nodüler hastalık

Tiroid nodülleri toplumda oldukça sık görülen lezyonlardır. Genel popülasyonda sıklığı palpasyon ile %3.7-7'dir; radyolojik inceleme yöntemleri (ultrasonografi vb.) ile sıklığı %42-67'ye kadar ulaşmaktadır (42). Tiroid nodüllerinin çoğu benigndir; fakat vakaların %7-15'i malign karakterde olabileceğinden klinik olarak oldukça önemli bir sağlık problemidir.

Malignite riskini belirleyen temel etmenler yaş (tümör tipine göre yaş aralığı değişken), kadın cinsiyet, radyasyona maruz kalma öyküsü, aile öyküsü ve kalıtsal tiroid karsinomu sendromlarıdır.

Tanı yöntemleri, palpasyonla fizik muayene, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, sintigrafi, ince iğne aspirasyonu ve kanda tiroglobülin düzeylerinin ölçülmesidir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve pozitron emisyon tomografisi de kullanılabilen diğer yöntemlerdir; ancak yaygınlığı oldukça azdır. Kesin tanı genellikle ince iğne aspirasyonu yöntemiyle konulur (43).

Klinikte bir nodülün malign olduğunu düşündüren bulgular, hastada ses kısıklığının bulunması, lenfadenopati varlığı, nodülün sınırlarının infiltratif ve düzensiz olması, solid yapı, nodülün kalsifikasyon içermesi, kanlanmasının artması, çevre yapılara fikse olması, nodülün boyutunun 1 santimetreden büyük olmasına rağmen hormon seviyelerinin yükselmemesidir (hipoaktif=soğuk nodül) (44). Her ne kadar hipoaktif nodüllerin malign olma olasılığı daha yüksek olsa da; nodüler guatr ve Hashimato tiroiditinde gelişen kistik ve hiperplastik nodüller de hipoaktif olabilir ya da izoaktif nodüller de malign karakterde olabilir. Bu sebeplerden dolayı ultrasonografi her zaman benign-malign ayrımı yapmada yardımcı olmamaktadır (45). Nodüllerin yönetiminde ise ATA (American Thyroid Association Guidelines) kriterleri kullanılmaktadır (46,47).

Foliküler nodüler hastalık tiroid bezinin en sık görülen hastalığıdır. Tiroid bezinde diffüz ya da nodüler genişlemeyi ifade eder ve şu üç özellikten en az bir tanesini içermelidir: hiperplazi, kolloid akümülasyonu ve nodülarite. Hiperplazi tiroid hormon yetersizliğinde tiroid foliküllerinin TSH ve growth faktörlere karşı gelişen cevabıdır. Hiperplastik bir tiroidde tiroid folikülleri kollabe olur, kolloid azalır, folikül epitel hücrelerinde genişleme ve elongasyon, nükleer genişleme, pleomorfizm ve hiperkromazi görülür. Hiperplastik süreç ağırlık kazanıp uzadığında epitelyal hiperplazi, hücresel genişlemeler, kolapsın belirginleşip papilla benzeri alanların da eşlik edebilmesi nedenleriyle karsinomla karışabilir. Nodüllerde hiperplazi her zaman olmaz, epitel hücreleri involüsyona uğrar, normal tiroid glandına benzer şekilde kübik ya da yassılaşmış epitel izlenebilir, kolloid akümülasyonu görülebilir. Nodüllerde kanama, nekroz, inflamasyon ve fibrozis gibi rejeneratif ve tamir bulguları sekonder değişiklikler sıklıkla görülür (48)

2.2.2.1.2. Foliküler adenom

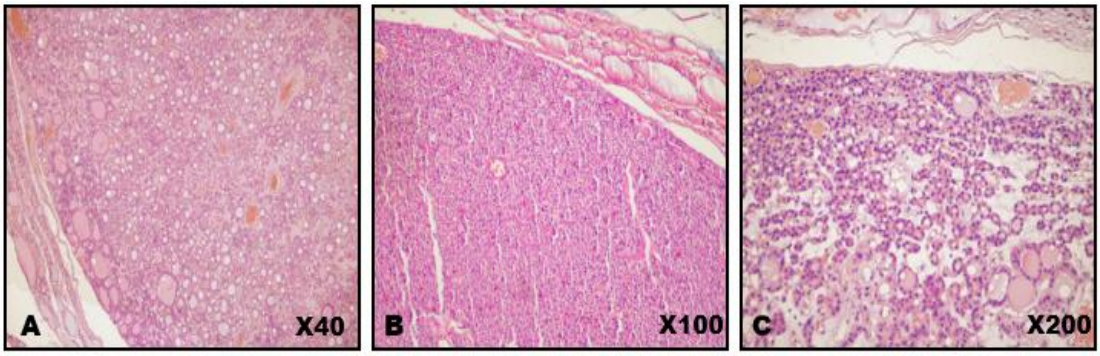
Foliküler adenomlar genellikle sporadiktir; ancak etyolojisinde iyot eksikliği, genetik değişiklikler (PTEN sendromu, Familyal Adenomatöz Polipozis Sendromu, Carney kompleksi, PTEN, NRAS, KRAS, RET, BRAF mutasyonları ve PAX8/PPARGG yeniden düzenlenmeleri) ve I-131 tedavisi öyküsü de bulunmaktadır. Toplumda sıklığı coğrafyaya göre farklılık göstermekle birlikte; ortalama % 2-4.3'tür, kadın cinsiyette daha sıktır ve genellikle tek soliter nodül olarak görülürler (49).

Foliküler adenomlar makroskopi spesmenlerinde, ince fibröz kapsülü bulunan, yuvarlak ya da oval şekilli, kesit yüzü açık kahverengi, elastik, solid görünümde lezyonlardır (50). Boyutları birkaç mm'den, 10-15 cm'ye kadar değişebilir; kanama ve kistik dejenerasyona bağlı olarak, hiperplastik nodüllere benzer kistik görünüm sergileyebilirler (51). Günlük pratiğimizde de olduğu gibi genellikle tek soliter nodül olarak görülürler; çok sayıda nodül ve bilateralite varlığında ön planda hiperplastik nodül yeni adıyla folliküler nodüler hastalık yönünde düşünülmelidir (9,50).

Histopatolojik olarak foliküler adenomlar, genellikle ince düzenli bir kapsülle çevrilidir. Tümör hücreleri çevre tiroid parankimden hücresel ve yapısal olarak farklıdır; genellikle uniform (klonal) patern gösterirler. Makrofoliküler, mikrofoliküler, solid, fetal, embriyonel ve trabeküler olabilirler. Klinik prognozlarında paternlerin kanıtlanmış bir önemi yoktur. Genellikle adenomun santralinde daha sık olmakla birlikte; kanama, kistik dejeneratif değişiklikler, ödem, fibrozis ve kalsifikasyon görülebilir; hatta daha önceki ince iğne aspirasyonuna ikincil atipi, nekroz ve mitotik aktivite artışı dahi görülebilir (48,52). Tümör hücreleri kübik ya da poligonaldir, bazale lokalize, yuvarlak ve düzgün sınırlı nükleus ile geniş eozinofilik ya amfofilik sitoplazma içerirler. Lipid vakuolleri nedeniyle granüler görünüm, müsinöz dejenerasyon, hiyalinizasyon ve metaplastik değişiklikler izlenebilir. Nadiren hafif dereceli pleomorfizm ve mitotik figürler eşlik edebilir (9).

Foliküler adenomların çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Cowden sendromu ve radyasyon maruziyeti ile ilişkilendirilen "lipoadenoma (adenolipoma)" alt tipinde foliküler yapılar arasında serpiştirilmiş şekilde matür adipositler görülmektedir (53). Bizar nükleuslu foliküler adenom alt tipinde, atipisi yüksek, düzensiz şekilli, hiperkromatik nükleuslu geniş hücrelerden oluşan, nadiren mitoz içeren; ancak nekroz

görülmeyen hücreler izlenmektedir (54). Taşlı yüzük hücreli foliküler adenom tipinde, geniş intrasitoplazmik müsin vakuolleri mevcuttur ve bu vakuoller nedeniyle nükleusun perifere marjinasyonu ve morfolojik olarak taşlı yüzüğe benzer bir görünüm izlenmektedir. Tümör hücrelerinin küçük, nispeten monomorfik nükleusu, homojen kromatin yapısı ve noktasal nükleolü bulunmaktadır (55). Şeffaf hücreli foliküler adenom tipinde diffüz, trabeküler, solid, nested ve zaman zaman merkezi lümeni çevreleyen şeffaf hücreler tarafından oluşan mikrofoliküler patern görülmektedir. Hücreler büyük, yuvarlak veya poligonal şekilli olup; geniş, şeffaf granüler ve veziküler sitoplazma içermektedir. Histokimyasal olarak Müsicarmin ve Alcian Blue negatif; PAS pozitif, diastazlı PAS rezistansdır. Nükleus merkezi yerleşimli ve iyi sınırlı, seçilebilir nukleollüdür (56). Ayrıca iğsi hücre proliferasyonu, fasiküler patern, hyalinize kan damarları, kollajenöz stromanın bulunduğu; mitotik aktivite artışı ve nekrozun eşlik etmediği, immünohistokimyasal incelemeyle sitokeratin ve tiroglobülin pozitifliği ile tiroid hücre kökeni gösterilebilen iğsi hücreli foliküler adenoma tipi de bulunmaktadır (57) Son olarak minosiklin tedavisi alan hastalarda sitoplazmada lizozomlarda ve makrofajlarda siyah pigment birikimine bağlı, hem mikroskopik hem de makroskopik olarak görülen siyah foliküler adenoma olarak adlandırılan bir antite de tanımlanmıştır (58).



Şekil 3: Foliküler adenom (çevre tiroid parankimini baskılamış ve farklı morfolojide, ince fibröz bir kapsülü olan, makro ve mikrofolliküler yapılar)

Foliküler adenomların genetik profilini incelediğimizde, çoğu foliküler adenomda X kromozomu inaktivasyonuna bağlı klonalite görülmektedir (59). Trizomi 7, trizomi 12, trizomi 5 gibi klonal sitogenetik değişiklikler, 19q13.4 ve 2p21 translokasyonları sıktır (60,61). PTEN, NRAS, KRAS, RET, BRAF mutasyonları ve

PAX8/PPARGG yeniden düzenlenmeleri gibi somatik mutasyonlar görülmektedir (49). Benzer genetik mutasyonlar benign ve malign birçok tiroid neoplazisinde de görüldüğünden halen tanıya spesifik katkısı bulunmamaktadır ve bu yönde yapılan araştırmalar devam etmektedir.

Foliküler adenomların ayırıcı tanısı oldukça önemlidir. Foliküler adenomlar benign lezyonlardır; ancak günlük pratiğimizde foliküler patern gösteren diğer tümörlerden ayrımı zor olabilmektedir. Tiroid bezinde enkapsüle sınırlı foliküler lezyonlar oldukça sık karşımıza çıkmaktadır ve ayırıcı tanıya hiperplastik özellikteki nodüllerden, foliküler adenom, NİFTP, invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu, foliküler karsinom ve onkositik karsinoma kadar ayırıcı tanıya birçok benign ve malign tümör girmektedir (62). İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile bu lezyonları birbirinden ayırt etmek çok mümkün değildir; histopatolojik incelemede dahi bazı hastalarda ayrımı yapmak oldukça zor olduğundan dolayı histopatolojik ve moleküler bulguları kavramak ve birlikte değerlendirmek oldukça önemlidir (43,49). Foliküler büyüme paternine sahip tiroid tümörlerinde yaşanılan problemler genellikle hiperplastik nodül ile foliküler adenom ayrımı, foliküler adenom ile minimal invaziv foliküler karsinoma ayrımı, foliküler adenom/karsinom ile invaziv foliküler varyant papiller karsinom ayrımıdır (62). Bu gruba son yıllarda NİFTP' de dahil olmuştur (63).

Foliküler lezyonların malign olduğunu gösteren en önemli iki parametre kapsüler ve vasküler invazyon varlığıdır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, neoplastik hücreler kapsüle giriyor, fakat kapsülü aşmıyorsa bu hala bir foliküler adenomdur; ancak kapsülü aşıp çevre tiroid parankimine invaze olduğunda ya da endoteli seçilebilen bir damar içerisinde ve damar duvarına tutunmuş şekilde vasküler invazyon gösteriyorsa güvenli bir şekilde maligniteden söz edebiliriz (49,64). Kapsül invazyonunu en doğru değerlendirebilmek için lezyonun tüm kapsülünün çok sayıda seri kesit yapılarak incelenmesi gerekmektedir; ancak bunun etkinliği ve maliyeti patologlarca tartışma konusudur (65).

2.2.2.1.3. Papiller yapı içeren folliküler adenom

Tiroid neoplazilerinde papillalar, foliküler nodüler hastalık nodüllerinde, foliküler adenom içerisinde ve papiller karsinomun subtipi olmak üzere çeşitli şekillerde karşımıza çıkmaktadır (66).

DSÖ'nün daha önceki 4. baskısında "papiller yapı içeren foliküler adenomlar" foliküler adenom başlığının içerisinde bulunmaktaydı ve "papiller hiperplazili foliküler adenom", "hiperfonksiyone adenom" veya "toksik adenom" şeklinde isimlendirilmekteydi. 2022 yılındaki son baskısında ise folikül epiteli kaynaklı benign tümörler kategorisinde kendisine ait bir yer edindi (19,21).

Papiller yapı içeren foliküler adenomlar, histopatolojik olarak iyi sınırlı ya da genellikle enkapsüle, karakteristik intrafoliküler sentripedal papiller gelişim gösteren, papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin bulunmadığı ve sıklıkla otonom hiperfonksiyonu bulunan (sıcak nodül,hiperfonksiyone nodül) benign lezyonlardır (19,21).

Moleküler olarak bu lezyonlarda PKA yolağını aktive eden *TSHR, GNAS, EZH1* mutasyonları ve alterasyonları görülmektedir. Bu lezyonlar *GNAS* ve *PRKAR1A* görülen McCune–Albright Sendromu ve Carney kompleksiyle; otonom hiperfonksiyone olmayanları *DICER1* mutasyonu izlenen DICER 1 sendromuyla ilişkilendirilmektedir (20).

Papiller hiperplazi içeren foliküler adenomların en önemli ayırıcı tanısı papiller tiroid karsinomlarıdır. Bazı araştırmacılar küçük papiller karsinomların foliküler adenom gibi benign enkapsüle nodüllerden "de novo" şekilde gelişebileceğini savunmaktadır; bu durum doğru olabileceği gibi; bu lezyonları prekürsör olarak tanımlamak zordur. Tiroid lezyonlarındaki papiller yapı konusu henüz tam anlaşılamamıştır ve papiller karsinomun kabul görmüş bir premalign öncülü (in situ karsinomu) bulunmamaktadır (66). Literatürde oldukça nadir (tüm PTK'ların %1'inden azı) foliküler adenom zemininde gelişmiş papiller karsinom olgusu bulunduğundan, papiller karsinom ile papiller yapılı foliküler adenom ayrımını yapmak önem taşımaktadır (67). Bu ayrım için histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Histopatolojik incelemede papiller karsinomun klasik nükleer özellikleri

değerlendirilmelidir; ancak daha önceki iğne aspirasyonuna sekonder gelişen fibrozis, kanama, inflamatuar hücre infiltrasyonu bulunan alanlarda nükleer atipi ve berrak görünümü değerlendirmede daha dikkatli olunmalıdır. İmmünohistokimyasal olarak da konvansiyonel papiller karsinom tanısında kullandığımız CK19, HBME 1, Galektin 3, MIB1 (Ki-67) gibi standart belirteçler oldukça fayda sağlamaktadır (66,67).

Papiller hiperplazi içeren foliküler adenom ile papiller karsinom ayrımındaki tanı zorluğu ince iğne aspirasyon biyopsilerinde daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır ve "overdiagnose" sebebiyle tiroidektomi yapılan hastalarda prognoz kötü yönde etkilenmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde papiller yapı içeren foliküler adenomlar da, bazen, tıpkı papiller karsinom vakalarında olduğu gibi, fokal nükleer berraklaşma, nükleer groove, psödoinklüzyonlar ve psammom tipi kalsifikasyonlar içermektedir; tanı immünohistokimyasal belirteçler ve klinik-radyolojik bulgularla mutlaka desteklenmelidir (68).

Marc P. Pusztaszeri ve arkadaşları histopatolojik olarak papiller yapı içeren foliküler adenom (eski adıyla papiller hiperplazili foliküler adenom) tanısı almış 44 adet hastaya ait 48 adet sitolojik preperatı ve kontrol grubu olarak 50 adet histopatolojik olarak PTK tanısı almış olgunun sitolojik preperatlarını retrospektif olarak incelemiştir. Papiller yapı içeren foliküler adenom vakalarının retrospektif değerlendirmesinde Bethesda sınıflandırmasına göre 1 vaka tanısal olmayan yayma, 18 vaka benign, 10 vaka AUS/FLUS, 3 vaka foliküler neoplazi şüphesi, 2 vaka onkositik neoplazi şüphesi , 12 vaka malignite şüphesi ve 2 vaka malignite tanısı almıştır. Görüldüğü üzere tanısal spektrum oldukça geniştir ve buna bağlı olarak hastaların yönetimi de değişkenlik göstermektedir. İİAB örneklerinde, papiller yapı içeren foliküler adenom olgularında, hücre çekirdekleri kontrol PTK grubuna göre daha küçük, daha koyu-granüler kromatinli ve yuvarlaktır; nadiren groove, intranükleer psödoinklüzyonlar ve 4 olguda psammomatöz kalsifikasyon saptanmıştır. Seçili hastalara yapılan immünohistokimyasal incelemede vakaların hepsinde Galektin 3 ve HBME 1 negatif olup; 1 vakada CK 19 pozitiftliği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, papiller yapılar içeren İİAB olgularında, PTK'nın tipik nükleer özelliklerinin iyi gelişmediği, yaygın olmadığı veya iyi huylu görünen bir yapı ile karıştığı durumlarda papiller yapı içeren foliküler adenom yönünde düşünülmelidir. PTK'ya göre daha küçük nükleer boyut ve hücresel girdapların yokluğu papiller yapı içeren foliküler

adenom lehinedir (69). Ayrıca benign papiller lezyonlardaki papillalar gevşek bir şekilde düzenlenmiş, kısa, dallanmayan ve vasküler kor içermeyen papillalar şeklindedir. PTK'da ise papillalar fibrovasküler kora sahip, dallanan "gerçek" papillalardır (68). İmmünohistokimyasal bulgularla desteklenmiyorsa malignite açısından düşük bir kategori tercih edilmelidir (69).

2.2.2.1.4. Tiroidin onkositik adenomu

Onkositler mitokondri birikimi nedeniyle bol miktarda eozinofilik sitoplazma içeren hücrelerdir, asidofilik sitoplazmaları nedeniyle bu hücrelere "oksifil" de denilmektedir; ancak başka mekanizmalar da sitoplazmik asidofiliye yol açabildiğinden dolayı oksifil terimi daha az özgündür (70). Onkositik tümörler tiroid bezi, paratiroid bezi, tükürük bezleri, lakrimal bezler, hipofiz bezi, böbrek, karaciğer, pankreas gibi vücutta birçok organa ait tümörde görülmektedir. 2022 yılındaki DSÖ sınıflandırmasına kadar gelen süreçte, terminoloji olarak tiroid bezinde görülen onkositik tümörlere "onkositik/oksifilik foliküler hücreli tümörler" , "Hurthle hücreli tümörler" ve "Askenazy hücreli tümörler" adları da verilmekteydi; ancak tarihsel olarak Karl Hurthle ilk kez 1894 yılında köpeklerin tiroid bezlerindeki parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan ultimobronşial cismi Hurthle hücresi olarak tanımlamıştır. Daha sonra 1898 yılında Max Ashkanazy Graves hastalığı olan hastalarda onkositik özellikteki foliküler epitel kaynaklı hücreleri Hurthle hücresi/Ashkanazy hücresi olarak isimlendirmiştir; literatürde farklı adlandırmalar nedeniyle folikül hücrelerinden kaynaklanan bu tümörleri Hurthle hücreli tümör olarak adlandırmak yanlış bir yaklaşımdır ve DSÖ'nün son baskısında Hurthle hücre terimi kullanılmamaktadır (21,71).

Onkositik değişim tiroidde Hashimato tiroiditi ve Graves hastalığı gibi neoplastik olmayan tiroid hastalıklarında, foliküler nodüler hastalıkta, tiroidin birçok benign ve malign tümörlerinde görülmektedir, belirli bir hastalığa özgü değildir ve aslında birçok organda da yaşlanma süreciyle oluşan normal metaplastik bir gelişimdir. Örneğin paratiroid bezinde onkositler doğumda görülmezler ve yaşlanmakla birlikte artmaktadırlar. Aynı şekilde hipofiz bezinin pars tuberalisi de yaşlanmakla onkositik hale gelmektedir. Tiroid bezinde ise yaşlanmakla onkositik

gelişim arasında net bir kanıt bulunmaktadır; daha sıklıkla inflamatuvar süreçlere sekonder gelişen reaktif yanıt ile ilişkilendirilmektedir (70). Onkositik hücreler belirgin sınırlı, bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve kırmızı belirgin nükleollü, polarite kaybı izlenen hücrelerdir. Nükleer groovelar ve psödoinklüzyonlar görülebilmektedir. Hücre boyutu, hücresel ve nükleer atipi, pleomorfizm, çok çekirdekli hücreler ve mitotik aktivite artışı malignite göstergesi değildir (72).

Klasik Hematoksilen Eozin boyama ile karakteristik hücresel özellikleri bulunduğundan, çoğu vakada onkositik değişimi değerlendirmek zor değildir; ancak arada kalınan durumlarda Papanicolau boyası ve immünohistokimyasal olarak AMA (antimitokondriyal antikor) kullanılabilir. Papanicolau boyası ile onkositik hücrelerde sitoplazma turuncu, yeşil ya da mavi renklidir. Ayrıca elektron mikroskopu ile sitoplazmadaki mitokondriyal granüllerin yoğunluğu da onkositik metaplazi ile ilişkilidir(73).

Benign sebeplerle onkositik metaplazi gösteren hücreler ile neoplastik nitelikteki onkositik hücreleri ayırt etmek tanı, prognoz ve tedavi açısından oldukça önem taşımaktadır. Gerçek onkositik neoplastik hücreler, hücre polaritesini tamamen yitiren mitokondri ile dolu bir sitoplazmaya sahipken, metaplastik hücrelerde hücre polaritesi tamamen kaybolmaz ve daha az mitokondri içerirler; ayrıca onkositik tümör ifadesini kullanabilmek için tümör hücrelerinin %75'inden fazlası onkositik olmalıdır (71).

Kronik lenfositik tiroiditte ve Graves gibi otoimmün tiroid hastalıklarında onkositik hücreler görülmektedir. Hashimato tiroiditinde folikül epitel hücreleri özellikle inflamasyon alanında belirgin onkositik değişiklik göstermektedir ve nükleer kalabalıklaşma, şeffaf görünüm, psödoinklüzyonlar, groovelar, kontür düzensizlikleri nedeniyle papiller karsinomu taklit edebilirler. Bazen bu ayrım oldukça zor, hatta imkansız olmaktadır (73). Graves Hastalığında ise onkositik gelişimin folikül hücrelerinde hücresel aşırı uyarılma ve tükenmeye sekonder inflamasyon ve stress yanıtına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Her iki durumda da onkositik hücreler büyümüş olmaları, granüler sitoplazma ve makronükleol içermelerine ragmen hücreler arası adezyonlarını ve polaritelerini korumaktadırlar (70). Ayrıca lobüler mimari halen korunmuştur ve invaziv büyüme paterni göstermeyen foliküllerde meydana

gelmektedir. Şiddetli tiroiditlerde sitolojik atipi sergileyen onkositik hücreler, reaktif atipi veya foliküler displazi olarak sınıflandırılmaktadır. Tiroiditi bulunan bazı hastalarda *RET/PTC* translokasyonlarının da tespit edilmesi, bu değişikliklerin gerçekten de papiller karsinomun en erken belirtisi veya en azından hastalığın preneoplastik/displastik aşaması olduğu tartışılmaktadır ve foliküler epitelyal displazi kavramını ortaya çıkarmaktadır (74).

Tiroid foliküler nodüler hastalıkta folikül epitel hücrelerinde değişken yapı ve hücresel özelliklere sahip multifokal nodüller görülmektedir. Onkositik değişim de rastladığımız durumlardan bir tanesidir, fokal ya da yaygın olabilir. Genellikle folikül epitel hücreleri tekdüze, yuvarlak morfolojisini korumaktadırlar; düzensiz ve belirgin nükleer kontur, nükleer kalabalıklaşma ve psödoinklüzyon varlığında onkositik değişim olarak değerlendirmeden önce malignite mutlaka ekarte edilmelidir (70).

Foliküler paternli diferansiye tiroid karsinomlarında (foliküler karsinom ve foliküler variant papiller karsinom), konvansiyonel papiller karsinomlar ve medüller karsinomlarda da onkositik değişiklikler görülebilmektedir. Onkositik subtipteki papiller tiroid karsinomlar ince granüler sitoplazma içerir, uzamış çekirdekler ve nükleer groove gösterir. Bazı durumlarda intrasitoplazmik inklüzyon seyrek olabilir. Gerçek fibrovasküler kor içeren, dallanmış papiller tabakalar ve klasik papiller karsinom nükleer özellikleriyle onkositik neoplazilerden ayrılmaktadırlar. Medüller karsinomlarda ise her zaman görülmemekle birlikte; amiloid birikimi tanıyı destekleyicidir. Plazmositoid hücreler, eksantrik yerleşimli yuvarlak nükleus, tuz-biber kromatinli sitoplazma, histiyositlere benzeyen çoklu vakuolizasyonlarun korunmasıyla onkositik medüller karsinomlar onkositik neoplazilerden ayırt edilebilmektedir (71,73).

Onkositik neoplazilerin patogenezinde mitokondriyal ve non-mitokondriyal mekanizmalar karşımıza çıkmaktadır. Mitokondri kendine ait DNA'sı bulunan kompleks bir organeldir ve literatürde tanımlanan insan mitokondriyal genomuna ait birçok mutasyon mevcuttur. Mitokondri iç membranında temel olarak elektron transport enzimleri (kompleks I-IV, koenzim Q10 ve sitokrom C) ile oksidatif fosforilasyon gerçekleşmektedir (75). Onkositik tümörlerde defektif oksidatif fosforilasyona kompansasyon olarak mitokondriyal hiperplazi ve proliferasyon saptanmıştır. Mitokondriyal DNA'nın kompleks I ve kompleks IV genlerindeki

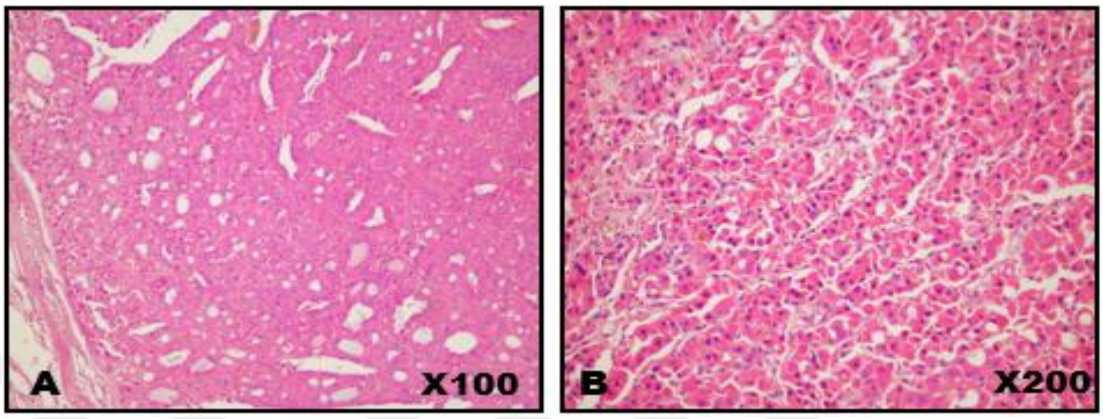
nükleotid değişiklikleri de onkositik tümörlerde tespit edilmiştir. Ayrıca hücre ölümü ve apoptozis düzenleyicisi olan kromozom 19p13.2'da kodlanan *GRIM-19* (retinoid-interferon-induced mortality-19) geni ve G proteini β3-alt biriminin *GNB3* C825T polimorfizminin C aleli, mitokondri iç membranındaki taşıyıcı TIMM44 proteininin varyasyonları ve mitokondriyal ribozomun küçük alt birimi GTP bağlayacı olan ve apoptozisde görevli DAP 3 proteininin mutasyonlarının da onkositik tümörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca onkositik olmayan tiroid tümörlerinde bulunan *RAS, BRAF* mutasyonları, *RET/PTC* gen yeniden düzenlemesi, *EIF1AX*, *PTEN* ve *PIK3CA* mutasyonları da bulunmaktadır (70,74).

Tiroidin onkositik adenomu, diğer isimleriyle "oksifilik adenom" ve "Askenazi hücreli adenom" tümör hücrelerinin %75'inden fazlasının işlevsiz mitokondri artışına bağlı onkositik hücrelerden oluştuğu,, foliküler benign bir neoplazidir (72). Daha önceleri foliküler adenomun bir alt tipi olarak sınıflandırılmaktayken; 2022 DSÖ kılavuzlarında folikül epitelinden kaynaklanan benign tümörler başlığında yer almaktadır (19–21). Onkositik adenomun etyolojisinde özgün bir dış etken saptanmamıştır (72). Tıpkı foliküler adenoma-foliküler karsinom ayrımında olduğu gibi onkositik adenomun, onkositik karsinom ile ayrımında kapsüler ve vasküler invazyon malignite kriteridir. Hücre boyutu, nükleer atipi, pleomorfizm, mitotik aktivite artışı, multinükleasyon gibi klasik malignite düşündüren bulgular onkositik adenomlarda malignite göstergesi değildir (76).

Makroskopik olarak onkositik neoplaziler tam yada kısmen kapsüllü görünümde, kesit yüzü mitokondri birikimine bağlı olarak kahverenkli, genelikle soliter nodüllerdir. Tümör çapları bir ile bir kaç santimetre arasında değişmektedir (76). Mikroskopik incelemede ise onkositik adenomlarda tümör hücreleri büyük boyut, poligonal şekil, belirgin nükleer kontur, granüler ve eozinofilik sitoplazma, hiperkromatik nükleus ve kiraz kırmızısı makronükleole sahiptir (73).

Bazı araştırmacılar benign olarak adlandırılan onkositik adenomların da metastaz geliştirebildiğini düşünmektedir ve tüm onkositik tümörlerin malignite olarak tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Karsinomla ayrımında vasküler ve kapsüler invazyon varlığı kriterleri kullanılmaktadır; bu kriterler güvenilir kriterler olmakla birlikte, bu duruma fark edilmemiş kapsüler ve vasküler invazyon varlığı ya da onkositik foliküler varyant papiller karsinomları tanıyamamak sebep olmaktadır.

Onkositik adenomun boyutu ne kadar büyükse invaziv olma potansiyeli o kadar yüksektir; 4 cm veya daha büyük olan onkositik neoplazilerin malign olma olasılığı %80'dir (73).



Şekil 4: Onkositik adenom (A: fibröz kapsül yapısı, onkositik nitelikte hücreler, B: belirgin sınırlı, bol eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve kırmızı belirgin nükleollü hücreler)

2.2.2.2. Düşük riskli neoplaziler

DSÖ'nün dördüncü baskısında tiroid tümörleri sınıflandırmasında, ilk kez bir grup tiroid neoplazmını patolojik özellikleri, klinik davranışı ve moleküler özelliklerine göre 'düşük riskli' olarak adlandırma düşüncesi ortaya atılmıştır. Bu baskıda, davranış olarak ara kategorideki tümörler enkapsüle foliküler paternli tümörler ve hyalinize trabeküler tümör olarak iki ayrı başlıkta incelenmiştir. Enkapsüle foliküler paternli tümörler de malignite potansiyeli bilinmeyen foliküler tümör, NİFTP ve malignite potansiyeli bilinmeyen iyi diferansiye tümördür. Beşinci baskısında DSÖ bu tümörlerin hepsini "düşük riskli neoplaziler" olarak tek bir başlık altında toplamıştır (19–21).

Düşük riskli tiroid neoplazileri, morfolojik ve klinik olarak benign ve malign tümörler arasında "borderline" kategorideki tümörlerdir. Bu tümörlerin metastaz yapma olasılıkları mevcuttur; fakat oldukça düşüktür. Bu gruptaki tümörlerin tanımlarında 2017 DSÖ klavuzuna göre herhangi bir değişiklik bulunmamaktadır (19). Bu tümörler genellikle iyi prognoz göstermektedir ve agresif tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu grupta HTT dışında olanlarda genellikle *RAS* mutasyonu

saptanmıştır. *RAS* dışı mutasyon (*BRAF V600E*) ya da agresif mutasyonlar (*TERT* promoter mutasyonu vb.) varlığında histopatolojik özelliklerin yeniden değerlendirilmesi ve malignitenin ekarte edilmesi gerekmektedir (20).

2.2.2.2.1. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv tiroid neoplazmı (NİFTP)

Günümüzde ultrasonografi gibi tarama amacıyla yapılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanı yöntemlerinin ilerlemesine bağlı olarak "aşırı tespitin" etkisiyle tiroid karsinomlarının sıklığı artmakta; subsantimetrik malign nodüller de rahatlıkla tespit edilebilmekte olup; bu durum oldukça iyi prognozu olan tiroid neoplazilerini tanımlama gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır (5,77). Tiroid karsinomlarının %85'i papiller tiroid karsinomları olduğundan, artan insidans papiller tiroid karsinom insidansındaki artışla ilişkilidir. Papiller tiroid karsinomlarında klasik papiller yapıda olanlar haricinde, foliküler paternde olan tümörlerin sıklığında da artış mevcuttur (78).

PTK'nın foliküler varyantı 1970'li yıllarda tanımlanan, papiller yapıdan ziyade foliküler patern gösteren, enkapsüle veya infiltratif olarak iki alt tipi bulunan bir tümördür. İlk kez 2016 yılında foliküler varyant papiller tiroid karsinomunun invaziv olmayan, düşük malignite potansiyeli olan enkapsüle formu (Nİ-EFVPTK) yerine hastaları gereksiz agresif tedavi ve onun getirdiği fiziksel komplikasyonlardan ve psikolojik etkilerden korumak için NİFTP terimi kullanılmıştır (78,79). 2016 yılından itibaren bu yeni antitenin sitolojik özellikleri, ultrasonografi bulguları, prognozu, moleküler gelişimi vb hakkında birçok yayın yapılmış ve patologlarda bu konu yoğun ilgi görmüştür. NİFTP tanım olarak enkapsüle ya da düzgün keskin sınırlı, foliküler gelişim paterni gösteren, papiller karsinom çekirdek özelliklerine sahip, non-invaziv düşük malignite potansiyeli bulunan bir tümördür (80).

NİFTP her ne kadar günümüzde kanser olarak kabul edilmese de, dünya çapındaki prevalansı papiller karsinom vakalarından yapılan meta analize göre ortalama % 9.1'dir. Batı ülkelerinde %13.3 ve Asya popülasyonunda ise %1.6'dır. Prevelanslardaki bu farklılığın sebebi histopatolojik değerlendirmede ve tiroid

nodüllerinin tedavisindeki farklı yaklaşımlar ve papiller karsinomun etnik nedenlere bağlı doğasındaki değişikliklerdir (81,82). Kadınlarda erkeklerden 3-4 kat daha sık görülmektedir ve genellikle yaşamın dört-altıncı dekatlarında daha sıktır (83).

NİFTP tanısı tanımından tahmin edileceği üzere sadece tüm tümörün cerrahi olarak rezeke edildiği durumlarda verilmelidir. İğne aspirasyonlarından NİFTP tanısı verilemez (80).

NİFTP'lerde preoperatif kesin tanı her ne kadar mümkün değilse de; NİFTP'nin tahmin edilmesi oldukça önem taşımaktadır; çünkü NİFTP'lerde tedavi yaklaşımı olarak total tiroidektomiden kaçınılan bir konservatif yaklaşım hakimdir; tedavi yöntemi lobektomidir (80). Ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve moleküler yöntemler NİFTP'nin preoperatif değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerdir (84–86).

Hahn ve arkadaşları 2017 yılında NİFTP, invaziv EFVPTK ve infiltratif foliküler alt tip PTK vakalarının ultrasonografik özelliklerini karşılaştırmalı olarak analiz etmiştir. Bu üç grup arasında NİFTP ve invaziv EFVPTK vakalarının özellikleri çoğu parametrede örtüşmektedir; ancak infiltratif foliküler alt tip PTK ultrasonografi bulguları ile rahatlıkla ayırt edilebilmektedir. Buna göre ultrasonografik olarak NİFTP vakalarının % 77.1'i solid, % 54.2'si izoekoik, % 99.7'si yuvarlak ya da oval şekilli ve % 89.6'sı düzgün sınırlıdır, % 72.9'unda kalsifikasyon mevcut değildir (84). Ultrasonografik incelemede NİFTP'ler genellikle düşük şüpheli nodül, invaziv EFVPTK'lar orta şüpheli nodül ve infiltratif foliküler alt tip PTK'lar yüksek şüpheli nodül olarak nitelendirilmektedir (79).

İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde bazı sitolojik özellikler NİFTP şüphesi uyandırmaktadır. İİAB preperatlarında bol miktarda mikrofolikül paterni, kolloidin azlığı, genişlemiş oval şekilli nükleus, nükleer yarıklanma ve şeffaflanma ile papiller yapının, psammom cisminin ve nükleer inklüzyonların olmayışı NİFTP'nin karakteristik özelliklerinden olup; Bethesda evrelemesinde NİFTP genellikle "belirsiz" olarak adlandırılan kategorilere koyulmaktadır. Bongiovanni ve arkadaşları tarafından yapılan, 15 çalışmayı ve 915 histolojik olarak tanı konulmuş NİFTP vakasını içeren bir meta-analizde NİFTP vakalarının %3'ü tanısal olmayan yayma, %10'u benign sitoloji, %30'u AUS/FLUS, %21'i foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi (FN/SFN), %24'ü malignite şüphesi ve %8'i malign sitoloji tanısı

almıştır. Sitolojik incelemede de NİFTP ile invaziv EFVPTK'nın bulguları benzerdir ve NİFTP'lerde kapsüler ve vasküler invazyon varlığıyla invaziv EFVPTK tanısı konulduğundan bu şaşırılmaması gereken bir durumdur (82,85).

Araştırmacılar preoperatif moleküler incelemenin de tanıya katkı sağlayacağını düşünmektedir. NİFTP'lerin çoğunda diğer foliküler paternli, borderline kategorideki tümörler gibi RAS mutasyonu saptanmaktadır. Ayrıca *BRAF K601E* mutasyonları, *THADA* ve *PAX8::PPARG* füzyonları da görülebilmektedir; ancak *BRAF V600 E* mutasyonları, *RET* füzyonları ve *TERT* promoter mutasyonları varlığında NİFTP tanısından uzaklaşılmalıdır (20,82,86,87).

Makroskopi örneklerinde NİFTP genellikle tek nodül şeklinde, tipik olarak ince, nadiren kalın fibröz kapsüle sahip, kesit yüzü beyaz-soluk kahverenklidir. Kolloidden zengin olanlar normal tiroid parankimine benzer şekilde koyu kahverenklidir ve daha önce iğne aspirasyonu yapılmış olanlarda buna sekonder kanamalı ya da kistik görünüm olabilmektedir (78,83). Tümör boyutu oldukça değişken olup; 0.7-9.5 cm arasında; median 3.3 cm çapındadır ve klasik papiller karsinoma oranla daha büyük boyutludur. Vakaların %15'i bilateral, %23'ü multisentrik (aynı lob) ve %62'si unisentriktir (83).

2016 yılında uluslarası düzeyde, 7 farklı ülkeden 24 tiroid hastalıkları patoloğu tarafından multidisipliner ve retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Öncelikle çalışmaya dahil edilecek Nİ-FVPTK vakalarını standardize etmek için tanı ve dışlama kriterleri hakkında konsensus oluşturulmuştur (bknz. Tablo-4). Nİ-EFVPTK kriterlerine uyan tümörlerde histopatolojik kriterler yanısıra; olguların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, hastalıksız sağ kalımları, bölgesel ya da uzak metastazları, rekürrensleri gibi biyolojik ve klinik özellikleri de incelenmiş ve bu özellikler invaziv EFVPTK ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak non-invaziv grubun ameliyat sonrası takiplerinde metastaz ya da rekürrense rastlanmamıştır. Sonrasında NİFTP tanısında oluşabilecek subjektiviteyi önlemek açısından NİFTP tanı kriterleri oluşturulmuştur (78).

Tablo-4: NİEFVPTK tanı ve dışlama kriterleri (78)*

NİEFVPTK Dahil Edilme Kriterleri	NİEFVPTK Dışlama Kriterleri
1) Majör kriterler	- %1'den fazla gerçek papilla
- Enkapsülasyon veya düzgün keskin sınır	- Psammom cisimcikleri
- Foliküler gelişim paterni	- İnfiltratif sınır
- Papiller karsinom nükleer özellikleri	- Tümör nekrozu
Nükleer genişleme, kalabalıklaşma, üst üste binme, düzensiz nükleer kontur, nükleer uzama ve yarıklanmalar, psödoinklüzyonlar ve nükleer şeffaflanma	- Yüksek mitotik aktivite (10 BBA'da 3 ve üzeri mitoz)
2) Minör kriterler	- PTK'nın diğer alt tipleri (tall cell, kribriform-morular varyant, solid vb.)
- Katı kolloid	
- Düzensiz şekilli folliküller	
- İntratümöral fibrozis	
- "Sprinkling sign"	
- Stromada follikül kleftleri	
- Folliküllerde multinükleer dev hücreler	

**Tablo 2022 yılı DSÖ güncellemesinden önce 2016 yılındaki orjinal kriterlere göre yapılmıştır. 2022 yılındaki son sınıflandırmada "varyant" isimlendirmesi yerine "subtip" isimlendirmesi kullanılmaktadır. Mitotik aktivite 10 BBA'nda değil; 2 milimetrekarede hesaplanmaktadır ve kribriform morular tip artık PTK'nın alt tipi olarak kabul edilmemektedir.
* 78 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2016 yılında ilk kez oluşturulan orjinal kriterlere göre, NİFTP histolojik incelenmesinde, PTK'ya özgü klasik nükleer özellikler, foliküler büyüme paterni, enkapsülasyon veya net düzgün sınır bulunmalıdır; lezyon vasküler veya kapsüler invazyon, tümör nekrozu, yüksek mitotik aktivite (10 BBA'da üç veya daha fazla mitoz), %1'den fazla papiller yapı, psammom cisimleri veya diğer PTK alt tiplerinin (tall cell, solid-trabeküler vb.) morfolojik özellikleri gibi özellikler göstermemelidir (78,80).

Aşağıdaki tabloda NİFTP'nin başlangıç tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo-5: NİFTP tanı kriterleri (78)*

NİFTP Tanı Kriterleri
1) Enkapsülasyon veya düzgün keskin sınır
2) Foliküler gelişim paterni ile
- %1'den az papilla
- Psammom cisminin olmaması
- %30'un altında solid, trabeküler veya insuler gelişim paterni
3) Skor 2-3 papiller karsinom nükleer özellikleri
4) Lenfovasküler invazyonunun olmaması
5) Tümör nekrozunun olmaması
6) Yüksek mitotik aktivitenin olmaması (10 BBA'nda 3 mitozdan az olmalı)

*78 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Kapsüler ve vasküler invazyonun değerlendirilmesinde kritik nokta ise tüm tümör kapsülünün titiz bir şekilde incelenmesi gerekliliğidir (19). Büyük boyutlu lezyonlarda başlangıçta bol fakat tam olmayan örnekleme, alınan örneklerde invazyon saptanmaması durumunda adım adım tekrar örnek alınması, gerekirse tüm kapsülün örneklenmesi kabul edilebilir bir yaklaşım gibi görünse de, bu konuda kural haline gelmiş net bir öneri bulunmamaktadır (82,88). Papiller karsinom nükleer özelliklerini değerlendirmede subjektiviteyi önlemek ve standardizasyon getirmek amacıyla skorlama sistemi oluşturulmuştur (bknz. Tablo-6).

Tablo-6: Papiller karsinom nükleer özelliklerinin değerlendirme skorlaması (78,89)*.

Papiller Karsinom Nükleer Özelliklerinin Skorlanması**	
Nükleer boyut ve şekil	- Nükleer genişleme - Nükleer uzama - Nükleer üst üste binme
Nükleer membran düzensizlikleri	- İrregüler konturlar - Yarıklanmalar - Psödoinklüzyonlar
Kromatin karakteristikleri	- Kromatinde şeffalanma - Kromatinin membrana marjinasyonu - Camsı-şeffaf nükleus

**Her bir parametrede skor "0" ile "3" arasında değişmektedir. NİFTP tanısı için toplam nükleer skor "2" veya "3" olmalıdır.
*78 ve 89 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

NİFTP eskiden noninvaziv EFVPTK olarak isimlendirilen tümörlere göre daha katı kriterlere sahiptir ve önceden Nİ- EFVPTK olarak tanımlanan tüm vakalar NİFTP tanımına uymamaktadır. Bu durum bir takım tartışmalara yol açmıştır. Özellikle papilla varlığı *BRAF V600 E* mutasyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili görülmektedir. Papilla varlığı, *BRAF V600 E* mutasyonu ve lenf nodu metastazı foliküler paterndeki papiller karsinomlardan ziyade klasik konvansiyonel papiller karsinomlarda bulunmaktadır (82,90,91). Daha sonra bu kafa karışıklığını önlemek için 2018 yılında NİFTP kriterleri revize edilmiştir. Buna göre "%1'den az papilla" kriteri "iyi biçimlenmiş papilla olmaması" şeklinde değiştirilmiştir ve skor=3 papiller karsinom nükleer özellikleri bulunan olgularda tüm papilla varlığını dışlamak için tüm tümörün incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Ayrıca *BRAF V600E* ve diğer yüksek riskli mutasyonlar için moleküler inceleme ve *BRAF V600E* mutasyonu için immünohistokimyasal inceleme ikincil kriterler olarak dahil edilmiştir (bknz Tablo-7) (90).

Tablo-7: NİFTP'nin revize edilen tanı kriterleri (82)*

NİFTP'nin Revize Edilen Tanı Kriterleri
1) Primer kriterler
- Enkapsülasyon veya düzgün net sınır
- Foliküler gelişim paterni ile birlikte
İyi biçimlenmiş papillanın olmaması
Psammom cisminin olmaması
%30'un altında solid, trabeküler, insuler gelişim paterni
- Skor 2-3 PTK nükleer özellikleri
- Kapsüler ve vasküler invazyonun olmaması
- Tümör nekrozunun olmaması
- Yüksek mitotik aktivitenin olmaması
2) Sekonder Kriterler**
- Moleküler yöntemler veya immünohistokimyasal iceleme ile tespit edilen BRAF V 600E mutasyonunun olmaması
- BRAF V600 E benzeri mutasyonlar veya diğer yüksek riskli mutasyonların olmaması (TERT, TP53)

** Sekonder kriterler tanı için yararlıdır; fakat gerekli değildir.
* 82 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2018 yılındaki revizyon sonrasında araştırmacılar orijinal kriterlerden % 1'in altında gerçek papilla kriteri kullanarak yaptıkları çalışmalarda, NİFTP hastalarında olumsuz bir durum saptanmamıştır. "Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada, papilla yüzdesi kriteri %10'a kadar genişletilse bile, NİFTP olgularında lenf nodu metastazı veya tümör nüksü saptanmadığından, *BRAF V600E* mutasyonu yokluğunda, gerçek papillaların %1'den az olmasına izin veren orijinal kriter 2022 DSÖ sınıflamasında değişmemiştir (19). Bu noktada NİFTP'de görülen gerçek papillalar ile yalancı papiller yapılar arasındaki farkı doğru değerlendirmek önemlidir. Gerçek papillalar, PTK'nin iyi şekillendirilmiş nükleer özelliklerine sahip tümör hücreleri tarafından kaplanmış, bir fibrovasküler kora ve dallanmış abortif papillalara sahipken; yalancı papiller yapılar ise fibrovasküler korlara sahip olmayan, rudimenter (yetersiz) papiller oluşumlar veya Sanderson polipleri olarak adlandırılan hiperplastik tipte yapılar olarak nitelendirilirler (78,88). Ayrıca orijinal kriterlerde NİFTP tanısında tümör boyutu yer almamıştır ve konsensus çalışmasında 1 cm üzerindeki tümörlere yer verilmemiştir. Bu konuda yapılan daha sonraki çalışmalarda NİFTP kriterlerini taşıyan 1 cm'in altındaki tümörlerin de benzer klinik prognoza sahip olduğu değerlendirildiğinden; 2022 yılındaki DSÖ yeni baskısında "subsantimetrik NİFTP" terimi de gündeme gelmiştir; ancak küçük boyutlu bu tümörlerde invazyonu ve %1'in altında papilla varlığını değerlendirirken dikkatli olunmalıdır. NİFTP orjinal kriterlerinde yer almayan diğer bir kriter de onkositik

değişimdir. Çalışmalar onkositik hücrelerin tıpkı diğer tiroid tümörlerinde olduğu gibi, NİFTP olgularında da bulunabildiğini ve bölgesel ve uzak metastaz, rekürrens gibi prognostik belirteçlerin onkostik olmayan tümörlerle benzer olduğunu göstermektedir. Son DSÖ klavuzunun NİFTP konusunda getirdiği bir diğer yenilik de onkositik NİFTP'lerdir ve tanım gereği onkositik hücrelerin tümörde %75 ve üzerinde oranda bulunması gerekmektedir (19–21,80).

Son olarak NİFTP'nin post operatif yönetiminde, eğer lezyon tamamen çıkarıldıysa ve mikrokarsinom gibi eşlik eden bir malignite mevcut değilse; takip ihtiyacı ve protokolü tartışmalı konulardır. TSH baskılayıcı tedavinin gerekli olmadığı konusunda bir uzlaşma var gibi görünmektedir. Amerikan Tiroid Derneği'ne göre, tamamlayıcı testler (kan tiroglobulin düzeyleri ve antitiroglobulin antikorları ve boyun ultrasonu) zorunlu değildir, bazı yazarlar ise NİFTP'nin takip edilmesini önerirler. Nikiforov ve arkadaşlarının makalesinde, NİFTP tanısı konulan 109 hastanın hiçbirinde, 10-26 yıllık takip sürecinde, hastalık nüksünün olmadığı ve invaziv FVPTK olanların ise %12'sinde nüks yaşandığı görülmüştür. Buna göre, NİFTP'nin tanı ve tedavisinde konservatif yaklaşım (sadece lobektomi) ve radyoaktif iyot tedavisinden kaçınılması desteklenmektedir. Bazı araştırmacılar NİFTP'nin düşük riskli PTK'lar gibi takip edilmesini önermektedir. Rosario ve Mourão'nun (2019) görüşüne göre NİFTP'lerin düşük riskli PTK'lar gibi takip edilmesi onun ayrı bir grup olarak sınıflandırılmasına tezat oluşturmaktadır. NİFTP tanımı oluşturulmadan önce bu tümörler zaten non-invaziv FVPTK olarak değerlendirilmiş ve lobektomi sonrasında oldukça iyi prognozlu olduğu için postoperatif takip edilmiştir. Eğer NİFTP'lerinde takip edilmesi gerekli ise, bu değişikliğin hiçbir pratik anlamı olmamaktadır. NİFTP tanısı alan olgular eğer tüm kriterleri doğru olarak taşıyorsa foliküler adenom gibi operasyon sonrası ekstra tedaviye ihtiyaç duyulmaması gerekmektedir (77,78,80,82,83).

2.2.2.2.2. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri DSÖ'nün ilk kez 2017 yılındaki 4. baskısında yer almıştır. Malignite potansiyeli belirsiz tümörler foliküler paternli, enkapsüle ya da düzgün sınırlı, yeterli örneklemeye rağmen kapsüler veya vasküler

invazyonun şüpheli/tartışmaya açık olduğu borderline kategorideki tümörlerdir. Klinik davranışları oldukça iyidir. Tanımları 2022 DSÖ tiroid tümörleri sınıflandırmasında da değişmemekte ve tümör hücrelerinin çekirdek özelliklerine göre "malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör" ve "malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör" olmak üzere iki grupta incelenmektedir (19).

Malignite potansiyeli foliküler tümör papiller karsinom nükleer özelliklerinin bulunmadığı (skor 0,1), kapsüler veya vasküler invazyonun şüpheli olduğu, foliküler paterndeki, enkapsüle ya da iyi sınırlı tümörlerdir. Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümörlerde ise yine kapsüler veya vasküler invazyon şüphelidir; ancak papiller karsinomun nükleer özellikleri (skor 2,3) bulunmaktadır (20).

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerinin makroskopik görünümleri foliküler adenom veya hiperplastik nodüle benzemektedir. Tümör boyutu değişken olmakla birlikte genellikle 1-3 cm arasındadır; nadiren 4 cm'in üzerindedir (92,93).

Mikroskopik incelemede FT-UMP ve WDT-UMP yeterli ve ayrıntılı incelemeye rağmen kapsüler ve vasküler invazyonun şüpheli olduğu tümörlerdir. Kapsüler invazyon şüphesi, tümör hücrelerinin kapsüle penetre olduğu ancak kapsülü aşmadığı ve izole tümör yuvalarının fibröz stromada bulunduğu durumlardır; ancak daha önceden iğne aspirasyonu yapıldıysa buna benzer sekonder değişiklikler görülebilmektedir, dikkatli olunmalıdır (94). FT- UMP'de tümör hücreleri papiller karsinom nükleer özelliklerinin bulunmadığı yuvarlak nükleusa sahiptir; WDT-UMP' de ise iyi gelişmiş (skor 3) veya değişken derecede (skor 2) papiller karsinom nükleer özellikleri bulunmaktadır (19,95). WDT-UMP iğne aspirasyonlarında sitolojik olarak genellikle genişlemiş nükleus ve nükleer yarıklanma içermektedir; fakat psödoinklüzyon görülmemektedir ve Bethesda evrelemesinde ara kategorilere konulmaktadır. FT-UMP ise foliküler adenom ve foliküler karsinom benzeri hücresel özellikler göstermektedir (19,92,96).

Boila ve ark. çalışmasında 22 adet WDT-UMP ve 7 adet FT-UMP vakasının immünohistokimyasal profilini klasik tiroid tümör belirteçleri olan HBME-1, Galectin 3, CK19, CD56 ve p63 antikorlarını kullanarak analiz etmiş ve WDT-UMP tümörlerde ve FT-UMP tümörlerde sırayla HBME-1 pozitifliğini % 40.9 'a %28.6; Galectin-3 pozitifliğini %9.1'e %28.6; CD56 kaybını %9.1'e %14.3 ve CK19 pozitifliğini %4.5'a %28.6 saptamıştır. İmmünohistokimyasal olarak p63 antikoru her iki grupta

da negatiftir. Çalışmada daha önceki literatürlerle benzer olarak, düşük malignite potansiyeli olan "borderline" karakterdeki bu tümörlerin immünohistokimyasal özellikleri oldukça çeşitlilik göstermektedir ve tanı öncelikle morfolojik kriterlere dayandırılmalıdır. İmmünohistokimya ancak destekleyici olmalıdır. Bununla birlikte bu tümörlerin malign karakterine karar vermek için uzun süre takibe ihtiyaç vardır (97,98).

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerine baktığımızda hyalinize trabeküler tümör haricindeki diğer düşük riskli foliküler epitel kökenli tümörlerde *RAS* mutasyonları primer mutasyondur ve *BRAF V600 E* mutasyonlarının olmayışı ortak özelliktir (19). Hofman ve ark. malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerine yaptıkları moleküler analizde, WDT-UMP vakalarının hiçbirinde *BRAFV600E, RET/PTK-1, RET/PTK-3* ve *PAX8/PPAR* mutasyonlarının bulunmadığını ve birkaç vakada *RAS* mutasyonu olduğunu saptamıştır (92,97). Rivera ve ark. ise çalışmasında enkapsüle foliküler varyant PTK'ların foliküler adenom/karsinomlara çok yakın bir moleküler profili olduğunu (10/28 *RAS* mutasyonu ve 0/28 *BRAF V600E* mutasyonu), infiltratif foliküler varyantlı PTK'ların klasik PTK'lara daha yakın bir moleküler profili olduğunu (5/19 *BRAF V600 E* mutasyonlu ve sadece 2/19 *RAS* mutasyonlu vakalar) ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, WDT-UMP'ler ve enkapsüle foliküler varyantlı PTK'ların benzer bir moleküler profile sahip olduğunu ortaya koyarken, infiltratif foliküler varyantlı PTK'ların klasik PTK'lara daha yakın bir moleküler profili olduğunu göstermiştir (97). Ek olarak bazı WDT-UMP vakalarında *RET/PTC1* yeniden düzenlemeleri de tespit edilmiştir (9,99,100).

2.2.2.2.3. Hiyalinize trabeküler tümör

Hyalinize trabeküler tümör Carney ve arkadaşları tarafından 1987 yılında tanımlanmıştır ve DSÖ'nün tiroid tümörlerine sınıflandırmasına ilk kez 2004 yılında girmiştir (101,102). Carney ve ark. enkapsülasyon, trabeküler yapı, intratrabeküler ve intertrabeküler hyalin materyal ve kolloid içeren, iğsi veya poligonal şekilli hücrelerin oluşturduğu, PTK benzeri psödonükleer inklüzyon ve yarıklanmalar bulunduran, psammom tipi kalsifikasyon da içerebilen 11 adet tiroid tümörünü tanımlamıştır. Bu tümörlerin hiçbiri 10 yıllık takiplerinde rekürens ya da metastaz göstermemiştir. Bu

tümörler “hyalinize trabeküler adenom” olarak adlandırılmıştır (103). Daha sonra 2008 yılında yapılan farklı bir çalışmada 119 HTT olgusunun post-op 20 yıllık takibi kapsüler, vasküler ve parankimal invazyon, lokal rekürrens ve metastaz gibi agresif davranış açısından incelenmiştir ve 1 olguda kapsüler ve vasküler invazyon ile pulmoner metastaz saptanmıştır (103,104). HTT önceleri benign tümör olarak değerlendirilse de, 2017 yılındaki DSÖ kılavuzunda ara kategoriye alınmıştır (20,21).

HTT, tiroid tümörleri arasında oldukça nadir görülmekte olup; sıklığı %1 civarıdır. Kadınlarda 6 kat daha sıktır ve ortalama görülme yaşı 50’dir. Genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen tespit edilmektedir. HTT etyolojisinde birkaç vakada radyasyon maruziyeti tespit edilmekle birlikte; DSÖ klavuzlarına göre kesinleşen etyolojik bir neden ya da risk faktörü mevcut değildir (103,105).

Ultrasonografik incelemede HTT, tıpkı foliküler adenom veya diğer foliküler lezyonlar gibi yuvarlak ya da oval şekilli, iyi sınırlı, solid ve hipoekoik görünüm sergilediğinden radyolojik olarak ayırıcı tanısında foliküler lezyonlar bulunmaktadır (106). Sintigrafik incelemede “soğuk nodül” olarak olarak görülebilmektedir(103).

HTT makroskopik olarak genellikle küçük boyutlu (ortalama 2.5 cm) ve soliter nodül şeklindedir; enkapsüle ya da iyi sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, lobüle kontürlüdür. Tümör ince ve düzensiz bir fibröz kapsüle sahip olup; kesit yüzü solid, beyaz-sarı renkli ve kıvamı değişkendir, nadiren kalsifikasyon içermektedir (103,105). Literatürde bulunan malign davranış sergileyen HTT olgusu 3 cm’nin üzerinde olup; kapsüler penetrasyon göstermektedir (104).

HTT tanısı histopatolojik olarak istisnai durumlar haricinde kolaydır.Tanı zorluğu özellikle ince iğne aspirasyon biyopsilerinde yaşanmaktadır. Bu durum hasta yönetiminde gereksiz agresif ameliyatlar sebebiyle organ kaybı ve buna bağlı komplikasyonlara sebep olabileceğinden, İİAB’lerini doğru değerlendirmek oldukça önem taşımaktadır (107). İnce iğne aspirasyon biyopsisi preperatlarında tümör hücreleri genellikle izole hücreler veya gevşek gruplar, sinsityumlar halindedir; hücreler oval ya da iğsi şekilli olup; eozinofilik ya da amfofilik sitoplazma ve papiller karsinom benzeri nükleer kontür düzensizlikleri, nükleer yarıklanma, nükleer psödoinklüzyon ve ince kromatin içermektedir. Örneklemeye bağlı olarak sellülarite değişken olup; kolloid izlenebilmektedir (105,106,108,109). Hücrelerde paranükleer sarı cisimcikler saptanabilmekte ve özellikle Diff-Quik preperatlarda zeminde hyalin

materyal sıklıkla bulunmaktadır. Bethesda evrelemesinde sellülaritesi az olanlar kategori 3 AUS/FLUS kategorisine, bazıları kategori 4 foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesi kategorisine ve bazıları da kategori 5 malignite şüphesi kategorisine konulmaktadır (106). 2019 yılında Marco Dell'Aquila ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada, histopatolojik olarak HTT tanısı almış 18 olgunun sıvı bazlı sitoloji preperatlarını retrospektif olarak incelemiş ve 1 olguyu benign sitoloji(%5.5), 4 olguyu AUS/FLUS(%22.2), 6 olguyu foliküler neoplazi(%33.3), 5 olguyu malignite şüphesi(%28) ve 2 olguyu malign(%11) olarak değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunun da desteklediği gibi çoğu olgu ara kategorilere alınmaktadır (107).

Histopatolojik olarak HTT enkapsüle ya da iyi sınırlıdır; folikül epitel hücrelerinin trabeküler yapı ya da organoid patern oluşturduğu, genellikle folikül oluşumu ve kolloid içermeyen, soluk-eozinofilik sitoplazma ve papiller karsinom benzeri nükleer özelliklere (nükleer uzama, yarıklanma ve inklüzyon) sahip, elonge veya iğsi şekilli hücrelerden oluşan bir tümördür. Kalsifikasyon veya psammom tipi kalsifikasyon görülebilmektedir. Diğer tiroid tümörlerinden farklı olarak aktive bazal membran tipi sekresyona sekonder intratrabeküler hyalin materyal içermektedir. Genellikle kapsüler veya vasküler invazyon izlenmemekte ve mitotik figürler oldukça nadir saptanmaktadır (19,101,106). Literatürdeki malign davranış sergileyen HTT'de fibröz bir kapsül, alveoler ve trabeküler patern, vasküler invazyon, veziküler nnükleus, hiperkromatik ve kümeleşmiş kromatin, büyümüş nükleoller, sık mitozlar, ince nükleer yarıklanmalar ve nadir sitoplazmik inklüzyonlar saptanmıştır (104).

İmmünohistokimyasal olarak HTT'ler oda sıcaklığında MIB1 (Ki-67) monoklonal antikoru ile pozitif membranöz boyanma göstermektedir ve bu boyanma patognomiktir (20). Ayrıca hiyalin materyal tip IV kollojen ile pozitiftir (103,110). Bununla birlikte HTT'ler immünohistokimyasal olarak TTF-1 ve TG ile pozitif; HBME 1 ve Galektin 3 ile zayıf pozitif; CK19 ile değişken derecede pozitiftir. Sinaptofizin ve Kromogranin ile negatiftir (106). İntra ve intertrabeküler hyalin materyal histokimyasal olarak PAS boyası ile pozitif; diastazlı PAS ile rezistanstır (102,103).

Moleküler çalışmalarda *RET::CCDC6* rearrajmanları tespit edilmesi nedeniyle HTT ile PTK arasındaki ilişki olduğu öne sürülmüştür (19,103,105,106). Sheu ve arkadaşları 18 HTT vakasında *BRAF* mutasyonları ile *RET::PTC* 1 ve 3

düzenlemelerini değerlendirmiştir. HTT vakalarının hiçbirinde bu moleküler değişiklikler saptanmamıştır (111). Nikiforov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 14 HTT vakasının %93'ünde artmış tip IV kollajen birikimine neden olan *PAX8::GLIS3* füzyonları ve %7'sinde *PAX8::GLIS1* füzyonu tespit edilmiştir (106,112). Bu sonuçlar daha sonra 24 HTT vakasının tümünde *PAX8::GLIS3* füzyonları saptayan Marchio ve ark. tarafından desteklenmiştir. Ayrıca Marchio ve arkadaşları bu füzyon geninin PTK dahil diğer tiroid neoplazmalarında bulunmadığını ve *PAX8::GLIS3* füzyon geninin HTT için patognomonik olabileceğini ve tanıyı belirlemeye yardımcı bir yan işaretleyici olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (111).

HTT ayırıcı tanısında PTK, MTK, FTK, PDTK, NİFTP, FA, paraganlioma, intratiroidal yerleşimli paratiroid dokusu ve metastatik tümörler bulunmaktadır (106,108,109). PTK özellikle HTT'ye nükleer yarıklanma , kalabalıklaşma, intranükleer psödoinklüzyonlar ve ince granüler kromatin gibi nükleer özelliklerinin benzemesi nedeniyle ayırıcı tanıda yer almaktadır; özellikle solid-trabeküler subtipinde patern de benzemektedr. HTT eozinofilik hyalinize materyalin varlığı, papillanın bulunmaması, kolloidin izlenmemesi ya da oldukça az olması ve BRAF mutasyonunun görülmemesi gibi özellikleriyle PTK'dan ayrılmaktadır (106). MTK HTT gibi trabeküler patern gösterebilmesi ve HTT 'de görülen hyalin materyalin MTK'daki amiloidle karışabilmesi nedeniyle HTT ayırıcı tanısında bulunmaktadır. MTK'da da HTT gibi intranükleer psödoinklüzyonlar görülebilir; ancak nükleer yarıklanmalar bulunmaz ve MTK'da görülen kromatin kaba kromatindir (108). HTT'deki hiyalin materyal PAS pozitif; amiloid negatiftir. MTK' da ise amiloid pozitif; PAS negatiftir. Ayrıca HTT'ler immünohistokimyasal olarak Calcitonin ve nöroendokrin belirteçlerin negatifliği ile de MTK'dan ayrılmaktadır (106). Ayırıcı tanıda bulunan diğer bir tümör olan paragangliomalar da, düzgün sınırlı olması, trabeküler ve organoid patern nedeniyle HTT'lere benzemektedir. Paragangliomalar nadiren tiroidde de yer almaktadır. Paraganliomalar içerdikleri kromatinin kaba kromatin olması, hyalin materyalin görülmemesi, immünohistokimyasal olarak Sinaptofizin ve Kromogranin gibi nöroendokrin belirteçler, S100 pozitifliği ile tiroid belirteçleri olan TTF-1 ve TG'nin negatifliği nedeniyle HTT'den ayrılmaktadır (106,113). NİFTP enkapsüle ya da düzgün sınırlı olması, HTT gibi papiller karsinom benzeri nükleer çekirdeklerin varlığı gibi özellikleri HTT ile benzer olsa da NİFTP'de

foliküler/mikrofoliküler patern ve *RAS* mutasyonu göstermektedir. Ayrıca *PAX8::GLIS* füzyonu ve hyalin materyal NİFTP'de izlenmemektedir (77,112). PDTK insular ve trabeküler patern göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıya girse de, PTK benzeri nükleer çekirdeklerin bulunmayışı ve sık mitotik figürler ile HTT'den ayrılmaktadır; HTT ayırıcı tanısında diğer bulunan tümörlerden foliküler adenomdan nükleer yapısının farklılığı, intratiroidal paratiroid bezinden "chef" hücrelerin görülmemesi ve immünohistokimyasal olarak PTH negatifliği, metastazlardan immünohistokimyasal belirteçler ile ayrılmaktadır (106).

Son olarak HTT'nin tedavi ve prognozuna baktığımızda lobektomi gibi konservatif cerrahi küratif olup; tümörün temiz cerrahi sınırla çıkarılmış olması yeterlidir (105). Prognoz çoğu vakada benign seyretmekte; fakat literatürde sadece bir vakada kapsüler, vasküler invazyon ve pulmoner metastaz bulunduğundan DSÖ klavuzlarına göre düşük malignite potansiyeli bulunan foliküler kökenli tiroid tümörleri kategorisinde yer almaktadır (19–21,101,103).

2.2.2.3. Malign neoplaziler

2.2.2.3.1. Foliküler tiroid karsinomu

Tiroid foliküler karsinom tiroidin folikül hücrelerinden köken alan, kapsüler ve/veya lenfovasküler invazyon gösteren, papiller karsinom nükleer özelliklerinin bulunmadığı malign tümördür (114).

Foliküler tiroid karsinomu tiroid karsinomları içerisinde PTK'dan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir ve tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %10-15 kadarını oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sıktır (K/E: 2-2.5/1) ve genellikle yaşamın 4-6. dekatlarında görülmektedir (114,115). Etyolojide iyot eksikliği tanımlanmış olup; iyot desteği alan bölgelerde sıklığı azalmaktadır (116–118). Sıklığının azalmasının bir başka sebebi de foliküler varyant PTK'ların tanınırlığının artmasıdır (119). Ayrıca iyonize radyasyon maruziyetinin PTK kadar olmasa da FTK için de risk faktörü olduğu düşünülmektedir (114).

FTK tiroidde herhangi bir lobda görülebilir; hatta ektopik tiroid odaklarında görüldüğüne dair olgular da bulunmaktadır (9,120).

FTK olgularının çoğu asemptomatiktir. Hastalar sıklıkla ağrısız, genişlemiş, palpe edilebilir kitle şikayeti ile başvurmaktadır (114). İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid patolojilerinin tanısında altın standart olmasına rağmen, FTK ile FA ayrımı ince iğne aspirasyon biyopsisi, kor biyopsi ya da frozen inceleme yöntemleri ile yapılamaz; çünkü her iki tümör de aynı hücresel özellikleri göstermektedir. Tanı histopatolojik inceleme ile kapsüler ve vasküler invazyonun varlığının gösterilmesi ile konulmaktadır. Bu yüzden FTK' larının preoperatif değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme oldukça önem taşımaktadır. FTK ultrasonografik görüntülemede sıklıkla hipoekoik ve heterojen, kalın kapsüllü, halo içerebilen, irregüler ya da yuvarlak-oval şekilli, genellikle solid lezyonlardır; tümörlerin bazılarında makrokalsifikasyon, mikrokalsifikasyon veya rim şeklinde kalsifikasyon bulunmaktadır. FA'lar ise genellikle izoekoik, ince kapsüllü, yuvarlak-oval şekilli ve sınırları daha düzgün, solid, homojen lezyonlardır. FTK'ler FA'lara göre genellikle daha büyük boyutludur. Bazı olgularda ultrasonografik bulgular örtüşmektedir (116,121).

Makroskopik olarak FTK soliter, enkapsüle, genellikle kalın fibröz bir kapsüle sahip ve solid görünümdedir. Kesit yüzü gri-kahverenklidir. Nadiren dejeneratif değişiklikler görülmektedir. Minimal invaziv FTK'i kapsül özellikleri dışında FA'dan ayırt etmek zordur. Minimal invaziv FTK'nin kapsülü FA'ya göre daha kalın ve düzensiz görünümdedir. Geniş invaziv tümörler kapsüle yaygın penetrasyon olduğundan kısmen kapsüllü ya da kapsülsüz görünebilmektedir (114,122). Geniş invaziv tümörler genellikle daha büyük boyutludur (123).

Histopatolojik incelemede FTK'de tümör hücreleri genellikle iyi şekilli mikrofoliküler paterndedir. Normofoliküler, makrofoliküler, solid, kistik, trabeküler, kribriform veya insular yapılanma da görülmektedir ve genellikle biri daha baskındır. Tümör hücreleri yuvarlak ve düzgün sınırlı nükleus, nükleer kaba kromatin ve geniş bir sitoplazma içermektedir (9,114). FTK'lar çoğunlukla maligniteye özgü klasik sitolojik özelliklerden yoksun olduğundan (nükleer büyüme, hiperkromatizm, mitotik aktivite artışı ve nekroz), tanı kapsüler veya vasküler invazyonun gösterilmesine dayanmaktadır (62).

FTK'lerde tanı kapsüler ve vasküler invazyonun gösterilmesine bağlı olduğundan makroskopik örnekleme de oldukça önemlidir ve bu konuda farklı görüşler bulunsa da, genel yaklaşım tüm tümörün örneklenmesi yönündedir; ancak

özellikle büyük lezyonlarda tüm tümörü örneklemek iş yükü, zaman ve maliyet açısından sıkıntılar yaratmaktadır (65). Thompson'a göre tümör kapsül ilişkisini gösteren minimal 10 parafin blok ve bu parafin blokların her birinden 2-3 kesit alınması yeterli olmaktadır (114). Hamza ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada 80 adet olguda başlangıçta temsilci örnekleri ve sonrasında tüm tümörü incelemiş ve tüm kapsülün incelenmesinin son tanıya katkısı olduğunu ve 3 (%3.8) vakada kapsüler mikroinvazyon odaklarının tespit edildiğini göstermiştir. Tüm tiroidin örneklenmesinin ek maliyeti olmuştur ve büyük tiroid lezyonlarında daha ince dilimler şeklinde makroskopik inceleme ve şüpheli görülen alanlardan örnek alınması daha pratik bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (65).

Kapsüler invazyonu değerlendirmek daha zor olup; patologlarca tartışma konusu olmuştur ve hala bu konuda tam fikir birliği sağlanamamıştır. Buna ek olarak bazı çalışmalar vasküler invazyon olmaksızın kapsüler invazyon varlığının bu tümörlerin prognozunu önemli ölçüde etkilemediğini göstermiştir. Kapsül içerisinde bulunan ancak kapsülü aşmamış invazyonun malignite belirtisi olup olmadığı gibi konular hala tartışılmaktadır. Bazı patologlar, foliküler neoplazmlarda kapsüldeki minimal düzensizlikleri bile kapsüler invazyonun bir kanıtı olarak yorumlamaya isteklidir ve kapsülün çok incelmiş olduğu veya hiç olmadığı bölgelerde bu problem daha da artmaktadır (62). Kapsüler invazyonun değerlendirmesinde zorluklar yaşandığından minimal invaziv FTK şeklinde gri bir zon oluşturulmuştur (65).

DSÖ FTK'ları "minimal invaziv", "enkapsüle anjioinvaziv" ve "geniş invaziv" olmak üzere 3 alt grupta incelemektedir (63).

Minimal invaziv tümör, sınırlı kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösteren tümörleri, yaygın invaziv tümör komşu tiroid dokusu ve/veya kan damarlarının yaygın infiltrasyon bulunduran tümörleri tanımlamaktadır. Ancak kapsüler invazyonun neyi kapsadığına dair kesin bir tanım henüz yoktur. DSÖ'nün de belirttiği gibi iç kapsül sınırının düzensiz olması, tümör hücrelerinin kapsülü penetre etmesi ancak aşmaması, tümör hücrelerinin kapsülü itmesi veya kapsülde tümör hücreleri yuvalarının bulunması birçok yazar tarafından malignite tanısı için yetersiz olarak kabul edilmektedir. Ayrıca yapılan cerrahiye bağlı olarak dokunun travmatize edilmesi, önceki iğne aspirasyonuna sekonder kapsüldeki düzensizlikler veya doku bloklanırken iatrojenik olarak kapsülün bozulması gibi nedenlerle yalancı invazyon da

görülebilmektedir (9).

Neoplastik hücreler komşu normal tiroid parankimini infiltre ettiğinde ikincil sınırlayıcı fibröz bant oluşturan stromal reaksiyon oluşturmaktadır. Bu stromal reaksiyonun tümör hücrelerinin kapsülü penetre edip aşmadığı durumlardan ya da aynı hücresel özelliklere sahip komşu hiperplastik/adenomatoid nodüllerden nasıl ayrılcağı konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır (63).

Vasküler invazyon da diğer endokrin organlarda olduğu gibi tiroidde de patologlarca tartışma konusu olmuştur. Bazı araştırmacılar vasküler invazyonun kötü prognostik kriter olmadığını savunsa da, Mete ve ark. bu durumun vasküler invazyon tanısı konusundaki subjektiviteden kaynaklandığını ve net katı kriterler oluşturulması gerektiğini düşünmektedir ve yaptıkları retrospektif çalışmada 4000 adet tiroid tümörünü vasküler invazyon ve taklitçileri (bozulmamış endotel tabakası altındaki tümör hücreleri, İİAB'den sonra tümör hücrelerinin yer değiştirmesi ve İİAB' ye sekonder reaktif endotelyal hiperplazi) açısından değerlendirmiştir. Gerçek vasküler invazyonu damar duvarını ve endoteli infiltre eden tümör hücreleri ve intravasküler tümöre yapışan trombüs olarak katı kriterlerle sınırlandırmıştır. Bu kriterler kullanıldığında 4000 adet tümör hücresinin %3'ünde vasküler invazyon saptanmış ve bu oran metastaz oranlarıyla uyumlu bulunmuştur (119). DSÖ'ye göre vasküler invazyon için damar boyutu önemli değildir ve şu kriterler karşılanmalıdır: tümör kapsülü içinde veya dışarısında, intravasküler tümör hücreleri damar duvarlarına yapışık olmalıdır, endotel tarafından kaplı olmalı veya trombus/fibrin içermelidir. Tiroid kanlanması oldukça zengin bir organ olup; tümörün içinde vasküler invazyon gibi görünen alanlar karsinom tanısı koymak için yeterli değildir ve tek başına malign davranışla ilişkili görülmemektedir. Vasküler invazyonun derecesinin de kötü prognozla alakalı olduğu, 4'ün altındaki vasküler invazyonun daha iyi prognoz olduğu DSÖ'nün 2022 yılı öncesi baskılarında anlatılmıştır ve 2022 yılındaki 5. baskısında bu konuda bir değişiklik belirtilmemektedir (9,124,125). Bu nedenle patoloji raporlarımızda vasküler invazyonun kaç damarda görüldüğünü belirtmemiz gerekmektedir ve doğru değerlendirme uygun ve yeterli makroskopik örneklemeyle mümkün olacaktır.

Geniş invaziv tümörler komşu tiroid parankimine ve tiroid dışı yumuşak dokulara yaygın invazyon göstermektedir. Bu tümörlerde vasküler invazyon belirgin

olsa dahi tiroid parankimine ve tiroid dışına yayılım daha önemlidir ve kötü prognostik faktör olmaktadır (122).

FTK ayırıcı tanısında FA, NİFTP, FVPTK ve malignite potansiyeli belirsiz tümörler gibi foliküler lezyonlar ile solid trabeküler patern izlendiğinde solid-trabeküler PTK ve az diferansiye tiroid karsinomu (PDTK) bulunmaktadır (9,62,63,122). FTK ile solid trabeküler PTK ayrımında PTK nükleer özelliklerinin varlığı ile yapılmaktadır (122). FTK ile PDTK ayrımında mitoz sayısı ve nekroz varlığı önem taşımaktadır. Anaplastik özellikler yokluğunda şu üç özellikten bir tanesinin varlığında tanı PDTK yönünde olmalıdır: ≥3 mitoz/2 mm², nekroz ve kıvrımlı nükleus. Diğer bir ayırıcı tanı da DSÖ'nün 2022 kılavuzunda ilk olarak yer alan YDDTK'lerdir. YDDTK'lerde patern, papiller, foliküler ya da solid olabilmektedir. Foliküler patern varlığında FTK ile ayırıcı tanıya girmekte ve anaplastik özellikler yokluğunda ≥5 mitoz/2 mm² ve nekroz kriterlerinin en az bir tanesinin bulunması durumunda tanı YDDTK olmaktadır (19).

Tüm FTK'ler tiroglobulin ve normal tiroid parankimi ile benzer sitokeratin profili göstermektedir. Bazı yazarlar, HBME1'in foliküler karsinomların %90-100'ünde pozitif olduğunu ve adenomlarda olmadığını belirtmiştir; ancak bir grup araştırmacı da adenomatoid nodüllerde ve foliküler adenomlarda da HBME1 pozitifliği bildirmişlerdir (48). FTK tanısında immünohistokimyasal bulgular tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar HBME 1, Galektin 3 ve CK19 'un birlikte kullanımının FTK tanısında faydalı olduğunu düşünmekteyken, bazı araştırmacılara göre de immünohistokimyasal bulguların tanıya katkısı olmamaktadır (9).

Moleküler olarak FTK'ler diğer enkapsüle foliküler paternli tümörler gibi primer olarak ***RAS*** gen ailesinin üyeleri olan *NRAS, HRAS ve KRAS*'ın somatik mutasyonlarını taşımaktadır (19). *RAS* mutasyonları FTK'lerin %30-50'sinde tespit edilmiştir (9,126). Bunların içinde, *NRAS* mutasyonları en yaygın görülenidir, genellikle tekrarlayan kodon 61 mutasyonları ve daha az sıklıkta kodon 12/13 değişiklikleri şeklinde saptanmıştır. Daha sonra MAPK yolağı aktive olmaktadır; ancak *RAS*'ın MAPK yolağına etkisi *BRAF* kadar güçlü değildir; çünkü ERK, RAF proteinlerini negatif "feed-back" yöntemiyle inhibe edip *RAS* mutasyonunun etkisini azaltmaktadır. Bu durum *RAS* mutasyonlu tiroid tümörlerinin *BRAF* mutasyonlu olanlara göre daha iyi prognozlu olmasını açıklamaktadır (19,127). FTK olgularının

%10-40'ında *PAX8::PPARG* yeniden düzenlemeleri tespit edilmiştir. Bu genetik anormallik foliküler tiroid adenomlarında bildirilmekte, bu nedenle preoperatif düzeyde tanısal özelliklere sahip görülmemektedir (128). Ayrıca FTK'lerde *PTEN* mutasyonları, aktive *PIK3CA* mutasyonları ve *PIK3CA* kopya sayısı kazanımı gibi AKT sinyal yoluna bağlı genlerde değişiklikler de gösterilmiştir (129,130). Bunların yanısıra FTK'lerin bir alt kümesi miRNA genleri *DICER1* ve *DGCR8*'de mutasyonlar taşımaktadır ve bu mutasyonların, çeşitli hedef genlerinde yanlış düzenlemeye neden olarak miRNA'ların olgunlaşmasını bozduğu düşünülmektedir (19). Ayrıca FTK'lerin %20 civarında agresif klinik davranış, tanı anında ileri evre, sık rekürrens ve tümöre bağlı mortalite ile ilişkili olan *TERT* promoter mutasyonları saptanmıştır (131,132).

FTK'nin prognozunda hastanın yaşı, tümörün boyutu ve evresi, tümörün cerrahi olarak tam rezeke edilmesi ve postoperatif radyoaktif iyot tedavisine cevap gibi faktörler etkilidir. Ayrıca minimal invaziv tümörler, geniş invaziv tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir ve vasküler invazyonun prognozda önemli olduğu kabul görmektedir (122). Bazı araştırmacılar vasküler invazyonun derecesinin de prognozla ilişkili olduğunu ve 4 üzeri damar invazyonu saptanan tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğunu düşünse de; Mete ve ark. yaptıkları çalışmada gerçek bir vasküler invazyonun sayısı 4'ün altında olsa dahi kötü prognozlu olduğunu ve uzak metastazla klinik olarak bulgu verdiğini tespit etmişlerdir (9,119,124,125). FTK'yi histopatolojik olarak incelediğimizde onkositik özellikte olanlar ya da solid, trabeküler veya insüler bir büyüme paternine sahip olanların radyoaktif iyot tedavisine daha az yanıt verdiği ve daha kötü bir prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (122). Ayrıca moleküler olarak TERT promoter mutasyonu da kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (131,132).

FTK'lerde hematojen yayılım lenfatik yayılıma göre çok daha fazladır. En sık metastaz kemik, akciğer, karaciğer ve beyne olmaktadır. Hatta bazı vakalar tanı anında metastaz ile başvurmaktadır (115,119,123).

FTK'un "clear"(şeffaf) hücreli, onkositik, taşlı yüzük hücreli, glomerüloid ve iğsi hücreli subtipleri bulunmaktadır (9).

Şeffaf hücreli FTK alt tipi oldukça nadir görülmektedir ve insidansı %0.14-%3 arasındadır. Şeffaf hücreli subtipte tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası şeffaf hücrelerden oluşmaktadır ve tümör hücreleri genellikle uniform, yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollüdür. Şeffaf hücreli PTK'den farklı olarak şeffaf hücreli FTK subtipi,

PTK'nin klasik nükleer özelliklerini taşımamaktadır. Sitoplazmadaki şeffaflanmadan glikojen, lipid, tiroglobülin, müsin birikimi ile mitokondri ve golgi kompleksinin dilatasyonu ve hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Ayırıcı tanıda bulunan medüller karsinom, metastatik şeffaf hücreli RCC ve paratiroid tümörleriyle ayrımında immünohistokimyasal çalışma faydalıdır (9,133–135).

Taşlı yüzük hücreli alt tipinde intrasellüler müsin vakuolleri, mikroskistik gelişim paterni, stromada ekstrasellüler müsin ile dolu boşluklar, intrasitoplazmik tiroglobülin birikimi bulunmaktadır ve tanı koymadan önce diğer organların müsinöz adenokarsinom metastazı dışlanmalıdır (9,136).

Glomerüloid alt tip FTK nadir görülen, genellikle geniş invaziv veya anjioinvaziv olan, renal glomerülü taklit eden mimari ve kompleks intraglandüler psödokribrifom yapı bulunduran bir tümör paternini ifade etmektedir. Histopatolojik olarak bu tümör, kribriform-morular tiroid karsinomunu, kolumnar hücreli PTK'yi, PDTK'yi ve Willms tümörünü taklit etmektedir ve ayırıcı tanıda bu tümörler akılda tutulmalıdır (137).

Son olarak **iğsi hücreli FTK** alt tipi nadir görülen, immünohistokimyasal olarak sitokeratin ve TTF1 ile pozitif iğsi hücreler ve kesişen fasiküller içeren bir tümördür. Tümör hücreleri sınırları belirsiz eozinofilik sitoplazmalı ve uzamış nükleusludur. Ayırıcı tanıda iğsi hücreli mezenkimal tümörler, PTK'nun iğsi hücreli subtipi, ince iğne aspirasyonundan sonra gelişen tümör benzeri nodüller, anaplastik karsinom vb. iğsi tümör komponenti içeren tümörler bulunmaktadır. Bu tümörler ile ayrımında immünohistokimyasal belirteçler, PTK çekirdek özelliklerinin bulunup bulunmadığı önem taşımaktadır. Anaplastik tiroid karsinomundan atipi, mitotik aktivite artışı ve nekrozun olmayışı ile ayrılmaktadır (138).

2.2.2.3.2. İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom

Tiroid karsinomları sınıflandırması daha önceleri mimariye dayanırken, DSÖ'nün son baskısında tümör hücrelerinin kökeni ve tümörün moleküler gelişim mekanizması sınıflandırmada etkili olmuştur ve bu durum foliküler varyant PTK gibi bazı tümörler için sınıflandırmayı daha kafa karıştırıcı hale getirmiştir. Moleküler çalışmalarda diferansiye tiroid karsinomlarında iki temel mutasyon sınıfı

gösterilmektedir. Buna göre diferansiye tiroid karsinomları, *RAS* benzeri tümörler ve *BRAF* benzeri tümörler olarak iki temel gruba ayrılmaktadır. *RAS* benzeri tümörler ekspansil büyüme paterni, ağırlıklı foliküler gelişim ve daha az nükleer atipiyle karakterizeyken, *BRAF* benzeri tümörler infiltratif büyüme paterni, ağırlıklı papiller gelişim ve belirgin nükleer atipiyle karakterizedir. Hem *RAS* benzeri tiroid tümörleri, hem de *BRAF* benzeri tiroid tümörleri ek genetik değişiklikler kazanabilmekte ve sonuç olarak yüksek dereceli kanserlere ilerleyebilmektedir (19–21,37).

FVPTK tanımlaması ilk kez 1970'li yılların ortasında kullanılmıştır ve klasik PTK nükleer özelliklerini taşıyan; ancak papiller gelişim paterni yerine folliküler gelişim paterni içeren tümörleri kapsamaktadır (78). Son yıllarda sıklığı oldukça artmaktadır ve bazı hasta serilerinde PTK'ların yarısını dahi oluşturabildiği saptanmıştır (139). İEFVPTK'ler çoğu tiroid tümöründe olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmektedir (K/E:3-4/1) ve 4-5. dekatlar en sık görüldüğü yaş aralığıdır (84,140).

FVPTK'ler daha önce infiltratif ve enkapsüle olmak üzere iki alt tipi bulunan heterojen bir grup şeklinde kabul edilmiştir (141). İnfiltratif FVPTK'ler, çevre tiroid dokusuna ve/veya damarlara invazyon gösteren, florid nükleer atipiye sahip *BRAF* benzeri tümörlerdir. Bu tanısal kategori bazı uzmanlar tarafından, bu tümörlerin ağırlıklı olarak foliküler büyüme gösteren, infiltratif klasik PTK'leri temsil ettiğine inandıkları için tartışmalı bir konudur. İnfiltratif FVPTK papilla dışında; florid nükleer atipi, psammom cismi, fibröz stroma, lenfatik ve perinöral invazyon gibi klasik PTK'nin tüm özelliklerini taşıyan, *BRAF* benzeri infiltratif bir malignitedir ve PTK ailesinin bir üyesidir. Enkapsüle FVPTK ise ekspansil büyüme paterni, kapsüllü ya da iyi sınırlı oluşu, kapsül invazyonu, çevre tiroid parankimine invazyon ve ağırlıklı olarak lenfatik yerine kan damarı invazyonu yapması nedeniyle FTK'lere PTK'den daha yakındır ve *RAS* benzeri bir tümördür (19,20).

Enkapsüle FVPTK tiroid patolojisinde her zaman tartışmalı ve zorlayıcı bir konu olmuştur ve muhtemelen olmaya da devam edecektir. Daha önce NİFTP başlığında anlatıldığı üzere, enkapsüle FVPTK'lerin invaziv özellikte olmayan alt grubu Nikiforov ve arkadaşlarının 2016 yılındaki aşırı tedavinin hasta üzerindeki fiziksel ve psikolojik etkilerini önlemek ve tedavi maliyetlerini azaltmak adına yaptıkları uluslararası konsensusta "NİFTP" olarak değiştirilmiştir. Bu çalışmadaki analizlere göre invaziv olmayan yeni adıyla NİFTP grubunun takiplerinde rekürrens,

uzak metastaz veya lenf nodu metastazı saptanmazken; İEFVPTK grubunun takiplerinde ise rekürrens ve/veya metastaza rastlanmıştır. NİFTP ile İEFVPTK arasında FA ve FTK arasındakine benzer bir ilişki bulunmaktadır ve NİFTP'nin muhtemelen İEFVPTK'nin "iyi huylu" karşılığı veya öncülü olduğu düşünülmektedir (78).

İEFVPTK'ler diğer *RAS* mutasyonu görülen folliküler paternli tümörler gibi kapsüler invazyon ve lenfatik invazyondan ziyade vasküler invazyon göstermektedir ve tıpkı FTK gibi İEFVPTK'lerde de invazyonun derecesi ile hasta prognozu arasında ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle 2022 DSÖ sınıflandırması İEFVPTK'leri FTK'lerdeki gibi minimal invaziv, kapsüllü anjiyoinvaziv veya geniş invaziv olarak alt gruplara ayırmıştır (19,20,125). FTK'lerde 40 aylık hastalıksız sağkalım oranları minimal invaziv tümörler için %97, anjiyo-invazif tümörler için %81 ve geniş invaziv tümörler için ise %45 olarak bildirilmiştir (142). Benzer klinik davranış İEFVPTK'lerde de görülmektedir (125).

İEFVPTK tanımından da anlaşılacağı üzere, FTK'den klasik PTK nükleer özelliklerinin bulunmasıyla ayrılmaktadır; ancak PTK çekirdek özelliklerinin değerlendirilmesinde patologlar arasında subjektivite olduğu da unutulmamalıdır. Bununla birlikte FTK'lerin çoğunluğunda nükleer membranın konvolüsyonuna bağlı olarak nükleer atipi bulunduğundan ayrım her zaman kolay olmamaktadır (19,143,144).

FVPTK'nin, FA ve FTK'den ayırt edilmesi papiller karsinomun nükleer özelliklerinin iyi gelişmediği durumlarda veya sadece fokal olarak PTK nükleer özellikleri mevcut ise oldukça zor olmaktadır. Elsheikh ve arkadaşlarının, FVPTK şüphesinin değerlendirildiği 15 vakayı içeren, 6 tiroid uzmanı arasında gözlemci uyumunu değerlendirdikleri çalışmada, FVPTK tanısı konusunda uzmanların yalnızca 2 vakada (%13) birleştiği ve 6 vakada (%40) uzlaştığı görülmüştür. Gözlemciler arasında uyum %17 ila %100 arasında değişmiştir. FVPTK tanısında değişkenlik önemli ölçüde yüksektir ve uzmanlar arasında FVPTK tanısında kullanılan kriterlerde anlaşmazlık olabilmektedir. Ayrıca FVPTK vakalarının benign neoplastik veya neoplastik olmayan lezyonlar olarak yanlış tanı alması veya benign bir enkapsüle folliküler bir lezyonun FVPTK olarak aşırı tanı alması konusunda artan endişeler bulunmaktadır. İlk senaryodaki durumu yansıtan, FA veya folliküler nodüler hastalık

olarak değerlendirilen; ancak daha sonra akciğer ve kemik metastazları saptanan nadir FVPTK olgularının literatürde rapor edilmesi yasal endişeleri de artırmaktadır (139,144). Sonuç olarak FVPTK tanısında en kabul edilen histopatolojik özellikler, nükleer berraklaşma, nükleer groove, nükleer üst üste binme ve kalabalıklaşma, nükleer membran düzensizliği ve nükleer büyümedir (78).

İEFVPTK'ler ultrasonografik incelemede enkapsüle ve düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, solid, çoğunlukla hipoekoik veya izoekoik görünüm sergilemekte ve rim şeklinde kalsifikasyon içerebilmektedir (84).

Daha önce de NİFTP konu başlığında belirtildiği üzere, kapsüler ve vasküler invazyon varlığıyla İEFVPTK tanısı konulduğundan, sitolojik incelemede NİFTP ile İEFVPTK'nin bulgularının benzer olduğunu ifade etmek hatalı olmaz. İİAB preperatlarında papiller yapıların bulunmaması, bol miktarda mikrofollikül paterni, kolloidin azlığı, genişlemiş oval şekilli nükleus, nükleer yarıklanma ve berraklaşma, nükleer kalabalıklaşmalar İEFVPTK olgularında saptanan özelliklerdir (82,85). Hahn ve arkadaşlarına göre İİAB incelemede İEFVPTK vakaları Bethesda evrelemesinde %43.3'ü oranında AUS/FLUS, %16.7 oranında malignite şüphesi, %13.3 oranında malign, %10 oranında folliküler neoplazi/neoplazi şüphesi ve %10 oranında benign tanısı almaktadır (84).

Histopatolojik incelemede İEFVPTK fibröz bir kapsül içermekte ve mikrofolliküler, normofolliküler veya makrofolliküler olmak üzere folliküler gelişim paterni göstermektedir. Klasik papiller karsinom nükleer özelliklerine sahiptir. Tümör kendi kapsülüne veya kapsül dışı tiroid parankimine infiltredir ya da lenfovasküler invazyon içermektedir (80 ,132,137).

Foliküler varyant tümör tanısında klasik H&E boyalı inceleme immünohistokimyasal incelemeye göre daha değerlidir; immünohistokimya bazen faydalı olabilir. HBME-1, galectin-3 ve CK19 olmak üzere üç belirteç de foliküler paternli bir tümörde pozitif ise, İEFVPTK veya NİFTP tanısını doğrulayabilir (93,146,147).

Moleküler olarak İEFVPTK'de diğer folliküler paternli tümörler gibi *RAS* mutasyonu yürütücü mutasyondur ve bu durum onun PTK alt tiplerinden ayrılmasına sebep olmuştur (19–21). Ayrıca *PAX8::PPAR γ* füzyonu da folliküler paternli bu tümörlerde saptanan mutasyonlardandır (140).

İEFVPTK rekürrens ya da metastaz geliştirebilse de genellikle iyi prognozludur ve tümör boyutu ve evresine bağlı olarak subtotal ya da total tiroidektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonu ve radyoaktif iyot tedavisi gerekebilir (78,148).

2.2.2.3.3. Papiller tiroid karsinomu

Papiller tiroid karsinomları tiroid karsinomlarının yaklaşık %80-85'ini oluşturmaktadır ve yeterli iyot bulunan ülkelerde en yaygın görülen tiroid tümörüdür. Daha önce de bahsedildiği gibi erken teşhis ve aşırı tanının etkisiyle insidansında artış bulunmaktadır (18). PTK her yaşta ortaya çıkabilse de, genellikle yaşamın 3-5.dekatlarında en sık saptanmaktadır ve ortalama görülme yaşı 40'tır. Literatürde konjenital PTK olgularının varlığı da bildirilmiştir. PTK kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülmektedir. Oldukça yavaş seyirli ve iyi prognozlu olan bu tümörde 25 yıllık sağ kalım oranları %95'in üzerindedir (18,149).

PTK'nın kesin kanıtlanmış bir etyolojisi olmasa da, ilişkilendirilen en önemli etken iyonize radyasyon maruziyetidir. Özellikle çocukluk çağında herhangi bir benign ya da malign bir sebep nedeniyle baş-boyun bölgesine düşük dozda radyasyon tedavisi alan olgularda görülme sıklığında artış dikkati çekmiştir. Radyasyon maruziyetinin tiroid kanserinin artmış bir insidansına yol açtığı II. Dünya Savaşı sırasında Hiroşima ve Nagazaki'ye atom bombasıyla yapılan saldırılardan sonra ve daha yakın zamanda, Çernobil kazasından sonra radyasyona maruz kalan çocuklar arasında tiroid kanserinin keskin bir şekilde arttığı gösterilerek belgelenmiştir. Ayrıca herhangi bir malignite sebebiyle baş-boyun bölgesine radyoterapi alan olgularda PTK sekonder malignite olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyasyon maruziyeti PTK insidansında artışa sebep olsa da , hastalığın biyolojik davranışı radyasyona maruz kalan ve maruziyet olmayan PTK olgularında benzer saptanmıştır ve radyasyonun tümör agresifliğini belirlemede rol oynamadığı görülmektedir. Diyetteki iyot konsantrasyonları, reprodüktif faktörler, obezite, diyabet, sigara ve alkol kullanımı ve ailesel yatkınlık suçlanan diğer risk faktörleridir; ancak bu faktörlerle ilişkisi net değildir (9,149–154).

PTK olguları genellikle ağrısız, asemptomatik kitle nedeniyle başvurmaktadır; ya da herhangi bir sebeple boyun bölgesine yapılan radyolojik görüntüleme sonrasında tümör insidental olarak tespit edilmektedir. Semptomlar genellikle primer tümörün komşu anatomik bir yapıya invazyonu veya lateral boyun lenf nodlarına metastazı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Olgular boyunda kitle etkisi nedeniyle, baskı veya boğulma hissi ve nadiren laringeal sinire invazyon nedeniyle ses kısıklığıyla da başvurabilmektedir. Bazı olgularda ise trakeaya doğru büyüyen tümör nedeniyle hemoptizi veya hava yolu tıkanıklığı yaşanabilmektedir (154,155).

PTK tanısında kullanılan en önemli yöntemler ultrasonografi, tiroid sintigrafisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Ultrasonografi multinodüler bir tiroid glandı içerisinde aspirasyon için uygun nodülleri seçmede son derece değerlidir ve hatta bir nodül içinde bir bölge seçmeye yardımcıdır; ayrıca elle hissedilemeyecek kadar küçük nodülleri, çoklu nodülleri ve boyundaki lenfadenopatileri tespit etmektedir. Ultrasonografi nodül boyutları ile hastanın takibini de sağlamaktadır (18,156–158). Daha önce folliküler nodüler hastalık başlığında da anlatıldığı üzere, nodülle birlikte lenfadenopatilerin varlığı, nodülün sınırlarının infiltratif veya düzensiz olması, solid yapı, nodülün kalsifikasyon içermesi, kanlanmasının artması, çevre yapılara fikse olması ve sintigrafik incelemede hipoaktif olması malignite yönünden şüphe uyandırmaktadır (44). Diğer radyolojik yöntemler destekleyici olup, daha az kullanılsa da tanı algoritmasında tümörün boyutu ve yaygınlığını saptamak amacıyla BT ve MR gibi daha ileri radyolojik çalışmalar gerekebilir. Tümörün komşu yapılara invazyonu ve/veya lenf nodu metastazlarını göstererek T3 veya T4 tümörleri saptamada BT ve MR önem taşımaktadır; ancak bazı klinisyenler, iyot içeren kontrast boyanın kullanımı, RAİ tedavisinin uygulanmasını geciktireceğinden dolayı kontrast boya ile BT taramasının yapılmaması gerektiğine inanmaktadır. Yaşanabilecek bu gecikme hastanın tedavi yönetiminde uzun vadeli düşünüldüğünde olumsuz etkiye sebep olmayacağından dolayı; primer tümörün ayrıntılı ve doğru anatomik değerlendirmesi ve yerel yapıların invazyonunun tespiti, cerrahın tam bir operasyon yapabilmesi ve R0 rezeksiyon elde edebilmesi için önem taşımaktadır (154).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi PTK tanısında altın standart yöntemdir ve doğruluk oranı %90 civarındadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde karakteristik "gerçek" papiller yapı, tabaka benzeri mimari, berraklaşmış kromatin, nükleer

genişleme, kalabalıklaşma, "groove" ve nükleer inklüzyonların görülmesi konvansiyonel PTK olguları için oldukça tipiktir (18,159). Öte yandan NİFTP ve İEFVPTK gibi klasik PTK çekirdek yapısına sahip tümörlerin PTK'den ayrımında İİAB yetersiz kalmaktadır (78).

PTK tiroid glandının herhangi bir yerinden, ektopik tiroid dokusundan, tiroglossal kanal kistinden veya struma ovariden köken alabilmektedir. Makroskopi spesmenlerinde alt tipine göre PTK oldukça değişken bir görünüme sahiptir. Tümör düzensiz sınırlı veya çevre tiroid parankimine infiltratif olabileceği gibi enkapsüle de olabilir. Kesit yüzü genellikle gri-beyaz renkte ve sert kıvamlıdır, sıklıkla distrofik kalsifikasyon eşlik etmektedir. Bazı tümörlerde nadiren kistik gelişim de izlenmektedir ve neredeyse tamamı kistik olan tümörlerde bu durum tanı zorluğuna sebep olmaktadır. Bazı tümörlerde, özellikle küçük boyutlu ve subkapsüler olanlarda, yoğun skleroz nedeniyle lezyon makroskopik olarak skar-fibrozis odağı seklinde olabileceğinden dikkatli makroskopik inceleme oldukça önem taşımaktadır. PTK'de tümör nekrozu oldukça nadir olup; nekroz genellikle önceki iğne aspirasyonlarına sekonder olmaktadır. Tümör çapı sıklıkla 1 cm'nin altında; ortalama 2-3 cm civarındadır. Nadiren çok büyük boyutlara ulaşmaktadır (9,149,155). Tümörde multifokalite oldukça sıktır; çalışma serilerinde %20-36 oranında saptanmıştır. Multifokal olguların %50-70'inde bilateralite mevcuttur. Multifokalite tiroid içi metastazla ya da tiroid içerisinde simultane tümör odaklarının oluşmasıyla ilişkilendirilmektedir (160).

Histopatolojik olarak PTK iki temel özelliği içermektedir: gerçek papilla yapısı ve klasik PTK çekirdek özellikleri. PTK'deki papillalar fibrovasküler bir kora sahiptir, tek ya da çok tabakalı epitel hücreleriyle döşelidir. Papillalar kompleks veya dalllanan bir patern oluşturmaktadır. Çekirdek özelliklerine baktığımızda ise, nukleus/sitoplazma oranı artmış, genişlemiş oval bir nukleus, soluk kromatin, kromatin marjinasyonu ve kondensasyonu ve berraklaşması ("Orphan Annie" nukleus), nükleer kalabalıklaşma ve üst üste binme, "groove" ve psödointranükleer inklüzyon gibi özellikler görülmektedir. Her ne kadar papilla yapısı temel özellik olsa da, çoğu vakada foliküler ve papiller paternler bir arada görülmektedir. Ayrıca solid, trabeküler ve kistik paternler de izlenebilmektedir. Solid ya da trabeküler paternler genellikle odaksal bir değişiklik olarak ortaya çıkar; ancak bazen tüm tümörü

oluşturabilir. Bu durum tümörün diferansiye olmadığı veya kötü diferansiye olduğu kanıtı olarak değerlendirilmemelidir; çünkü PTK'nin tipik nükleer özellikleri hala devam etmektedir. PTK'de foliküller uzamış ya da bükülmüş görünümdedir. Olguların yaklaşık %50 kadarında, özellikle papiller patern baskın olan tümörlerde, stroma içinde veya lenfatik kanallarda kalsiyum depositleri(psammom body veya konsantrik lamine kalsifikasyon) bulunmaktadır. Fibrozis, dev hücreler ve vakaların %20-40'ında skuamöz metaplazi de sıklıkla eşlik edebilen diğer bulgulardır. Fibrozis nadiren neoplastik bileşeni gizleyecek kadar belirgin olmaktadır. Enkapsüle olan tümörlerde kapsüler invazyon görülebilmektedir. PTK daha sıklıkla lenfatik invazyon yapmaktadır; ancak nadiren vasküler invazyon da görülebilmektedir (9,155,161). Daha önce NİFTP konu başlığı içerisinde ayrıntılı anlatıldığı üzere, PTK nükleer özellikleri 1.nükleer boyut ve şekil, 2. nükleer membran düzensizlikleri ve 3.kromatin karakteristiklerine göre skor 0-3 şeklinde skorlanmaktadır (bknz. Tablo-6).

Histopatolojik özekllikleri daha ayrıntılı incelediğimizde PTK'de çekirdekler oldukça düzensiz konturlara ve belirgin longuditinal yarıklanmalara (groove) sahiptir. Sitoplazma çekirdeğe girintiler yaparak yuvarlak, keskin sınırlı, eksantrik yerleşimli, asidofilik psödoinklüzyonları oluşturmaktadır. İnklüzyonların bir kenarında kromatin yarım ay şeklinde sıkıştırılmış görünümdedir. PTK çekirdeklerinin diğer bir belirgin özelliği, nükleer zarın iç yüzünün kromatin materyalinin birikimiyle düzensiz bir şekilde kalınlaşması ve nükleoplazmanın boş bir görünüme sahip olmasıyla oluşan buzlu cam görünümüdür. Buzlu cam görünümü parafin kesitlerde belirginken, frozen kesitlerde belli-belirsiz olmakta ya da görünmemektedir. PTK'de hücrelerin sitoplazması genellikle hafif eozinofiliktir. Mitotik figürler nadir veya yoktur (9). DSÖ'nün 2022 sınıflandırmasında tiroid tümörlerinde mitoz sayımı sınıflandırmada ayrıca önem kazanmıştır (19–21).

PTK'nın histolojik olarak klasik, enkapsüle klasik, infiltratif folliküler, tall cell, columnar cell, hobnail, clear cell, spindle cell, Warthin benzeri, solid-trabeküler, diffüz sklerozan, onkositik ve fibromatozis benzeri/fasitis benzeri/desmoid alt tipleri bulunmaktadır. Daha önceki DSÖ sınıflandırmalarında bu tümör alt tiplerini belirtirken "varyant" kelimesi kullanılmakta iken; 2022 yılındaki beşinci baskıda varyant kelimesinin yerini "alt tip" kelimesi almıştır. Son sınıflandırmada olan diğer bir yenilik ise kribriform morular varyant PTK ve papiller mikrokarsinomlar artık bir

tümör alt tipi olarak kabul edilmemektedir. Subsantimetrik PTK'lerin de histolojik olarak alt tiplere ayrılması önerilmektedir; çünkü bu lezyonların küçük bir alt grubunda, büyük boyutlu karşılıklarına benzer şekilde agresif bir klinik seyir izlenebilmektedir. Bu nedenle 1.0 cm'den küçük veya eşit ölçülen PTK'leri sadece "papiller tiroid mikrokarsinomu" olarak adlandırmak artık önerilmemektedir ve ek alt tip bilgisi verilmesi gerekmektedir. Kribriform morular tümör de ayrı bir başlığa taşınmıştır (20,21).

Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK, tüm PTK'lerin yaklaşık %10'unu oluşturan, PTK'nın tipik yapısal ve sitolojik özelliklerini taşıyan, total olarak fibröz bir kapsüle sahip alt tipidir. Kapsül intakt ya da fokal olarak infiltre olabilir. Mükemmel bir prognoza sahip olup; %100 'e varan survİ oranlarına sahiptir. Tümörde bölgesel lenf nodu metastazı görülebilir; vasküler metastaz oldukça nadirdir. Ayırıcı tanısında bulunan papiller hiperplazi içeren folliküler adenom ile PTK çekirdek özelliklerinin varlığı ile ayrılmaktadır (9).

İnfiltratif foliküler PTK, DSÖ'nün daha önceki dördüncü baskısında PTK'nin foliküler varyantları (alt tipleri) infiltratif, invaziv enkapsüle, makrofoliküler, yaygın veya multinodüler foliküler alt tipleri içermekteydi. Yeni sınıflandırmada mutasyon tipinin farklı olması(*RAS* mutasyonu) nedeniyle invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK, PTK alt grubu olmaktan çıkarılarak, malign folikül epiteli kaynaklı tümörler kategorisinde bir tümör tipi olarak yer almaktadır. İnfiltratif foliküler PTK'lerde florid nükleer atipi, stromal fibrozis ve psammoma cisimleri bulunmaktadır. Bu tümörler sıklıkla lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı göstermektedir; yürütücü mutasyonu *BRAF V600E* mutasyonudur. Bu özellikleriyle de İEFVPTK'den ayrılmaktadır. FVPTK'nin, papiller ailesine ait olduğu hipotezi birkaç bulguyla daha desteklenmektedir: Bu tümörlerin bazıları konvansiyonel papiller yapıya sahip tiroid tümörleriyle mutifokal olarak bulunmaktadır, tümör davranışında servikal lenf nodu tutulumunun yüksek insidansı olmasıyla konvansiyonel PTK ile uyuşmaktadır, lenfatik metastazların çoğunda papiller yapı izlenmektedir ve tümör hücreleri foliküler karsinomdan ziyade papiller karsinom ile uyumlu keratin tipleri ifade etmektedir (9,19,21).

İnfiltratif foliküler PTK tümüyle ya da tüme yakın (%90 ve üzeri) folliküler gelişim paterni göstermektedir (19). Histolojik olarak konvansiyonel PTK'nin çoğu

özelliğini taşımaktadır ve follikül lümenlerinde katı, homojen, eozinofilik kolloid içermektedir. Daha önceki DSÖ kılavuzunda foliküler varyant PTK'nin (FVPTK) nadir varyasyonları tanımlanmıştır: Neoplastik foliküllerin kistik olarak genişlediği ve nodüler hiperplaziyi taklit ettiği nadir görülen makrofoliküler varyant, neoplastik foliküllerin normal foliküllerin arasına dağıldığı varyant (sprinkling sign), gözle görülür nodül oluşumu olmadan tüm tiroid bezinin yaygın tümör tutulumunun olduğu diffüz veya multinodüler foliküler varyant (9). 2022 DSÖ sınıflandırmasında bu nadir varyantlardan bahsedilmemektedir (21) .

Tall cell (uzun hücreli) alt tip PTK, tüm PTK'lerin yaklaşık %12'sini oluşturan agresif bir PTK alt tipidir. Tall cell PTK, DSÖ tarafından epitel hücrelerinin en az %30'unda, tümör hücresinin uzunluğunun genişliğinin en az üç katı kadar olduğu ve yoğun eozinofilik (onkositik benzeri) sitoplazmaya sahip olan, tipik PTK nükleer özelliklerinin bulunduğu PTK alt tipi olarak tanımlanmıştır. Daha önceleri sitoplazmadaki uzunluk kriteri 2-3 kat şeklinde iken; son baskıda 3 kat olarak kabul edilmiştir (19,162,163). Tall cell PTK'de tipik nükleer özellikler mevcuttur ve nükleer psödoinklüzyonlar genellikle kolaylıkla görülmektedir. Uzun hücre alanları sıklıkla diğer konvansiyonel papiller karsinomlarda da bulunmaktadır; bu alt tipte uzun hücreler tümör hücrelerinin en az %30'unu oluşturmalıdır (19,164,165).

Tall cell PTK'nin genellikle yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir ve tanı yaşı en önemli prognostik faktörlerden biri olarak belirlenmiştir. 55 yaşın altındaki hastaların prognozunun, 55 yaş ve üstü hastaların prognozundan daha iyi olduğu ve 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranlarının %99'dan fazla olduğu gösterilmiştir (163,166–168). PTK'nin bu alt tipinde ekstratiroidal yayılım ve metastatik hastalık konvansiyonel PTK'lere oranla daha sıktır (169). Büyük çoğunluğunda *BRAF* mutasyonları ve bir kısmında ise *TERT* promotor mutasyonları tespit edilmiştir (170–172).

Kolumnar Hücreli PTK, oldukça nadir görülen bir PTK alt tipidir. Belirgin psödostratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Uzun hücreli PTK alt tipinden klasik PTK nükleer özelliklerinin bulunmayışıyla ayrılmaktadır. Mikroskopik incelemede konvansiyonel PTK'nin herhangi bir gelişim paterninde, ince sıkı paketlenmiş papillalar ya da gland benzeri boşluklar oluşturan psödostratifiye epitel hücreleri, hiperkromatik elonge nukleus, ince granüler ya da kaba granüler

kromatin, subnükleer vakuolizasyon izlenen hipersellüler tümörlerdir. Histolojik olarak endometrioid veya intestinal adenokarsinomu anımsatan berrak ya da amfofilik sitoplazma içerebilmektedir. Berrak nukleus bulunmamaktadır. Nükleer yarıklanmalar nadiren görülse de belirgin değildir. Küçük bir nükleol içermekle birlikte nükleer inklüzyonlar bulunmamaktadır. Kolumnar hücreli PTK immünohistokimyasal olarak intestinal diferansiyasyon göstergesi olan CDX2 ile reaktivite göstermektedir. İntestinal adenokarsinom ile ayrımında TTF-1 pozitifliği önemlidir. Bu alt tipin prognozu hücre tipinden bağımsız olarak enkapsüle ya da infiltratif olmasına bağlı olup; sınırlı tümörler genellikle yavaş seyirli bir biyolojik davranışa sahip iken, geniş ekstratirodal yayılımı olanlar daha kötü prognoza sahiptir. Tedavi histolojik alt tipe göre değil, evreye göre planlanmalıdır (9,173–176).

Hobnail PTK, nadir görülen, oldukça agresif seyirli ve kötü prognozlu bir PTK alt tipidir. 2010 yılında Mayo Kliniği'nde sekiz olgu serisinde tanımlanan yeni sayılabilecek bir antitedir. Tanımlanan orijinal tanı kriterlerine göre histolojik olarak hobnail özelliklerin en az tümörün %30'unu oluşturduğu, papiller ya da mikropapiller patern, eozinofilik bir sitoplazma, apikale yerlemiş genişlemiş nukleus ("hobnail" görünüm), belirgin nükleer pleomorfizm, artmış nukleus/sitoplazma oranı, hücresel polarite ve kohezyon kaybı, sabun köpüğü tarzında çok sayıda yaygın nükleer psödoinklüzyonlar, belirgin nükleol varlığı ve tipik ya da atipik mitotik figürler ve bunlara ek olarak solid alt tipin olmaması; uzun hücreli, kolumnar hücreli ve diffüz sklerozan alt tipin tümörün %10'undan az olmasıyla karakterize bir tümördür (177,178). Psammom cisimcikleri yaygın olmamakla birlikte görülebilmektedir. Nekroz, anjiyolenfatik invazyon, ekstratiroidal yayılım, rekürrens, lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı olgular radyoaktif iyot tedavisine direnç göstermektedir ve mortalite oranları konvansiyonel PTK'lere göre oldukça yüksektir (9,179). İmmünohistokimyasal olarak hobnail PTK'de çoğu yüksek dereceli tümörde olduğu gibi p53 pozitifliği; diğer PTK'lere benzer şekilde TTF-1 ve sitokeratin pozitifliği izlenmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi ortalama %8 civarıdır, diğer malign endokrin neoplazilere göre yüksektir (180). Moleküler olarak hobnail PTK'lerin çoğunda yürütücü mutasyon *BRAF V600E* mutasyonlarıdır. Bunu *RET/PTC1* rearrajmanları ve *p53* mutasyonları izlemektedir (177,180,181).

Patologlar için dikkat edilmesi gereken bir nokta, hobnail PTK'yi taklit eden "hobnail benzeri morfoloji" klasik PTK'lerin %30'dan fazlasında bulunmaktadır. Enkapsüle ya da iyi sınırlı PTK'ler genellikle kistik değişiklikler göstermektedir. Ödemli, hyalinize olmuş papillalar ve dejeneratif atipi içeren hobnail benzeri hücrelerden oluşmaktadır. Hobnail benzeri morfolojiye sahip PTK'li hastalar, daha genç ve agresif klinikopatolojik özelliklerin olmadığı, daha iyi bir prognoza sahip tümörlerdir. Agresif klinik ve patolojik özelliklerin (yüksek mitotik sayım, belirgin ekstratiroidal yayılma vb.) olmadığı durumlarda, hobnail PTK tanısı konulmadan önce düşük riskli PTK dışlanmalıdır (21).

Diffüz sklerozan alt tip PTK, nadir görülen ve agresif bir PTK alt tipidir. PTK vakalarının %6'sından daha azını oluşturmaktadır (159,182). Kadınlarda ve genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü dekatlarında daha sık ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak olgular, sıklıkla tiroid bezinin yaygın büyümesi ile başvurmaktadır. Bu alt tipte, tiroid bezi yaygın olarak etkilenmektedir; tümör genellikle her iki lobu ya da bir lobun tamamını yaygın olarak tutmaktadır. Histolojik olarak tümör diffüz, belirgin stromal fibrozis(skleroz), saçılmış tarzda mikroskopik solid tümör adaları, yaygın skuamöz metaplazi, skuamöz morül formasyonları, kalsifikasyonlar ve bol miktarda psammom cisimleri, zeminde kronik lenfositik tiroidit bulguları, intratiroidal ve ekstratiroidal lenfovasküler tümör odakları ile karakterizedir (182–185). İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri TG, TTF-1 ve sitokeratinler (CK19) ile değişken derecede reaktiftir. Serumda ATG (antitiroglobülin) ve AMA (antimikrozomal antikor) yüksekliği nedeniyle Hashimato tiroiditini, sert ve odunsu yapısı nedeniyle Riedel tiroiditini taklit etmektedir. Difüz sklerozan alt tip PTK, konvansiyonel PTK'lere kıyasla daha yüksek oranda ekstratiroidal yayılım, servikal lenf nodu metastazı (tek taraflı ve çift taraflı), uzak metastaz (vakaların %10-15'inde, genellikle akciğere) ve kısa hastalıksız sağkalım süresi ile ilişkili görülmüştür; ancak diffüz sklerozan PTK' nin prognozu konusunda hala tartışmalar devam etmektedir. Son yıllarda, bu alt tip ile klasik ve yüksek riskli PTK alt tiplerini karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır; yeni meta-analizler bile bu nadir alt tipin prognostik önemi konusunda anlaşmazlık içindedir (9,182,186–189). Moleküler olarak diffüz sklerozan PTK'de *RET/PTC* yeniden düzenlemesi sık olarak bulunurken, *BRAF* mutasyonu nadir saptanmaktadır (9).

Solid-trabeküler alt tip PTK, oldukça nadir görülen bir PTK alt tipi olup; tüm PTK alt tiplerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır. Solid trabeküler PTK klasik PTK çekirdek özelliklerinin korunduğu, tümör hücrelerinin solid, trabeküler veya insular gelişim paterninde, hipersellüler adalar oluşturduğu bir tümördür (190). PTK'de solid ve/veya trabeküler büyüme odaklarının bulunması alışılmadık bir durum değildir ve çoğu PTK olgusunda farklı oranlarda solid ve/veya trabeküler gelişim paterni saptanmaktadır (9). Daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından solid/trabeküler komponentin tümördeki oranı açısından %50-%70 gibi çeşitli kesinti değerleri belirlenmiştir; ancak DSÖ'nün son klavuzlarında belirli bir oran belirtilmeksizin, tümörün tam ya da tama yakının solid, trabeküler veya insular gelişim paterninde olması gerektiği ifade edilmektedir (190,191). Tümör ilk tanımlandığı yıllarda, Çernobil sonrasında radyasyon maruziyeti bulunan çocuklarda ya da genç erişkinlerde izlenmiş ve radyasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu olgularda *RET/PTC3* füzyonu tespit edilmiştir. Daha sonra yetişkin yaşlarda sporadik vakalar da saptanmıştır. Sporadik vakaların görülme yaşı ve kadın/erkek sıklık oranları konvansiyonel PTK ile benzer görülmüştür (190,192,193). Solid trabeküler PTK, yaygın anjiyoinvazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz (özellikle akciğer) gibi kötü prognostik özellikler sergileyebilmektedir ve yetişkinlerde biraz daha yüksek bir mortalite oranı (yaklaşık %10) ile ilişkilendirilmektedir; ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayırıcı tanısında özellikle solid, trabeküler ve insular gelişim paterni bulunan az diferansiye tiroid karsinomu bulunmaktadır. Bu tümörden klasik PTK nükleer çekirdeklerin bulunması; mitoz ve nekrozun olmamasıyla ayrılmaktadır (9,194).

Şeffaf hücreli PTK, tüm PTK türleri içerisinde ortalama %0.5 oranında görülen oldukça nadir bir tümördür. Bu tümör hakkındaki bilgiler tümörün nadirliği nedeniyle oldukça kısıtlıdır (195). Tipik PTK çekirdeklerine sahip hücrelerden ve şeffaf sitoplazmadan oluşmaktadır. Mimarisi genellikle papiller olsa da, bazen foliküler veya insülar organizasyon da göstermektedir. Onkositik alt tiple kombine şekilde izlenebilir (9,196). Fazla miktarda glikojenin sitoplazmada bulunması, mukus ve lipidler nedeniyle hücrelerin şeffaf bir görünümü vardır (197). Sitoplazmik glikojen birikimini yansıtan PAS pozitif ve diastaz duyarlıdır (196). Ayırıcı tanısında şeffaf hücreli medüller karsinom, paratiroid tümörleri ve diğer organların şeffaf hücreli

tümörleri (özellikle RCC) bulunmaktadır (198).

Onkositik alt tip PTK, tümörün %75'inden fazlasının onkositik değişiklik içerdiği ve PTK'nin nükleer özelliklerine sahip PTK alt tipi olarak tanımlanmaktadır. Onkositik alt tip PTK, tüm papiller karsinomların %1-11'ini oluşturmaktadır; saf onkositik formu oldukça nadirdir. Onkositik alt tip papiller karsinomlar, tıpkı onkositik diğer neoplaziler gibi makroskopi materyallerinde kestane rengi görünüme sahip olup; nadiren gri-beyaz renkli görünüm sergilemektedir. Onkositik metaplazi tiroidin benign, malign tümörleri ve non-neoplastik hastalıklarında da görülebildiğinden dolayı, bu alt tipte tipik PTK nükleer özelliklerinin varlığı ve sitoplazmada onkositik özellikler taşıması önem taşımaktadır. Onkositik alt tipin tanısı, lezyonların nükleer özelliklerine dayanmaktadır ve konvansiyonel tip papiller karsinomla birebir aynıdır. Tümör gelişim paterni papiller, folliküler (makrofollikül veya mikrofollikül) veya solid olabilir. Kronik lenfositik tiroidit, bu varyantın yaklaşık yarısında arka planda bulunmaktadır ve patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. *BRAF* mutasyonu, *RET/PTC* yeniden düzenlemeleri ve onkositik morfoloji ile ilişkili mitokondriyal DNA mutasyonları yaygındır. Genellikle prognostik bir önemi olmadığı düşünülen bu alt tip bazı araştırmalarda daha agresif bir davranış gösterebileceği şeklinde de ifade edilmiştir (9,196,199–201).

İğsi hücreli PTK, literatürde şimdiye kadar izole vakalar olarak bildirilen, PTK'nin nadir ve iyi tanımlanmamış bir alt tipidir. Literatürde şu ana kadar bildirilen iğsi hücreli PTK vaka sayısı 20'den azdır. İğsi hücreli (spindle) hücre metaplazisi veya iğsi hücre alt tipi terimi birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bu alt tipte histolojik olarak, genellikle iyi sınırlı bir nodül içerisinde, tümör kitlesinin %1'inden %100'üne kadar olabilen, şişkin veya ince uzun iğsi hücreler bulunmaktadır (202). İğsi hücre alanları mezenkimal benzeri görünüme sahip, demetler halinde düzenlenmiş hücrelerin proliferasyonundan oluşmaktadır. Ancak mezenkimal değil; epitelyal kökenlidir. İğsi hücrelerin çekirdekleri büyük, oval, hafif girintilidir ve psödoinklüzyonlar sergilemektedir. Olgularda immünohistokimyasal olarak, genellikle tümör hücrelerinin diğer bileşenleri TG ve CK19 güçlü bir şekilde pozitiftir ve iğsi hücreler de aynı antikorlara zayıf bir şekilde reaktivte göstermektedir. Her iki hücre bileşeni de TTF1 için güçlü pozitiftir. İğsi hücreli alt tipin ayırıcı tanısında daha önceki iğne aspirasyonuna ikincil gelişebilen iğsi hücre proliferasyonu ve anaplastik

karsinom bulunmaktadır. Daha önceki iğne aspirasyonuna ikincil iğsi hücre proliferasyonları hemoraji, hemosiderin içermektedir ve proliferasyon coğrafik yayılım göstermektedir. Anaplastik tiroid karsinomdan ise atipi, mitoz ve nekrozun olmayışıyla ayrılmaktadır (9,203,204).

Warthin benzeri PTK, tüm PTK'lerin yaklaşık %1.9'unu oluşturan, oldukça nadir bir PTK alt tipidir. Literatürde oldukça az vaka tanımlanmıştır. İsminden de anlaşılacağı üzere, tükürük bezinin Warthin tümörü ile benzer histolojik özellikler taşımaktadır. Belirgin lenfoplazmositer infiltrasyon içeren fibrovasküler korları olan papiller yapılara ve onkositik değişiklikler gösteren tümör hücrelerine sahiptir. Tümör hücrelerinde klasik PTK nükleer özellikleri bulunmaktadır. Olguların yaklaşık %80'inde, arka plan tiroid dokusunda kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) mevcuttur. Bu alt tipte konvansiyonel PTK'ler gibi yürütücü mutasyon *BRAF V600E* mutasyonudur ve *RET* mutasyonları da saptanmıştır. Klinik davranışı ve prognozunun konvansiyonel PTK'ye benzer olduğu ifade edilmektedir; ancak literatürdeki vaka sayısının azlığı ve uzun dönem takiplere ihtiyaç olduğundan dolayı prognozu ile ilgili bilgi kısıtlıdır (9,205–207).

Fibromatozis/fasiitis benzeri/desmoid tip stroma içeren PTK, oldukça nadir görülen bir PTK alt tipidir. Tümör birbirine karışmış iki bileşenden oluşmaktadır: tipik konvansiyonel PTK özelliklerini gösteren, malign özellikte küçük epitelyal bileşen ve nodüler fasiit veya fibromatozise benzeyen baskın mezenkimal bileşen. Bu nedenle tümör fibromatozis benzeri stroma içeren PTK ve nodüler fasiitis benzeri stroma içeren PTK olarak adlandırılmıştır. Literatürde şu ana kadar 30'dan az vaka bildirilmiştir ve tüm PTK'ler içerisinde görülme oranı %0.5'tir. Literatürde tanımlanan vakaların büyük çoğunluğunda, mezenkimal hücrelerin oranı %80'in üzerinde ve malign foliküler hücrelerin oranı %20'nin altındadır. Mezenkimal bileşen, tümörün neoplastik epitelyal bileşenini maskeleyebilen reaktif özellikte stroma ile karakterizedir. İmmünohistokimyasal olarak epitelyal hücreler PAX8 ve TTF-1 ile pozitif; mezenkimal hücreler ise bu belirteçler ile negatiftir. Non-neoplastik karakterdeki mezenkimal hücrelerde ise Vimentin, SMA, B-catenin gibi belirteçler pozitiftir. Tanısal papiller karsinoma alanlarını bulmak için lezyonun geniş örneklenmesi ya da seri kesitlerle incelenmesi gerekebilir. Mezenkimal hücrelerin benign morfolojisi, immünohistokimya paterni ve tipik PTK alanlarının varlığı doğru

tanıyı sağlamaktadır. Bu varyantta da *BRAF* mutasyonu görülebilmektedir. Bu alt tipin klinik özellikleri ve prognozu konvansiyonel PTK ile benzer bulunmuştur (196,208–210).

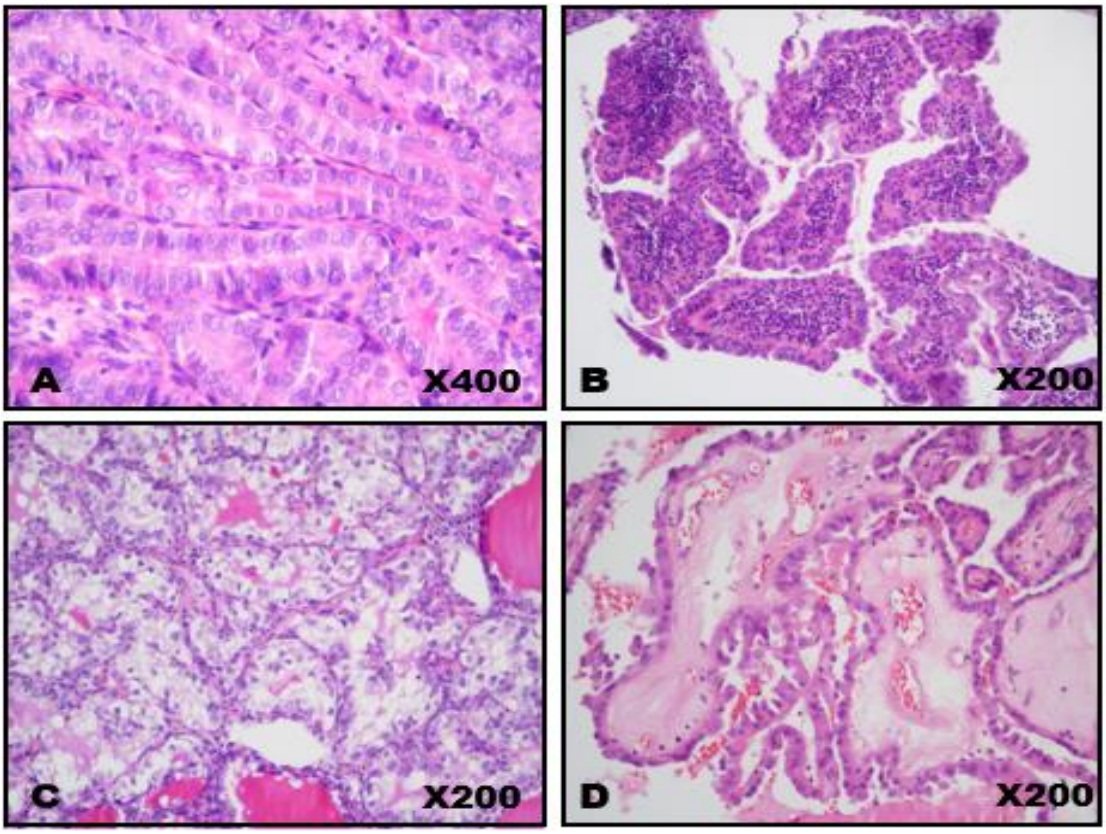
Papiller karsinom alt tipleri aşağıda detayları verilen Tablo-8'de açıklanmıştır.

Tablo-8: Papiller tiroid karsinomu alt tipleri ve temel özellikleri (19)*

PTK alt tipi	Tümör içerisindeki yüzdesi	Histopatolojik Özellikler	Moleküler Özellikler
İnfiltratif foliküler	≥ %90 folliküler patern	İnfiltratif gelişim Skleroz Multisentrik tümör odakları	BRAF V600E ve K601E, NRAS, CTNNB1mutasyonları, RET translokasyonu, NTRK and ALK füzyonları
Tall Cell PTK	≥ %30 uzun hücreler	Sıkı paketlenmiş follikül ve papillalar Tren rayı görünümü Tümör hücresinin uzunluğu genişliğinin en az üç katı Eozinofilik sitoplazma, keskin sitoplazmik sınır Kolay görülen PTK nükleer özellikleri	BRAF V600E, TERT promoter and TP53 mutations
Kolumnar Hücreli PTK	NA	Papiller ve foliküler gelişim Kolumnar hücreler, soluk eozinofilik sitoplazma, Belirgin psödostratifikasyon Subnukleer vakuoller	BRAF V600E, RAS, TERT promoter, TP53, BRAF füzyonları, aktive BRAF delesyonları, CDKN2A kaybı ya da kopya sayısı değişiklikleri
Hobnail Hücreli PTK	≥ % 30 hobnail hücreler	Kompleks papiller veya mikropapiller patern, nadiren folliküler patern Apikal yerleşimli genişlemiş nukleus	BRAF V600E, TP53, TERT promoter, PIK3CA mutsyonları , nadir RET rearrajmanları, CTNNB1, EGFR, ATK1, ATM, ARID2, NOTCH1
Solid-Trabeküler	>%50 solid-trabeküler patern	Solid, trabeküler veya yuvalar, aralarda ince fibrovasküler bantlar, nadiren skleroz odakları Tümör nekrozu ve yüksek mitotik aktivite yok	CCD6::RET ve NCOA4::RET rearrajmanları, BRAF V600E, ETV6::NTRK3 füzyonları
Diffüz Sklerozan	%100, Dominant nodül olmadan unilateral veya bilateral yaygın tutulum	Yoğun skleroz, yaygın lenfatik tutulum, sayısız psammom cismi, lenfositik tiroidit ile ilişkili Solid yuvalar, papiller yapılar, skuamöz metaplazi	RET rearrajmanları (özellikle NCOA4::RET radyasyonla indülenmiş vakalarda), BRAF V600E mutasyonları (vakaların %20'si), ALK rearrajmanları (vakaların %10'u), LOH of 3p24, 9p21, 17q21, 21q22 ve 22q13

Warthin Benzeri	NA	İyi sınırlı ya da infiltratif Zeminde lenfositik tiroidit Stromasında lenfoplazmositik infiltrasyon içeren papillalar ve onkositik sitoplazmalı hücreler	BRAF V600E mutasyonu
Onkositik	NA	İyi biçimli papilla ve onkositik hücreler	BRAF V600E mutasyonu, GRIM19 germ-line mutasyonu, RET rearrajmanı

*19 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.



Şekil 5: PTK alt tipleri A) Tall cell B) Warthin benzeri C) Clear cell D) Hobnail

PTK'lerin moleküler temelinde genel olarak **m**itojenle **a**ktive **p**rotein **k**inaz (MAPK) sinyal yolunu düzenleyen genlerdeki birkaç somatik mutasyon veya birbirini dışlayıcı füzyonlar bulunmaktadır (9,211,212). Aslında PTK, insan kanserlerinin içerisinde en düşük mutasyon yüküne sahiptir ve genomik olarak oldukça stabil bir tümördür(19). Vakaların yaklaşık %75'inde nokta mutasyonları (örneğin *BRAF V600E* ve *NRAS* mutasyonları), %15'inde gen füzyonları ve %7'sinde gen kopya sayısı değişikliklerinin tümörojenik rol oynadığı düşünülmektedir (9,213).

PTK'nin en önemli genetik değişiklikleri aşağıda özetlenmiştir:

1. *BRAF* mutasyonları: *BRAF* proto-onkogenindeki tekrarlayan p.*V600E* missense mutasyonu PTK'de en yaygın görülen sürücü mutasyondur. Klasik PTK ve agresif alt tipler olan tall cell PTK ve hobnail PTK'de daha sık izlenmektedir. Bu mutasyon MAPK sinyal yolunun ve ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) transkripsiyon programının aktivasyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise artmış proliferasyon, anjiyogenez, invazivite ve tiroid farklılaşmasından sorumlu genlerin down regülasyonuna yol açmaktadır (9,19,214–216). Diğer *BRAF* değişiklikleri arasında *K601E* nokta mutasyonu, kodon 600 çevresinde insersiyonlar veya delesyonlar ve *AKAP9-BRAF* füzyonları yer almaktadır. *BRAF* mutasyonu olan konvansiyonel PTK'lerde prognoz oldukça iyi iken; agresif alt tiplerde de *BRAF* mutasyonu varlığı ek faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Gerçekten de *BRAF* mutasyonları ile senkron telomeraz revers transkriptaz (*TERT*) promotor mutasyonları olan PTK hastalarında daha kötü prognoz öngörülmektedir ve bu da sinerjik bir etki olduğunu göstermektedir (9,19,217,218). *TERT* promotor mutasyonları, yaşlı hastalarda, büyük ve yaygın lokal invaziv tümörlerde daha sık görülmektedir; RAİ tedavisine direnç ve uzak metastaz ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca *TERT* gen lokusunda 5p15.33 kromozomu kazanımı, anormal *TERT* promotor metilasyon paternleri ve *TERT* mRNA aşırı ekspresyonu gibi diğer özellikler de PTK'de görülen *TERT* mutasyonuyla ilgili diğer değişikliklerdir (19,219–223).

2. *RAS* ve *EIF1AX* mutasyonları: *NRAS, HRAS* ve *KRAS* genlerindeki mutasyonlar PTK'de sık görülmektedir. *RAS* mutasyonları genellikle foliküler varyant PTK'de izlenmektedir. Yeni sınıflandırmada *RAS* mutasyonu izlenen İEFVPTK gibi tümörler PTK alt tipi olmaktan çıkarılmıştır. *EIF1AX* mutasyonu çoğunlukla foliküler alt tip olan FVPTK'de bulunan bir sürücü mutasyon olarak kabul edilmektedir (9,20,21).

***3. RET/PTC* yeniden düzenlemeleri ve gen füzyonları:** Kromozomal yeniden düzenlemeler, en yaygın olarak *RET* genini içermektedir ve *RET/PTC* yeniden düzenlemeleri olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca *NTRK3, NTRK1, ALK* gibi diğer genleri içeren füzyonlar da PTK'de görülmektedir. Bu yeniden düzenlemeler genellikle radyasyonla ilişkili PTK'lerde ve genç hastalarda daha sık saptanmıştır. (9,213,224–226).

4.Diğer mutasyonlar: *TP53, PIK3CA* ve *AKT1* gibi diğer genlerdeki mutasyonların da PTK progresyonunda adı geçmektedir (9,227,228).

5. Anöploidi ve mikroRNA düzenlenmeleri: PTK sıklıkla öploid DNA içeriğine sahip olup; kromozomal değişiklik oldukça azdır. Anöploidi, yüksek dereceli özellikler, agresif klinik davranış ve uzun hücreli alt tip ile ilişkili bulunmuştur. PTK'de miRNA ekspresyon paternleri çeşitli tümör alt tiplerinde özel profiller göstermektedir ve miRNA analizinin önemli prognostik bilgiler sağladığı düşünülmektedir. miR-146b, miR-221 ve miR-222 genellikle yüksek düzeyde ifade edilirken, epigenetik olarak düzenlenen miR-21 PTK'nin uzun hücreli alt tipinde aşırı ifade edilmektedir (9,213,229–233) .

PTK'nin prognozu genellikle oldukça iyi olup; 10 yıllık sağkalım oranı ortalama %97 civarında seyretmektedir (13,14). Kötü prognostik faktörler, tanı anında yaşın ilerlemiş olması (> 40-45 yaş), erkek cinsiyet, büyük tümör boyutu (>3-4 cm), tiroid dışı yayılım (pT3 ve pT4 tümör), klinik ileri evre ve uzak metastaz, nodal metastaz (özellikle rekürrense etkili), vasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, bazı mutasyon tipleri (TERT vb.), anöploidi, histolojik olarak daha az diferansiye veya solid alanların bulunması, bazı agresif histolojik alt tipler (uzun hücreli, kolumnar, hobnail, solid/trabeküler, diffüz sklerozan alt tipler vb.) gibi etkenlerdir (9,18,149,217,234–238). Ayrıca PTK'de riski değerlendirmek için, AMES (hasta yaşı, uzak metastaz, primer tümörün yayılımı ve boyutu), AGES (hasta yaşı, histolojik derece, primer tümörün yayılımı ve boyutu ve MACIS (metastaz, hasta yaşı, rezeksiyonun tamamlanması, lokal invazyon, tümör boyutu) gibi birkaç prognostik skorlama algoritması kullanılmaktadır (239).

2.2.2.3.4. Onkositik tiroid karsinomu

Onkositik karsinom, tiroid maligniteleri arasında görülme sıklığı ortalama %3-7 arasında değişen, folikül epiteli kaynaklı malign, diferansiye bir tiroid tümörüdür (240). DSÖ'nün 2022 yılındaki son sınıflandırmasında onkositik karsinom, tümör hücrelerinin %75'inden fazlasının onkositik özellikte olduğu, PTK klasik nükleer özelliklerinin ve yüksek dereceli özelliklerin bulunmadığı (nekroz ve 2 mm^2'de $\geq$ 5 mitoz) folliküler hücre kaynaklı malign neoplaziler olarak tanımlanmıştır (241).

Onkositik karsinom enkapsüle bir tümör olup; benign formu olan onkositik adenomdan, folliküler adenom ve folliküler karsinom ayrımında olduğu gibi vasküler ve kapsüler invazyon varlığıyla ayrılmaktadır (240). Onkositik karsinom çoğu tiroid tümöründe olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmektedir; kadın /erkek sıklık oranı 1.6–4.8:1'dir. Ortalama tanı yaşı 54-62 yaş olup; papiller karsinomlara göre ortalama 10 yıl sonra gelişmektedir (71,242–246). Etyolojisinde radyasyon maruziyeti ya da herhangi bir etken tanımlanmamıştır (9).

Onkositik karsinom genellikle soliter, ağrısız tek nodül şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir (9,240). Ultrasonografi ile preoperatif değerlendirmesinde onkositik adenom ile ayırımı oldukça zorlayıcı olup; ayırt edici spesifik bir özellik bulunmamaktadır. Ultrasonografide tümör hipoekoik, izoekoik veya hiperekoik olabilmektedir. Kistik özellikler ya da kalsifikasyon da saptanabilen diğer özelliklerdir (245,247).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, onkositik hücreler benign-malign birçok tiroid lezyonunda görülebildiğinden ve onkositik adenom ile ayrımında kapsüler veya vasküler invazyonun gösterilmesi gerektiğinden dolayı tanısal değildir. İİAB'de Bethesda evrelemesine göre, olguların ortalama %65'i benign, %5'i malign ya da malignite şüphesi, %20'si ara kategoriler ve %10'u tanısal olmayan yayma kategorilerinde yer almaktadır. Onkositik karsinomun kesin tanısı, ancak postoperatif rezeksiyon materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesiyle verilebilmektedir. İİAB'de "Papanicolaou" boyası ile hipersellüler nitelikte, monoton, büyük eozinofilik ve granüler sitoplazmaya sahip foliküler hücre kümeleri izlenmektedir ve hücreler genellikle düzensiz nükleer konturlara, yuvarlak bir nukleus ve santral yerleşimli belirgin nükleollere sahiptir. Tümör hücrelerine nadiren kolloid veya inflamatuar hücreler eşlik etmektedir. Bununla birlikte küçük hücre displazisi (normal sitolojik görünüme yakın nukleus, hücre çapı nükleer çapın iki katından küçük), büyük hücre displazisi (hücre çapı en az nükleer çapın iki katı, belirgin nükleoller ve düzensiz nükleer konturlar), nükleer kalabalıklaşma gibi sitolojik özellikler onkositik karsinoma açısından ipucu olmaktadır (9,71,240,241,248).

Makroskopik olarak onkositik karsinom enkapsüle görünümde, kesit yüzü kahverenkli, bazen daha önceki aspirasyonlara sekonder kanama, infarkt ve nekroz alanları içeren, çoğunluğu 2 cm'den büyük boyutlu bir tümördür. Tümör kapsülü

genellikle onkositik adenoma göre daha kalındır ve kapsülünde ya da tümörün herhangi bir yerinde kalsifikasyon izlenebilmektedir. Bazı tümörlerde kapsüle, çevre parankime ya da tiroid dışına yayılım makroskopik incelemede seçilebilmektedir (9,71).

Histopatolojik olarak tümör foliküler, solid ve trabeküler gelişim paterni göstermektedir. Saf foliküler gelişim paterni oldukça nadirdir ve genellikle onkositik adenoma ait bir özelliktir. Bazen tümör adaları ve yuvaları arasında fibröz bantlar izlenmektedir. Tümör stroma içerdiğinden dolayı psödopapillalar ve çok nadir olgularda gerçek papilla yapısı da içerebilir; bu noktada PTK klasik çekirdek yapısının olmayışı önem taşımaktadır. Tümör hücreleri pleomorfik ya da poligonal şekillidir, bol miktarda mitokondri birikimine bağlı olarak bol, eozinofilik ve granüler bir sitoplazmaya sahiptir. Büyük ve merkezi yerleşimli bir nukleus ve belirgin nukleol içermektedir ve onları diğer onkositik metaplazili hücrelerden ayıran polarite kaybı mevcuttur. Onkositik adenoma göre daha az olsa da kalsifikasyon ve folikül lümenlerinde kolloid bulunabilir. Kalsifikasyon lamellar nitelikte değildir ve psammom cismi ile karıştırılmamalıdır. Bazı olgularda daha önceki iğne aspirasyonuna sekonder hemoraji, infarkt, nekroz ve inflamatuar yanıt izlenmektedir ve bu durum kapsül invazyonunu taklit etmektedir (9,71,249,250).

Onkositik karsinomun, onkositik adenom ile ayrımında malignite riskini belirleyen bazı parametreler mevcuttur. Solid/trabeküler büyüme paterni, nadir foliküler gelişim, küçük tümör odakları onkositik karsinom lehinedir (9). Bununla birlikte, tanı koydurucu temel histopatolojik özellikler tümör kapsülünü tam kat penetre edecek şekilde kapsüler invazyon, komşu tiroid parankimine veya tiroid dışına yayılım, vasküler invazyon, bölgesel veya uzak metastaz bulgularından en az bir tanesinin varlığının gösterilmesidir (240,245). Onkositik karsinom, tıpkı diğer enkapsüle foliküler lezyonlarda olduğu gibi, invazyon durumlarına göre minimal invaziv, yaygın invaziv ve anjioinvaziv olarak sınıflandırılmaktadır. Minimal invaziv tümörler mikroskopik olarak tespit edilebilen, tam kat kapsül veya kapsülün dışına mikroskopik boyutlu invazyonu ifade etmektedir. Yaygın invaziv tümörler ise sıkışmış nodüller şeklinde parankime yaygın invazyon göstermektedir. Bazı durumlarda tümör kapsülünü seçmek oldukça güçtür. Anjioinvaziv tümörler adından da anlaşılacağı üzere, vasküler invazyon gösteren tümörlerdir; invaze damar sayısının(<4

anjioinvazyon kısıtlı , ≥4 anjioinvazyon yaygın) önemi pataloglarca tartışma konusudur (19,71,241).

Onkositik karsinomun foliküler karsinomdan farklı bir takım özellikleri bulunmaktadır. Folliküler karsinomlar genellikle lenfatik ve bölgesel lenf nodu metastazı yapmazken; onkositik karsinomlar daha sıklıkla servikal lenf nodlarına yayılmaktadır. Ayrıca yaygın vasküler invazyon da göstererek karaciğer, akciğer, kemikler ve diğer uzak organlara hematojen metastaz yapmaktadırlar. Hatta olgular primer tümör çıkarıldıktan birkaç yıl sonra metastazlarla ile başvurabilmekte ve onkositik görünümünden dolayı karaciğer metastazları, primer hepatosellüler karsinom ile karışabilmektedir. Ayrıca diğer bir ilginç özellik ise boyundaki intravasküler çoklu tümör trombüsleri nodal metastazmış gibi bir görünüm sergileyebilmektedir (9,251–253) .

İmmünohistokimyasal incelemenin onkositik karsinom tanısında yeri bulunmamaktadır. Ayırıcı tanısında bulunan paratiroid lezyonlarıyla ayrımında PTH, GATA3, Kromogranin A negatifliği; medüller tiroid karsinomuyla ayrımında Kalsitonin, CEA, Sinaptofizin ve Kromogranin A negatifliği ayırt edici olmaktadır. Onkositik karsinom için spesifik olmasa da, tümör tiroid belirteçleri olan TTF-1 ve PAX8 ile pozitif; TG ile perinükleer pozitiftir. Ayrıca literatürde GRIM-19 antikoru, AMA (Anti mitekondriyal antikor), Siklin D1 ve p53 antikorlarının da pozitivite gösterdiği belirtilmektedir (71).

Onkositik karsinomun genetik profili incelendiğinde, papiller tiroid karsinomu ve foliküler tiroid karsinomundan farklı olduğu görülmektedir. *PIK3CA-AKT-mTOR* ve *Wnt* mutasyonları, onkositik adenom ile yaygın invaziv onkositik karsinom arasında onkositik karsinom lehine bir farklılık göstermektedir. Onkositik karsinom, nükleer DNA ve mitokondriyal DNA (mtDNA) üzerinde değişiklikler sergilemektedir. Tümör RTK/RAS/AKT/mTOR yolakları, DNA hasarı/tamiri, epigenetik düzenleyiciler, *TERT* promotörü ve mitokondriyal genomu etkileyen mutasyonlar, kromozom 5 ve 7 duplikasyonları, heterozigotisite kaybı ve çerçeve içi gen füzyonları gibi değişikliklere sahiptir. PTK'de yürütücü mutasyon olan *BRAF* mutasyonu onkogenezde rol almazken, foliküler tiroid karsinomunun primer mutasyonu olan *RAS* mutasyonu ise onkositik karsinomda oldukça düşük oranda bulunmaktadır. Yaygın invaziv onkositik karsinom, histolojik olarak kötü diferansiye tiroid kanseri özelliklerini göstermese de,

tiroid farklılaşmasını kaybetmiş bir fenotipe sahiptir ve bu tümörün onkogenezinde Beta-katenin *(CTNNB1)* genindeki değişikliklerin adı geçmektedir. *TERT* promotör mutasyonları da genellikle yaygın invaziv onkositik karsinomlarda bulunan ve çeşitli kanser türlerinde olumsuz prognozla ilişkilendirilen mutasyonlardır. Mitokondriyal mutasyonlardan GRIM19'da görülen somatik kayıp, onkositik karsinomların yaklaşık %11'inde bulunmaktadır ve onkositik tümörlere özgüdür. *PD-L1* geni de birçok diğer organ tümörlerinde olduğu gibi onkositik karsinomda da incelenmektedir (71,228,240,254–256).

Klinik gidiş ve prognoza baktığımızda, onkositik tiroid karsinomları genellikle agresif seyreden tümörlerdir. Bu tümörler RAİ tedavisine dirençli olduğundan tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır. Bu tümörlerde metastaz riski yüksektir ve düşük sağkalım oranlarına sahiptirler. Minimal invaziv tümörlerde prognoz daha iyiyken (genel hayatta kalım oranı %85 civarı); yaygın invaziv tümörlerde prognoz oldukça kötüdür (genel hayatta kalım oranı %10 civarı). Prognoz vasküler invazyonun yaygınlığına da bağlıdır (yaygın anjioinvaziv tümörlerde 10 yıllık mortalite oranı %90'ın üzerinde). Diğer prognostik faktörler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, tanıda daha büyük tümör boyutu, tiroid dışı yayılım ve ileri evre gibi olumsuz prognostik faktörler vardır (9,71,241) .

Onkositik karsinom tedavisinde tiroidektomi, TSH supresörleri, kemoradyasyon, kemoterapi ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (241).

2.2.2.3.5. Yüksek dereceli folikül kaynaklı karsinomlar

DSÖ'nün son sınıflandırmasında prognozu, iyi diferansiye malign tiroid tümörleri ile anaplastik tiroid karsinomları arasında bulunan, iki farklı tümör tipi için bir ara kategori oluşturulmuştur. "Az diferansiye tiroid karsinomları" ve yeni bir antite olan "yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomları" yüksek dereceli folikül epiteli kaynaklı tümörler başlığı altında toplanmıştır (19–21).

Yüksek dereceli folikül epiteli kaynaklı tümörlerin birtakım ortak özellikleri mevcuttur. Her iki tümör de nadir görülen tiroid tümörleridir ve tüm tiroid karsinomlarının %1 ila 6.7'sini oluşturmaktadır. Bu tümörler etnik köken ya da olası diet özelliklerine bağlı olarak Avrupa ve Güney Amerika'da daha sık görülürken;

Kuzey Amerika ve Japonya'da daha düşük yaygınlık oranları rapor edilmiştir. Her iki tümör de genellikle 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde hızla büyüyen kitleler şeklinde klinik prezentasyona sahiptirler ve kadınlarda biraz daha sık görülmektedirler. Bu tümörler genellikle makroskopik olarak büyük boyutludur (4 cm ve üzeri); kanama odakları ve tümör nekrozu gözlenebilen bulgulardır. Tümörlerde ekstratiroidal, lenfovasküler, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazları sıktır (19,257,258).

2.2.2.3.5.1. “Poorly” (az) diferansiye tiroid karsinomu

Az diferansiye tiroid karsinomu (PDTK), nadir görülen, ancak agresif bir tiroid malignitesidir. İyi diferansiye (papiller ve foliküler) ve diferansiyasyon göstermeyen (anaplastik) karsinomlar arasında ara bir biyolojik davranışa sahiptir. PDTK insidansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir ve ortalama tüm tiroid tümörleri içinde %2-15 oranında izlenmektedir. PDTK Japonya'da teşhis edilen tüm tiroid kanserlerinin %1'den azını, Kuzey Amerika'da %2-3’ünü ve Kuzey İtalya'da teşhis edilenlerin %15'ini oluşturmaktadır. Görülme sıklığı yaşlı bireylerde (ortalama görülme yaşı 55-63) daha yüksek olup, kadınlarda biraz daha yaygındır (K/E oranı 2.1:1)(259–261). Etyolojisinde iyot eksikliği ve uzun süreli guatr suçlanan faktörlerdir; ancak kanıtlanmış bir risk faktörü bulunmamaktadır. Radyasyon maruziyeti ile ilişkisi saptanmamıştır (9).

PDTK’nin en yaygın klinik belirtisi boyunda hızlı büyüyen kitledir ve hastalar genellikle bu nedenle başvurmaktadır. Bununla birlikte laringeal sinire ve özofagus gibi çevre yapılara invaze olduğunda ya da bası etkisiyle ses kısıklığı, nefes darlığı veya yutma güçlüğü gibi belirtiler de görülmektedir (261). Yayınlanan çalışmalara göre, vakaların yalnızca %27'si cerrahi müdahale öncesinde doğru bir şekilde teşhis edilmektedir (259). Tümör tanısı radyolojik olarak ultrason veya bilgisayarlı tomografi ve ardından ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konulmaktadır. ATA, bu kanserlerin ilk evrelemesinde mükemmel duyarlılık ve tanı anında sık görülen metastazları tespit etmesi ve klinik yönetime katkısı nedeniyle F18-FDG PET/BT kullanımını önermektedir. Radyoaktif iyot taraması bu tümörlerin radyolojik tanısında sınırlı bir rol oynamaktadır. Ga68-PSMA PET/BT ve MR da küçük hasta gruplarında çalışılan radyolojik yöntemlerdir (262).

Bazı uzmanlara göre PDTK tanısı yalnızca Turin kriterlerine göre histopatolojik olarak konulsa da, yüksek dereceli özellikler (mitoz ve nekroz) İİAB preperatlarında da görülmektedir ve hastanın preoperatif doğru değerlendirmesini sağlayarak yeterli cerrahi (total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu) yapılmasını sağlamaktadır. PDTK'nin İİAB'de spesifik bir görünümü bulunmamaktadır. Bir grup araştırmacıya göre hipersellülerite, solid/trabeküler ve insular sitomimari paterni, üç boyutlu kümeler, monomorfik, tek ve küçük hücrelerin varlığı, yüksek nükleer/sitoplazmik (N/S) oranı, hafif nükleer pleomorfizm, nükleomegali, granüler kromatin, mitotik figürler, apoptoz ve nekroz gibi özelliklerin İİAB'de bulunması, PDTK için yüksek derecede öngörücü olmaktadır. Ayrıca hücre gruplarının endoteli sarmalaması, nukleusların periferal hizalanması görülebilen diğer önemli sitolojik özelliklerdendir. Bazı olgularda PTK benzeri nükleer özelliklerinin varlığı da bildirilmiştir ve bu durum olguların PTK hatalı tanısını almasına sebep olmaktadır (263–265).

Makroskopik olarak PDTK'ler genellikle büyük boyutlu ve infiltratif sınırlı olup; çapları 1,5 ila 8,5 cm arasında değişmektedir; ortalama 4,2 cm'dir. Kesit yüzleri açık kahverengi veya gri-beyaz renkli, sert kıvamlı ve solid özelliktedir. Bazı tümörler kanama ve nekroz alanları da içerdiğinden yumuşak kıvama sahiptir. Tiroid içerisinde satellit nodül oluşumu ve ekstratiroidal yayılım da sıklıkla gözlenen diğer makroskopik bulgulardır (9,264,266).

PDTK tiroid bezinde "de novo" olarak ortaya çıkabilir veya bir diferansiye karsinomundan dönüşebilir (259). PDTK ilk kez 1983 yılında tanımlansa da, 2004 yılında foliküler veya papiller olmayan, mitoz ve nekrozun olduğu, iyi farklılaşmış ve anaplastik karsinom arasında ara bir davranış sergileyen, tiroglobulin üreten bir tiroid karsinomu olarak yer almıştır. Daha sonra PDTK tanısına histolojik standardizasyon getirmek için 2006 yılında Turin tanı kriterleri belirlenmiştir (267).

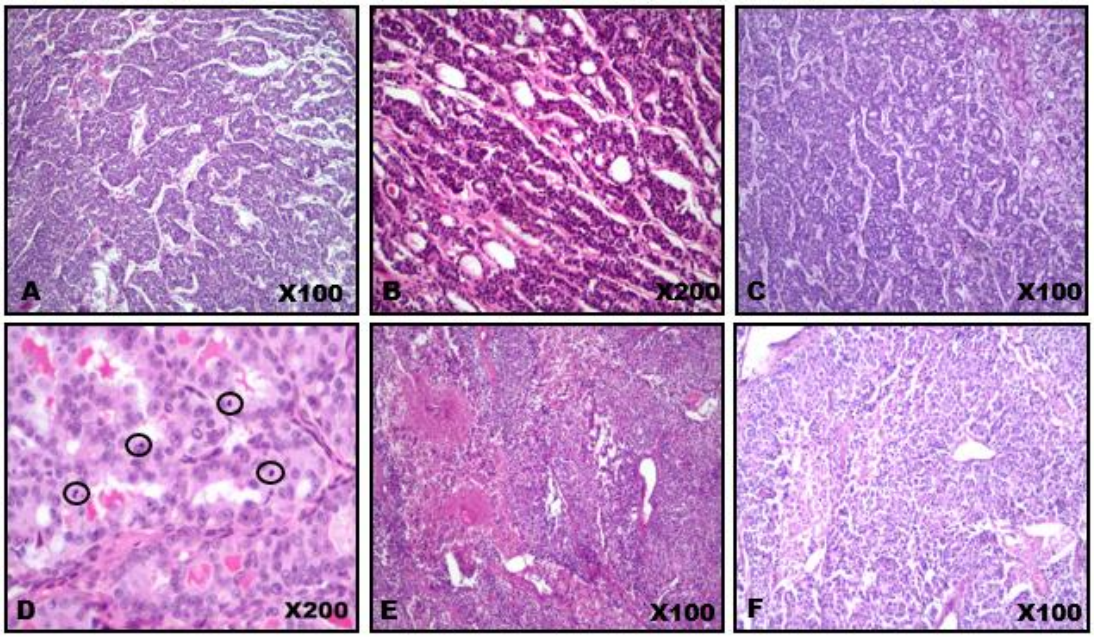
Tablo-9: Az diferansiye tiroid karsinomu Turin kriterleri (267)*

Turin Kriterleri	
1)	**Foliküler kökenli malign (invaziv) bir tiroid lezyonunda solid/trabeküler/insüler gelişim paterni**
2)	**Geleneksel papiller karsinom çekirdek özelliklerinin eksikliği**
3)	**Aşağıdaki özelliklerden en az bir tanesinin varlığı**
-	≥ 3 mitotik figür/2 mm² veya
-	tümör nekrozu veya
-	"convoluted"(kıvrımlı) çekirdek

* 267 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Histopatolojik olarak tümör insular, solid ve trabeküler olmak üzere üç ayrı gelişim paterni içermektedir. Eski adıyla insular karsinom olarak adlandırılan tümör, geleneksel olarak hücresel yuvalarının varlığıyla tanımlanan PDTK'nin bir alt tipidir. Trabeküler veya solid paternler, insular büyüme paterni ile birlikte var olabilir ve genellikle saf insular paternden daha sıktır. Bununla birlikte, bu paternler benign tiroid nodüllerinde, bazı papiller karsinom alt tiplerinde ve foliküler karsinomda karşılaşılan özelliklerdir. Turin kriterlerinde histopatolojik özelliklerin tümörün oransal olarak ne kadarında bulunması gerektiğine dair bir kriter bulunmamaktadır. Bu durum bu tümörlerin tanısında öznelliğe sebebiyet vermektedir. DSÖ tümörün çoğunluğunun insülar, solid veya trabeküler bir patern göstermesi gerektiğini belirtmektedir; ancak çoğunluğun tanımı da belirsizdir. Bazı araştırmacılar bu mimarinin tümörün %20 gibi küçük bir yüzdesinde bulunmasının yeterli olduğunu savunurken; bir grup araştırmacı ise %50'den fazla olması gerektiğini belirtmektedir (9,259,264,268,269).

Kıvrımlı nukleus özelliğini PTK nukleusundan mikroskopik olarak ayırmak bazı olgularda zor olabilir. PDTK'nin kıvrımlı nukleusları, klasik PTK nukleuslarından daha küçük, koyu ve sıkışık olup; "üzüm" şeklindedir. Çekirdek zarı PTK'dekine benzer şekilde düzensizdir, PTK gibi "groove" olabilir; ancak nükleer psödoinklüzyon bulunmaz. Tanı da önemli bir nokta ise, bir tümörde solid/trabeküler/insüler gelişim paterni ve tümör nekrozu veya mitoz olsa dahi PTK çekirdek özellikleri mevcut ise o tümöre PDTK diyemeyiz (264). PDTK'de tümör yuvalarında mikrofollikül yapıları da bulunabilir. Ayrıca stromal reaksiyon nedeniyle yuvalar arasında artefaksiyel bir boşluk görünümü oluşmaktadır. Mitotik aktivite ve nekroz yaygındır. Nekroz içerisinde kalan kan damarları çevresinde kalan canlı tümör hücrelerinin oluşturduğu görünüme "peritelyomatöz patern" denilmektedir. Lenfovasüler invazyon ve tiroid dışı yayılım da oldukça sıklıkla görülmektedir (9,264).



Şekil 6: PDTK A-C) Solid ve insular gelişim paterni B) Trabeküler gelişim paterni D) Mitoz E) Nekroz F) Periendotelyomatöz nekroz

PDTK için özel bir immünhistokimyasal belirteç bulunmamaktadır. PDTK, TTF-1, PAX8 ve sitokeratin ile immünreaktiftir ve bu belirteçlerin pozitifliği, PDTK'nin foliküler epitelyal hücrelerden kaynaklandığını göstermektedir. Diferansiye tiroid karsinomlarının çoğu yüksek düzeylerde TG ifade ederken, PDTK'lerin yarısından fazlasında TG ile immünreaktivite zayıftır veya hiç yoktur. PDTK ayırıcı tanısında yer alan medüller tiroid karsinomundan Sinaptofizin, Kromogranin A ve CEA negatifliği ile; plazma hücreli neoplazilerden ise B hücre belirteçlerinin ve CD38'in negatifliği ile ayrılmaktadır. Bununla birlikte, IMP3 immünhistokimyasal belirtecinin yüksek ifadesi, PDTK'lerde mortalite, lenf nodu metastazı ve uzak metastazla ilişkili bulunmuştur (261).

PDTK'ler, genellikle önceden var olan iyi diferansiye tiroid karsinomundan genetik bir çok aşamalı şekilde gelişmektedir. Bu karsinomlar, çoğunlukla PTK veya FTK ile ilişkili MAPK veya *PI3K-AKT* sinyal yolaklarında meydana gelen tanınmış mutasyonlar tarafından yönlendirilmektedir ve *BRAF* veya *RAS* benzeri belirtiler sergilemektedir. PDTK'ler onkogenez sürecinde çeşitli ek genetik değişiklikler kazanmıştır. *TP53* ve *TERT* promotör mutasyonları gibi değişiklikler daha uzak metastaz riskiyle ilişkilidir. *CTNNB1, PTEN, ALK, TRK* saptanan diğer mutasyonlardır. Ayrıca PDTK 'li genç hastalarda *DICER1* mutasyonları ve miRNA

düzenlemesinde bozukluk izlenebilir (19,259,260,270,271).

PDTK, agresif bir tümör olarak kabul edilmektedir. Tümörlerin genellikle yaygın invaziv olduğu ve vakaların %60-70'inde peritiroidal yumuşak dokulara kadar ilerlediği gözlenmiştir. Vasküler invazyon vakaların %60-90'ında görülürken, bölgesel lenf nodu metastazları %15-65'inde mevcuttur. Uzak metastazlar ise %40-70 oranındadır ve sıklıkla akciğerlere, ardından kemiklere, beyine, karaciğere, deriye, dalak ve böbrek gibi diğer bölgelere yayılır. PDTK'nin klinik seyri ve prognozu genellikle olumsuzdur. Tümörde genel sağkalım oranı 5 yılda %60-70 civarıdır. En güçlü prognostik faktörler evre ve hasta yaşıdır (45 yaş ve üzeri kötü prognoz) (9,257,272–276). Diğer kötü prognostik faktörler ise 5 cm ve üzerinde tümör boyutu, uzak metastaz varlığı, operasyon esnasında extratiroidal yayılımın izlenmesi, histolojik olarak tümörde nekrozun bulunması, onkositik özellikler, IMP3 immünohistokimyasal reaktivitesi, *RAS* mutasyonu veya miR-150 değişiklikleridir (272,274,275,277–279). Tedavide ise total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu (çevre yapılara invaze ise daha kapsamlı bir operasyon), radyoaktif iyota yanıtı tartışmalı olsa da I131 terapisi, EBRT (eksternal beam radyoterapi), moleküler hedefe yönelik terapi ve immünoterapi (PD-L1, IDo1 inhibitörü) kullanılan yöntemlerdir (261).

2.2.2.3.5.2. Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu

Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu (YDDTK) DSÖ'nün tiroid tümörleri sınıflandırmasına yeni giren bir antitedir. Bu tümörler, hala diferansiye olan, diferansiye tümörlerin karakteristik mimari ve/veya sitolojik özelliklerini koruyan ancak yüksek dereceli özelllikler gösteren, anaplastik özellikler içermeyen, prognozu diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik karsinom arasında olan invaziv foliküler hücre kökenli karsinomlardır (19–21,37).

PTK, FTK ve OTK'lerin bir kısmı yüksek dereceli özellikler (≥ 5 mitoz/2 mm^2 ve/veya nekroz) göstermektedir. DSÖ artmış mitotik aktivite (≥ 5 mitoz/2 mm^2) ve/veya tümör nekrozu ile karakterize olan iyi diferansiye tümörleri YDDTK olarak tanımlanmıştır. Bu tümörler, örneğin papiller karsinomun nükleer özellikleri ve/veya mimarisi, foliküler karsinomun foliküler büyüme paterni ve hücresel özellikleri gibi

foliküler hücre kökenli iyi differansiye tümörlerin histotiplerine özgü özelliklerini içermektedir (19–21).

Daha önce de belirtildiği gibi YDDTK'ler de PDTK'ler ile ortak epidemiyolojik özellikler taşımaktadır ve YDDTK'lerin de prevalansı %1 ila %6,7 arasında değişmektedir. Bu tümörler genellikle 55-65 yaş aralığında olan hastalarda daha sık görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (280).

YDDTK genellikle boyunda hızlı büyüyen kitle olarak klinik prezentasyon göstermektedir. Ultrasonografik incelemede sıklıkla, sınırları düzensiz ve belirsiz, solid, heterojen ve hipoekoik olarak tanımlanmaktadır. Makroskopik olarak tümör bazen iyi sınırlı ya da enkapsüle olsa da; genellikle infiltratif sınırlıdır. Kesit yüzü gri-kahverenkli olup; nekroz alanları da içermektedir (19,280).

Histopatolojik olarak YDDTK'ler iyi diferansiye tümörler gibi büyüme paterni göstermektedir ve bu tümörlerin büyük çoğunluğu papiller morfolojidedir. Papiller karsinomun karakteristik nükleer özellikleri bazı tümörlerde tümörün tamamında görülebilse de, bazı tümörlerde fokal nükleer büyüme ve pleomorfizm gözlenebilir. Tanı için nekroz ve/veya yüksek mitotik aktivitenin (≥ 5 mitoz/2 mm²) varlığı gerekmektedir. Lenfovasküler, perinöral ve ekstatiroidal invazyonlar sıktır (19,257).

YDDTK'ler ile PDTK'lerin histopatolojik özellikleri ağaşıdaki tabloda kıyaslanmıştır:

Tablo-10: Yüksek dereceli foliküler hücre kökenli tiroid karsinomlarının histopatolojik özellikleri (19)*

	PDTK	**YDDTK**
Gelişim paterni	Solid, trabeküler, insüler	Papiller, foliküler, solid vb.
Hücresel özellikler	PTC nükleer özellikleri yok Kıvrımlı("Convolouted") nükleus	Diferansiye tümöre ait hücresel özellikler
Yüksek dereceli özellikler	Mitotik aktivite ≥ 3/2 mm2 veya Tümör nekrozu	Mitotik aktivite ≥ 5/2 mm2 veya Tümör nekrozu
Anaplastik özellikler	Yok	Yok

*19 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

YDDTK'de immünhistokimyasal incelemede spesifik bir belirteç bulunmamaktadır. Tümör sitokeratinler (genellikle sitokeratin 7), TTF-1 ve PAX8 ile pozitif immünreaktivite göstermektedir. TG genellikle zayıf ve fokal reaktivite sergilemektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi ise yüksek olup; %10 ile %30 arasındadır (19,280).

YDDTK'ler moleküler olarak *BRAF (BRAF V600E), RAS* veya daha nadiren gen füzyonları (genellikle *RET* veya *NTRK3*) gibi sürücü mutasyonları taşımaktadır. Ayrıca *TERT* promotör mutasyonları, *PIK3CA* ve *TP53* gibi agresif ikincil mutasyonlar da sıklıkla bulunmaktadır. YDDTK'lerin çoğunluğu papiller karsinomun sitomorfolojik özelliklerini gösterdiğinden dolayı bu tümörlerin çoğunluğu *BRAF V600E* mutasyonu içermektedir (19,37,281,282).

Araştırmacılara göre YDDTK ile PDTK arasında prognoz ve nüks açısından önemli bir farklılık bulunmamaktadır. Her iki tümör grubunda da sağkalım oranları genel olarak kötü olup; 5 yıllık genel sağkalım %75, 10 yıllık genel sağkalım %54 ve 20 yıllık genel sağkalım %28'dir. Bu tümörlerdeki genel sağkalım oranları diferansiye tiroid karsinomlarının ortalama %90 civarı olan genel sağkalım oranlarıyla kıyasladığımızda oldukça düşüktür. YDDTK'lerde prognozun kötü olması, yüksek mitotik aktivite ve tümör nekrozunun, tümör diferansiyasyonundan bağımsız olarak kötü prognozun önemli belirleyicilerinden olduğunu kanıtlar niteliktedir ve tiroid tümörlerinin mikroskopik incelemesinde mitoz sayımının önemini vurgulamaktadır (37).

2.2.2.3.6. Anaplastik tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) oldukça nadir görülen, ancak çok kötü bir prognoza sahip olan tiroidin en agresif tümörüdür. Tüm tiroid tümörlerinin sadece %2'sini oluşturmasına rağmen, tiroid tümörlerine bağlı ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. İstatistiksel çalışmalara göre yıllık yeni vaka sayısı ortalama 100 000 kişide 6 olgu şeklindedir. Son iki dekatta, dünya genelinde diferansiye tiroid karsinomu vakalarının sayısı artmasına rağmen, ATK insidansı belirgin şekilde azalmıştır. Bu durum ultrasonografinin yaygın kullanımı ile küçük tümörlerin erken teşhis edilmesi, tuz takviyesi ile diyetteki iyot içeriğinin arttırılarak endemik guatr

insidansının azalması, ATK olgularının bir kısmı diferansiye tiroid tümörlerinden dönüştüğünden, diferansiye tiroid tümörlerinin erken tespit edilerek anaplastik karsinoma dönüşmeden tedavi edilmesi ve immünohistokimya yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle ATK tanısı alabilen lenfoma ve undiferansiye MTK olgularının tespitiyle ilişkilendirilebilir. Tümör hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır; agresif bölgesel yayılım, yüksek uzak metastaz ve mortalite oranları göstermektedir. Tümörde bir yıllık genel sağkalım oranı yalnızca %20 ile %50 arasında olup; olguların çoğunluğunda ortalama yaşam 6 ay civarında seyretmektedir (9,283–285).

Anaplastik tiroid karsinomu genellikle 60 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir; K/E oranı 2:1.5 civarıdır. Olgular genellikle ileri evrede (evre 4) tanı almaktadır. Tümörde hızlı progresyon, lokal invazyon ve uzak metastazlar (özellikle akciğer, kemik, karaciğer ve beyin metastazları) izlenmektedir (283,285–287).

Anaplastik tiroid karsinomu etyolojisinde kanıtlanmış herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır ancak bazı kaynaklarda endemik guatr ile ilişkilendirilmektedir. Olguların bir kısmında diferansiye alanlar görülmesi de diferansiye tümörlerden dönüşümü desteklemektedir (9,284).

Anaplastik tiroid karsinomu olan hastalar klasik olarak, uzun süredir devam eden bir guatrın birkaç gün ila birkaç hafta içinde hızlı bir şekilde değiştiğini ifade etmektedir. Tümörde solunum ve sindirim sistemi invazyonu sıktır; invazyon ya da kitlenin bası belirtileri göstermesi nedeniyle nefes darlığı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü veya süperior vena kava sendromu gibi acil tedavi gerektiren hayati durumlarla da karşılaşılmaktadır. Bu durumlarda trakeotomi ve/veya gastrostomi gibi müdahaleler gerekebilir. Fizik muayenede palpasyonla sert büyük boyun kitleleri, lenfadenopatiler ve bazen cilt tutulumu izlenmektedir (283).

Hastalığın preoperatif radyolojik değerlendirmesinde ultrasonografi, BT ve PET-BT kullanılan yöntemlerdir. F18-FDG PET-BT olgularda kemik metastazı gibi BT'nin yetersiz kalabildiği metastazlara karşı da çok yüksek duyarlılık gösterdiği için tanıyla birlikte evrelemeyi de sağlamaktadır. Ayrıca PET-BT'de yüksek tümör hacmi ve yüksek SUV tutulumu sağkalımın negatif belirleyicileriyken; takiplerde PET-BT'nin negatifleşmesi remisyon için öngörücüdür. Radyoaktif iyot taraması ise sınırlı sonuçlar vermektedir (262).

Anaplastik tiroid karsinomunun preoperatif tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kor biyopsi eşit oranda kullanılmaktadır. ATK 'nin sitolojik tanısı son derece nadirdir ve yapılan çalışmalara göre %0.5'lik bir orana denk gelmektedir. Olguların önemli bir kısmı tanı sonrasında tiroid cerrahisi geçirmediğinden, sitolojik tanı palyatif tedaviye başlamak açısından önemlidir. İİAB'de yayma preperatları genellikle hipersellüler nitelikte olup; morfolojik olarak çok çeşitli olan gevşek kohezif gruplardan oluşmaktadır. Yayma yeterli hücresellikte ise, örnek yüksek dereceli malign bir tümörü ifade ettiğinden tanı nispeten daha kolaydır; ancak fibrotik veya hiyalinize tümörlerden alınan yaymalar ya da tümör nekrozunun bulunduğu yaymalar daha seyrek hücre içermektedir ve bu durum yorumlama açısından karışıklık yaratabilir (288–290).

Anaplastik tiroid karsinom aspirasyonlarında genellikle izole diskohezif hücreler ve küçük-orta boyutlu hücre kümeleri izlenmektedir. Hücrelerin boyutu ve şekli oldukça heterojen olup; tümörün histolojisindeki heterojenliği yansıtmaktadır. Hücreler iğsi, skuamoid, yuvarlak, çokgen şekilli, plazmasitoid veya rabdoid görünümde olabilir. ATK'de hücreler, hücre tipinden bağımsız olarak büyük, düzensiz ve yüksek derecede pleomorfik çekirdekler, kaba kromatin, belirgin nükleoller ve intranükleer psödoinklüzyonlar içermektedir. Çok çekirdekli dev hücreler ve diferansiye tiroid karsinomlarında neredeyse hiç görülmeyen atipik mitozlar yaygındır. Foliküler ve papiller gelişim paternleri ATK için karakteristik olmasa da, tümör heterojenitesi nedeniyle gözlenebilir ve tümörün diferansiye alanını ya da benign nodüler alanı temsil edebilir. Bu durumda tanıda en az diferansiye alan daha önem taşımaktadır. Yayma zemini ise nekrotik nitelikte ve/veya inflamatuvar hücrelerden oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin sitoplazmasına nötrofil infiltrasyonu görülebilir. Nekrotik zemin neoplastik hücreleri belirsizleştirebilir. Kolloid minimaldir veya hiç bulunmaz (288,291).

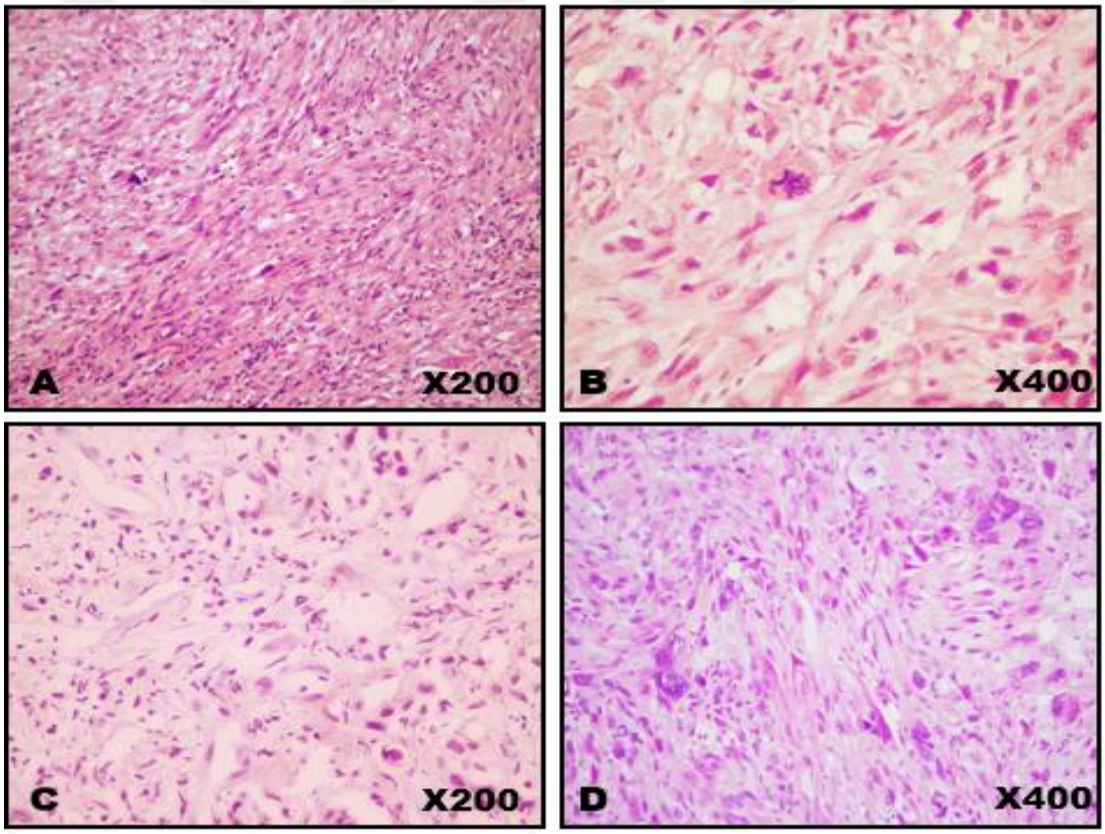
Histolojik olarak ATK, fokal olarak diferansiyasyonu bulunan alanlar içerebilse de; diferansiyasyonunu kaybetmiş hücrelerden oluşmaktadır. Tümörde tanımlanan birkaç morfolojik patern vardır; tümörlerin çoğu, özellikle büyük boyutlu tümörler, karışık morfoloji sergilemektedir. DSÖ'nün daha önceki sınıflandırmasında ATK'de yaygın olarak görülen üç genel patern sarkomatoid/iğsi tip, dev hücreli/pleomorfik tip ve epitelyal/skuamoid tip olarak adlandırılmıştır. En yaygın

olanı sarkomatoid/iğsi tip (%50 civarı) olup; ardından dev hücreli/pleomorfik tip (%30-40) ve epitelyal/skuamoid tip (olguların <%20'si) gelmektedir. Eski sınıflandırmada tiroidin saf skuamöz hücreli karsinomları başka bir tümör tipi olarak kabul edilmiştir; ancak 2022 yılındaki son DSÖ sınıflandırmasında saf skuamöz hücreli karsinomlar immünohistokimyasal olarak PAX8 pozitifliği göstermesi ve *BRAF V600E* mutasyonun saptanması nedeniyle artık anaplastik karsinomun bir alt tipi olarak düşünülmektedir (9,19,37,284,288). Sarkomatoid/iğsi tip, pleomorfik sarkomu andıran, bizar çekirdekleri olan pleomorfik malign iğsi hücrelerin fasikül halinde düzenlendiği, storiform bir desenden oluşmaktadır. Dev hücreli/pleomorfik hücre tipi, belirgin pleomorfizm gösteren, yuvarlak-oval şekilli, büyük ve/veya dev boyutlu, belirgin nükleoller ve tekli veya çoklu bizar çekirdekler içeren malign hücreleri temsil etmektedir. Epitelyal/skuamoid tipte ise, bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya ve zaman zaman keratinizasyona sahip skuamoid veya skuamöz kohezif tümör yuvaları izlenmektedir. Bir tümör sıklıkla birden fazla paterni bir arada göstermektedir ve ATK'nin yaygın histolojik sunumu, iğsi ve dev hücreli tümörün ikili görünümüdür; bazen "sarkomatoid ATK" veya "dev ve iğsi hücreli karsinom" gibi tek bir terim altında birleştirilmektedir (9,288,292).

Anaplastik tiroid karsinomunun nadir görülen histolojik alt tipleri ise "Riedel" tiroiditini taklit eden, tipik olarak iğsi hücrelerden oluşan, fibroz stroma ve kronik inflamatuar infiltrasyon içinde saçılmış tarzda tümör hücrelerinin varlığıyla karakterize "paucicellular" alt tip; anjiomatoid, rabdoid, lenfoepitelyoma benzeri ve küçük hücreli alt tipleridir. Son yıllarda küçük hücreli ATK'lerin aslında lenfoma, medüller karsinom veya az diferansiye karsinom gibi diğer tümörlerle ilişkili olduğu belirlenmiş olup; küçük hücreli alt tip şu anda yanlış bir adlandırma olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bazı yazarlar osteoklastik, karsinosarkom, adeonoskuamöz karsinom ve anaplastik iğsi hücreli skuamöz karsinom gibi diğer ATK alt tiplerini tanımlamışlardır. ATK'nin "paucicellular" alt tipi hariç, histolojik alt tiplerinin prognostik bir önemi bulunmamaktadır. Paucicellular alt tip genç hastalarda daha yavaş seyreden bir klinik davranış gösterebilmektedir (9,284,288,292–294).

Anaplastik tiroid karsinomununda neoplastik hücreler pleomorfik, bizar nükleuslu ve belirgin nükleollüdür. Yaygın nekrozun varlığı ve canlı tümörün sadece kan damarları etrafında bulunması tipiktir. Nükleer pleomorfizm en belirgin şekilde

dejenerasyon/nekroz bölgelerine yakın bölgelerde görülmektedir. Tümör çok sayıda ve atipik özellikte mitotik figürler içermektedir. İnfiltratif büyüme paterni, yaygın vasküler invazyon ve ekstratiroidal yayılım sıklıkla gözlenen bulgulardır ve tümör genellikle komşu yumuşak doku, kas ve organlara ulaşmaktadır. Tümörle ilişkili makrofajlar ve non-neoplastik çok çekirdekli osteoklastik dev hücreler zengin stromal bileşende dikkati çekmektedir. Osteoklastik dev hücreler küçük ve monomorfik çekirdekleriyle ayırt edilebilirken, tümör dev hücreleri genellikle tek çekirdeklidir ve büyük, bizar şekilli çekirdeklere sahiptir, bu nedenle "canavar hücre" olarak adlandırılmaktadır. Tümöre sekonder değişiklikler arasında akut inflamatuar infiltrasyon, kanama, neoplastik kemik ve kıkırdakların oluşturduğu heterolog farklılaşma yer almaktadır (9,284,288,294,295).



Şekil 7: Anaplastik tiroid karsinomu (A: İğsi alanlar B: Atipik mitoz bizar hücreler C: Nekroinflamatuar aktivite D: Tümör dev hücreleri ve bizar hücreler)

İmmünohistokimya, ATK'nin ayırıcı tanısında önemli bir araçtır. İğsi morfolojiye sahip olan çoğu vakada pan-CK fokal ve zayıf immünreaktivite göstermektedir; pan-CK reaktivitesinin güçlü ve yaygın olması ise diferansiye tiroid

tümörlerine özgüdür. Bu durumun varlığı ATK tanısında şüphe uyandırmalıdır. Skuamoid hücreleri vurgulamak için EMA ve p63 belirteçleri; iğsi hücreler için Vimentin belirteci kullanılabilir. ATK'de tiroid orijinini gösteren TG ve TTF-1 nadir pozitif olup; bu durum ATK'nin diferansiye olmamış fenotipiyle uyumludur. PAX8, ATK'nin %50-80'inde sürekli olarak ifade edilen tek tiroid transkripsiyon faktörüdür ve bu nedenle ATK'nin iyi bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. PAX8 immünboyama paterni ATK'nin histolojik tipiyle ilişkilidir; örneğin, skuamoid alt tipin %100'ünde, sarkomatoid alt tipin ise yalnızca %50-60'ında PAX8 pozitiftir. ATK vakalarının en az %20'si keratin ve PAX8 negatif olduğundan dolayı tümörün primer olduğunu göstermek zaman zaman zor olmaktadır. ATK'nin undiferansiye doğası, p53 yaygın boyanması ve ortalama %30-50 arasında olan artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ile teyit edilmektedir. Ayrıca immünohistokimyasal olarak anti-BRAF V600E (VE1) antikoru, anti-RAS Q61R (SP174) antikoru ve pan-TRK antikorları ile ilgili mutasyon bölgeleri vurgulanabilir (9,288,294,296).

Anaplastik tiroid karsinomunun tümörogenezi hala net olmamakla birlikte, DTK ve PDTK'nin dediferansiyasyonu veya "de novo" gelişim ile ilişkilendirilmektedir. ATK vakalarının bir kısmında DTK tümör bileşeni veya DTK geçmişi gözlenmektedir. ATK'de en sık görülen moleküler değişiklikler *TP53* ve *TERT* promotor mutasyonlarıdır ve bu mutasyonların DTK'den ATK'ye tümör ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. DTK'den ATK'ye dönüşüm süreci incelendiğinde *BRAF* mutasyonlu vakaların %75'inde, *RAS* mutasyonlu vakalarının %38'inde DTK geçmişi veya eşzamanlılık gözlenmiştir. Genel olarak tiroid kanseri yüksek tümör mutasyon yüküne sahip bir malignite olarak kabul edilmezken, ATK'nin göreceli olarak daha yüksek bir mutasyon yüküne sahip olduğu gösterilmiştir. NGS analizlerinde ATK'deki en yaygın moleküler değişiklikler *TERT* promotöründe (%75), *TP53* (%63), *BRAF* (%45), *RAS* (%22), *PIK3CA* (%18), *EIF1AX* (%14) ve *PTEN* (%14) genlerinde tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmalar ATK vakalarının %2-3'ünde *NTRK* ve *RET* füzyonlarının tespit edilmesi, çok az sayıdaki hastaya son derece özgün hedefe yönelik tedavilerin sunulabilmesi açısından son derece önemlidir. *Wnt* sinyal yolunda moleküler değişiklikler, özellikle β-katenin (*CTNNB1*), *AXIN1* ve *APC* genlerinde mutasyonlar, kromatin düzenleme *SWI/SNF* kompleksi (*ARID1A, SMARCB1, PBRM1* vb.) ve histon metiltranferazları (*KMT2A, KMT2C, KMT2D* ve

SETD2) gibi epigenetikle ilişkili genlerde değişiklikler ATK örneklerinin %36'sında ve %24'ünde bulunmuştur. Ayrıca DNA eşleşme onarım yolu, vakaların %10-15'inde değişime uğramış olabiliceği düşünülmektedir. ATK hastalarındaki moleküler değişikliklerin bilgisi, hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasıyla son zamanlarda klinikte daha da önemli hale gelmiştir. Bu artan önem, ATA ve ESMO kılavuzlarında da tanınmış olup, cerrahi tedavi şansı olmayan ATK hastalarına moleküler test yapılması önerilmektedir (283,284,296).

Anaplastik tiroid karsinomunun prognozu çok kötü olup; mortalite oranı %90'dan fazladır. Olgularda ortalama yaşam süresi 6 ay civarıdır. Tanı anında büyük ve yaygın tümör varlığı, ileri yaş, akut semptomlar kötü prognostik faktörlerdir. ATK vakalarının çoğu tanı anında cerrahi olarak çıkarılamaz; ancak özenle seçilen küçük bir hasta grubu tedavi edici ameliyatlar geçirebilir. Cerrahi tedaviye ek olarak adjuvan RT ve KT uygulanmaktadır. Son yıllarda bunlara ek olarak tümörün moleküler mekanizmalarını inhibe eden hedefe yönellik tedaviler ve immünmodülatörler de alternatif tedavi yöntemleri arasındadır (9,283,284,296).

2.2.3. Tiroid C Hücreleri Kaynaklı Karsinomu

DSÖ'nün tiroid tümörleri sınıflandırmasında tiroidin C hücre kökenli karsinomu başlığı altında bulunan tek tümör medüller tiroid karsinomlarıdır. Medüller tiroid karsinomları (MTK) tiroidin C hücrelerinin diferansiyasyonu ile oluşan tiroidin malign neoplazileridir (9). DSÖ'nün son sınıflandırmasında MTK'ler için önemli bir değişiklik getirilmiş, bu tümörler için histopatolojik derecelendirme şeması sunulmuştur. Buna göre, tümör nekrozu, 2 mm²'de en az 5 mitoz ve/veya Ki67 proliferasyon indeksinin ≥ %5 olması özelliklerinden en az birini taşıyan tümörler yüksek dereceli, bu özellikleri taşımayanlar düşük dereceli olarak sınıflandırılmıştır (21). Bu derecelendirme şeması diğer tüm klinikopatolojik, prognostik ve laboratuvar parametrelerinden bağımsızdır ve bu şema ile MTK'lerin yaklaşık %25'inin yüksek dereceli olacağı öngörülmektedir. MTK'lerin derecelendirmesinin sonucu olarak yüksek dereceli MTK olgularına daha yakın klinik ve radyolojik takip getirebilir ve adjuvan tedavi uygulanabilir. Literatürde MTK'lerin genotipi ile histolojik derece arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur; ancak MTK'lerde RET

veya RAS mutasyonu ile histolojik derece arasında henüz bir ilişki bulunmuş değildir, bu alanda geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (19).

2.2.3.1.Medüller tiroid karsinomu

MTK tiroid bezinin nöroendokrin parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanan, tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %3'ünü oluşturan, nadir görülen bir tiroid tümörüdür (297). MTK sıklığı papiller karsinomun olgularının tanısındaki artış nedeniyle son dönemlerde rölatif olarak azalmıştır (9,298). MTK, görülme sıklığı nadir olmasına karşın, yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili bir tümördür ve tiroid karsinomuna bağlı ölümlerin ortalama %8.6'sını oluşturmaktadır. Düşük görülme sıklığı nedeniyle, literatürde az sayıda büyük ölçekli çalışma olması MTK tanı ve tedavisinde konsensus oluşumunda kısıtlamalara sebep olmuştur (299–301).

Medüller tiroid karsinomu olgularının yaklaşık %75-80'i sporadik ve %20-25'i herediterdir (302). Sporadik vakalar en sık 4-6. dekatta ortaya çıkarken; herediter vakalar ilgili olduğu sendromla uyumlu olarak daha erken yaşlarda teşhis edilmektedir. Herediter sendromlar multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A, ailesel medüller tiroid karsinomu (AMTK) ve multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2B'dir. MEN2 sendromları ve AMTK , 10. kromozom üzerinde kodlanan ve *RET* reseptör tirozin kinazın aktivasyonuna yol açan *RET* geninin patolojik germ line mutasyonu ile ilişkilidir ve otozomal dominant kalıtım göstermektedir (9,298,301,303). Sporadik MTK'nin ise kanıtlanmış bir etyolojisi bulunmamaktadır. Diferansiye tiroid tümörlerinde görülen iyonize radyasyon ile MTK gelişimi arasında herhangi bir ilişki görülmemektedir. Sporadik MTK etyolojisinde, pestisitler, endüstriyel kimyasallar, ağır metaller ve hava kirliliği gibi çevresel etkenlerin de oluşumuna katkısı olabileceği öne sürülse de kanıtlar kesin değildir. Ayrıca Hashimoto tiroiditi ve kronik hiperkalsemi gibi durumlarda da MTK ortaya çıkabilir; ancak MTK ile Hashimoto tiroiditi ilişkisi muhtemelen tesadüfidir (9,301,304,305).

Tiroidin sporadik ve herediter MTK'lerinin klinik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo-11: Sporadik ve herediter medüller tiroid karsinomları (298) *

	MEN2A	MEN2B	AMTK	SMTK
Oran	MTC'nin %20'si, kalıtsal olguların %80'i	MTC'nin %1'i, kalıtsal olguların %5'i	MTC'nin %4'ü, kalıtsal olguların %15'i	MTC'nin %80'i
Prezentasyon yaşı	Erken erişkinlik (3-4. dekat)	Süt çocukluğu/ çocukluk	Erişkinlik (5-6.dekat)	Erişkinlik (5-6.dekat)
Genetik Mutasyonlar	Germline RET mutasyonu (en sık ekzon 10-11)	Germline RET mutasyonu (%95'i ekzon 16 kodon M918T; %5'i ekzon 15 kodon A883F)	Germline RET mutasyonu (en sık ekzon 10-11)	%25-%45 somatik RET mutasyonları (en sık kodon M918T) %1-%7 germline RET mutasyonları Somatik RAS mutasyonları
Kalıtım	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Otozomal dominant	Yok
Eşlik eden hastalıklar	Feokromositoma (%50) Hiperparatiroidi (%25-30) Kutanöz liken amiloidoz Hirschsprung hastalığı	Feokromositoma (%50) Mukozal ganglionöroma Marfanoid görünüm	Yok	Yok
Fokalite	Genellikle multisentrik/bilateral	Genellikle multisentrik/bilateral	Genellikle multisentrik/bilateral	Genellikle soliter nodül
C hücre hiperplazisi	Var	Var	Var	Yok

**MEN2A: Multiple endokrin neoplazi tip 2A, MEN2B: Multiple endokrin neoplazi tip 2B
AMTK: Ailesel medüller tiroid karsinomu , SMTK: Sporadik medüller tiroid karsinomu
*298 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Sporadik MTK olguları, parafolliküler C hücreleri tiroid loblarının üst kısmında daha yoğun olduğundan dolayı, bu lokalizasyonda yer alan ağrısız tek bir tiroid nodülü şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir. Olguların yaklaşık %70 kadarında tümör tutulumuna bağlı boyunda lenfadenopatiler ve %15 kadarında üst solunum yolu ve sindirim sisteminin obstrüksiyonu nedeniyle dispne ve disfaji gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hastaların %5-10'u ise karaciğer, kemik, akciğer, beyin ve deri gibi uzak organ metastazları ile başvurmaktadır. Kalıtsal MTK'lerin de başvuru semptomları benzer olmakla birlikte; tümör hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin, ACTH ve peptid hormonlar nedeniyle yüz kızarıklığı, ishal, Cushing belirtileri gibi sistemik belirtiler de izlenmektedir (299,301,306,307).

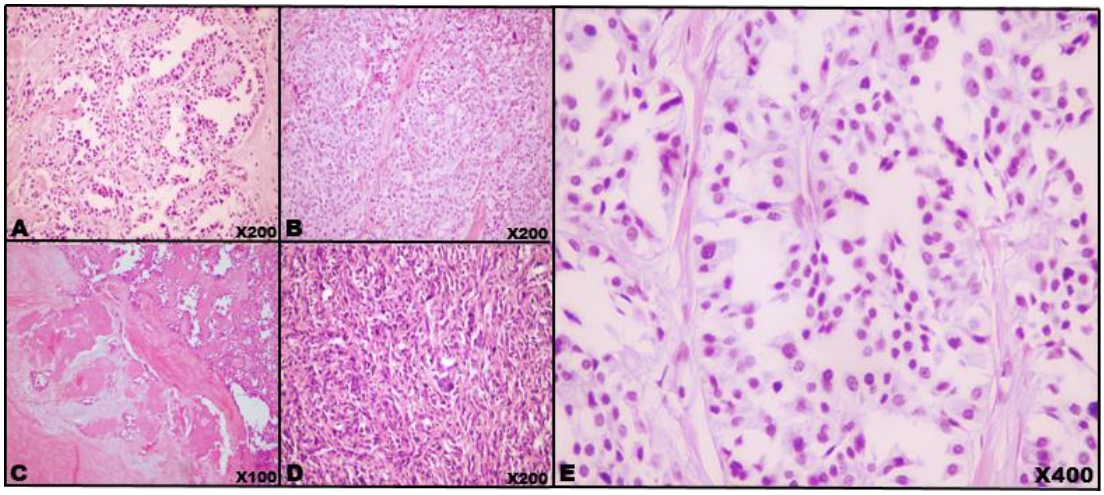
MTK’nin preoperatif değerlendirilmesinde radyoloji, laboratuvar testleri ve genetik testler birlikte kullanılmaktadır. Ultrasonografik inceleme ile tiroiddeki nodül ve boyundaki lenfadenopatilerin varlığı değerlendirilmektedir. Aynı zamanda serum kalsitonin ve CEA düzeyleri, C hücre kütlesi ile doğrudan ilişkili olduğu için önemli tanısal ve prognostik biyobelirteçlerdir. Boyunda lenfadenopati varlığında serum kalsitonin seviyesi 500 pg/mL'den yüksekse veya uzak metastaz bulgusu mevcut ise; boyun, toraks ve karaciğer BT; karaciğer MR ve kemik sintigrafisi/aksiyel MR önerilmektedir. FDG PET-BT metastazları tespit etmede duyarlılığı düşük olduğundan dolayı metastaz taramasında kullanılmamaktadır (303). Genetik incelemede *RET* mutasyonları, kalıtımsal MTK vakalarının tamamında, sporadik MTK vakalarının %6-10'unda bulunabildiğinden, sporadik MTK vakalarında da preoperatif olarak *RET* proto-onkogen mutasyonları için genetik test önerilmektedir. Ayrıca MTK hastalarının akrabalarında da kalıtımsal MTK varlığının taranması da tavsiye edilmektedir. Kalıtımsal MTK vakalarında spesifik germline *RET* mutasyonları, hastalığın başlangıç zamanı ve tümörün agresifliği ile yakından ilişkilidir. *RET M918T* somatik mutasyonunun, “wild” tip MTK'ye göre daha agresif özelliklere sahip olduğu ve uzak metastaz gibi özelliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Herediter olgularda, cerrahi sırasında olası hipertansif kriz nedeniyle feokrositoma mutlaka ekarte edilmelidir. Eğer feokromositoma tespit edilirse, hipertansif krizi önlemek için tiroid cerrahisi öncesinde alfa-bloker tedavisi uygulanmalı ve adrenalektomi ile feokromositoma çıkarılmalıdır (299,303,308,309).

Diğer tiroid tümörlerinde olduğu gibi MTK’de de radyolojik değerlendirme sonrasında İİAB ile patolojik tanı amaçlanmaktadır. MTK’de İİAB örneklerinde selülarite orta veya belirgindir. Tümör hücreleri izole hücreler ya da sinsityum benzeri kümeler halindedir. Hücreler plazmasitoid, çokgen şeklinde, yuvarlak ve/veya iğsi şekilli olabilir. Özellikle dev hücre alt tipinde nadiren bizar dev hücreler görülse de, tümör hücreleri genellikle hafif-orta derecede pleomorfizm göstermektedir. Nükleuslar yuvarlak, oval veya uzamış şekilli olup; sıklıkla eksantrik yerleşimlidir ve ince veya kalın granüler ("tuz ve biber") kromatin içermektedir. Binükleasyon sıklıkla, multinükleasyon nadiren bulunmaktadır. Nükleoller genellikle belirgin değildir. Ara sıra nükleer psödoinklüzyonlar görülmekle birlikte; nükleer oluklar nadir veya yoktur. Sitoplazma değişken miktarda ve granüler olup; bazı vakalarda Romanowsky boyası

ile gözyaşı damlası şeklinde küçük kırmızı-mor granüller görülmektedir. Sıvı bazlı yayma örneklerinde ince sitoplazmik vakuolizasyon belirgin olabilir. Tümör hücreleri nadiren sitoplazmik melanin pigmenti içerebildiğinden dolayı ayırıcı tanılarından biri de melanomdur. Olguların çoğunda kalın kolloide benzer, amorf şekilli amiloid materyal izlenmektedir (298,310–312).

MTK'nin makroskopik incelemesinde tümör boyutu oldukça değişkendir. Tümör 0.1 cm'den küçük olabileceği gibi, tüm tiroid lobunu tutacak kadar büyük de olabilir. Ortalama tümör boyutu genellikle 2-3 cm'dir. Sporadik MTK tek, keskin sınırlı, ancak kapsülsüz, gri-kahverenkli veya sarımsı renkte ve değişken kıvamda olabilir. Öte yandan, kalıtsal MTK'ler genellikle iki taraflı ve multiple odaklar halinde bulunmaktadır. Ailesel sendromlar nedeniyle profilaktik tiroidektomi yapılan olgularda belirgin tümörler görülmeyebilir, bu yüzden tüm tiroid bezleri titizlikle incelenmelidir (9).

MTK histopatolojik olarak olarak solid, lobüler, trabeküler veya insülar gelişim paterni gösteren geniş bir morfolojik görünüm yelpazesine sahiptir. Tümör hücreleri değişken boyutlardadır ve genellikle yuvarlak, çokgen, plazmasitoid veya iğsi hücrelerin karışımı şeklindedir. Nükleer pleomorfizm genellikle düşük-orta dereceli olsa da, bazı vakalarda belirgin şekilde pleomorfik nükleuslu hücreler de izlenmektedir. Nükleuslar genellikle yuvarlaktır; ince kromatin ve belirgin olmayan küçük nükleoller içermektedir. Bazı olgularda nükleer psödoinklüzyonlar da bulunmaktadır. Sitoplazma eozinofilik ya da amfofilik olup; iyi fikse olmuş preperatlarda ince granüler görünümdedir. Elektron mikroskobik incelemede ise sitoplazmada, ortalama çapları 280 nm ve 130 nm olan, her ikisi de kalsitonin üreten iki tip sekretuar granül gözlenmektedir. Mitotik aktivite genellikle düşüktür. Olguların ortalama %90'ında stromal amiloid birikimleri ile, çok nadir müsin içeren vakuoller ve psammom cismi benzeri yapılar izlenmektedir (9,313–315).



Şekil 8: Medüller tiroid karsinomu

Histopatolojik olarak sporadik MTK ile herediter MTK'yi ayırt etmek mümkün değildir; ancak tümörün bilateral ve multisentrik olması herediter MTK'yi düşündürtmektedir. Ayrıca primer C hücre hiperplazisi, diğer isimleri ile "neoplastik C hücre hiperplazisi" veya "tiroid intraepitelyal C hücre neoplazisi (THINC)" çoğunlukla herediter MTK ile ilişkilidir. Primer C hücre hiperplazisinin bazı sporadik mikroMTK olgularında da rapor edildiği akılda tutulmalıdır (9,316,317) .

MTK'nin nadir görülen, prognozda etkisi olmayan; ancak çeşitli ayırıcı tanıları olması nedeniyle tanınmaları önemli olan alt tipleri bulunmaktadır. Heterojen görülen tümörlerde bu alt tipler için nicel kriterler henüz belirlenmemiştir. MTK'nin alt tipleri, hisatopatolojik özellikleri ve ayırıcı tanıları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo-12: Medüller tiroid karsinomu alt tipleri, histolojik özellikleri ve ayırıcı tanıları (298) *

MTK alt tipi	Histolojik özellik	Ayırıcı tanı
Papiller/psödopapiller	Çoğunlukla psödopapilla, nadir papilla yapıları	PTK
Foliküler/tübüler	Calsitonin(+), TG(-) geniş, irregüler neoplastik foliküller	Foliküler neoplaziler
Dev hücreli	Multinükleer, hiperkromatik genişlemiş çekirdekli hücreler	Anaplastik karsinom
İğsi hücreli	Tek tek ya da gevşek küme halinde uzamış iğsi hücreler	Sarkomlar, anaplastik karsinom

Şeffaf hücreli	Şeffaf sitoplazmalı hücreler	RCC, şeffaf hücreli foliküler lezyonlar
Onkositik	Geniş, granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler	Onkositik neoplaziler, onkositik PTK
Amfikrin	Müsin ve calcitonin üreten hücreler	Sekretuar karsinom, metastatik adenokarsinom
Melanin üreten/pigmente	Saçılmış tarzda melanin pigment içeren hücreler	Melanoma
Mikst foliküler/medüller	Neoplastik foliküller ve medüller	Foliküler neoplaziler
Paraganglioma benzeri	Geniş, trabeküler patern gösteren hücreler	Paraganglioma, Hiyalinize trabeküler tümör
Skuamöz	Skuamöz diferansiyasyon gösteren hücreler	Anaplastik karsinom, Skuamöz diferansiyasyon izlenen PTK
Anjiosarkom benzeri	Psödosarkomatöz görünüm	Anjiosarkom
Küçük hücreli/nöroblastom benzeri	Yuvarlak-oval nükleus, dar sitoplazma, santrali nekrotik hücre yuvaları	Küçük hücreli akciğer karsinomu, lenfoma, küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler
Enkapsüle	İnce fibröz kapsül yapısı	

* 298 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

MTK'de tümör hücreleri, immünohistokimyasal olarak Sinaptofizin ve Kromogranin A gibi genel nöroendokrin belirteçlerle pozitif reaktivite göstermektedir. Aynı zamanda, parafolliküler C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin ve CEA nedeniyle, tümör hücrelerinde kalsitonin ve CEA immünohistokimyasal belirteçleri de pozitiftir. Kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) genellikle; ACTH, somatostatin, gastrin ve nörotensin gibi diğer peptit ürünleri bazı vakalarda pozitiftir. Tümörün tiroid kökenli olduğunu gösteren TTF-1 belirteci çoğu vakada pozitif olsa da, folikül epiteli kökenli tümörlerde görülen yoğunlukta boyanma göstermemektedir. PAX8 boyanması değişken ve zayıftır. TG ise negatiftir (9,315,318–324) .

Eldeki moleküler verilere göre, herediter MTK'lerin patogenezinde *RET* protoonkogenindeki germline mutasyonlar önemli bir rol oynamaktadır ve ana moleküler sürücü mutasyonudur. Aynı zamanda, sporadik MTK'lerin %40-60'ında somatik *RET* mutasyonları tespit edilmiştir. En yaygın somatik mutasyon ekzon 16'daki *M918T* mutasyonu olup; bu mutasyon MEN2B hastalarının %95-98'inde de kalıtımsal mutasyon olarak görülmektedir. Medüller tiroid mikrokarsinomlarında *M918T* mutasyonunun daha düşük yaygınlığı, *RET* mutasyonlarının tümör gelişiminin ikincil başlatıcısı olabileceği ihtimalini düşündürmektedir. Bunun dışında, MTK'lerde

RAS ailesine (*HRAS* ve *KRAS*) ait mutasyonlar da tespit edilmiştir. Sporadik MTK'lerin %10,1'inde *RAS* mutasyonları gözlenirken, *RET* mutasyonu taşımayan sporadik MTK'lerde bu oran *HRAS* için %56 ve *KRAS* için %12 olarak rapor edilmiştir. Bu bulgular, *RET* ve *RAS* ailesi mutasyonlarının birbirini dışlayan mutasyonlar olduğunu ve *RAS* aktivasyonunun MTK'nin gelişimi için alternatif bir moleküler yol olabileceğini akla getirmektedir. Ek olarak, sporadik MTK vakalarında *RET* ve *RAS* genlerinde nokta mutasyonlarının yanı sıra, *RET* ve *ALK* füzyonları (*GFPT1-ALK* ve *EML4-ALK*) da rapor edilmiştir. Bu tümörlerde *RET* ve *RAS* genlerinde nokta mutasyonlarının eksik olduğu durumlarda, füzyonların alternatif bir moleküler mekanizma olabileceği belirtilmektedir (9,325–333) .

Özet olarak, MTK'lerde *RET* ve *RAS* genlerine ait mutasyonlar ve füzyonlar, tümörlerin gelişiminde ve alt tiplerinin tanımlanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu genetik değişikliklerin anlaşılması, hastaların klinik yönetiminde ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir.

MTK'nin klinik seyri ve prognozuyla ilgili olarak, olguların yaklaşık %75'inde tanı anında boyundaki lenf nodlarına, %10-15'inde ise sıklıkla akciğer, karaciğer ve kemiğe; daha nadir adrenal bezler, hipofiz bezi ve meme gibi bölgelere uzak metastaz saptanmaktadır (299,334). Hastanın yaşı ve tümörün TNM evresi en önemli prognostik faktörlerdir. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları, hastalığın evresine bağlı olarak sırasıyla %65-90 ve %45-85 arasında değişmektedir. İleri hasta yaşı, erkek cinsiyet, sporadik form, yüksek mitotik aktivite, vasküler invazyon, ileri evre, servikal nodal metastaz varlığı, ishal, yüz kızarması gibi sistemik belirtilerin varlığı ve postoperatif kalsitonin yüksekliği kötü prognozu göstermektedir. Önemli bir mortalite sebebi olan bu tümörde hastalığın tedavi edilebilirliği için erken tanı oldukça önem taşımaktadır ve tiroid nodüllerinin takibinde rutin olarak serum kalsitonin düzeyine de bakılması önerilmektedir (9,335–337). Ayrıca yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi agresif davranışla, vasküler invazyon düşük hastalıksız sağkalım oranları ile, tümörde stromal desmoplazi metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir (9,314,338–341). Ek olarak MEN2B olgularında görülen MTK, MEN2A olgularındaki MTK'ye göre daha agresiftir. Bu durumun sebebi MEN2B hastalarının %95'inde görülen *RET M918T* mutasyonunun en agresif *RET* mutasyonu olmasıdır; ve bu mutasyonun sporadik olgularda da yaygın bulunması sporadik olguların da kötü prognoza sahip olmasını

açıklamaktadır (299,325,334,337,342) *RAS* mutasyonuna sahip sporadik hastalar ise daha az agresif bir klinik seyir sergilemektedir (328,329).

MTK tedavi yönetiminde, başlangıç olarak total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Lateral lenf nodu diseksiyonu klinisyenlerce tartışma konusu olup; bazı araştırmalarda sağkalım, hastalık nüksü ve metastaz açısından herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Olgulara cerrahi tedavi sonrasında multikinaz inhibitörleri ve RET inhibitörleri ile sistemik terapi verilmektedir. Seçilmiş bazı vakalarda, cerrahi rezeksiyonda R0 rezeksiyon şansı düşük olan geniş tümörü olan olgularda, cerrahi öncesinde de sistemik tedavi verilerek tümörün küçültülmesi ve sonrasında cerrahi tedavi uygulanması da alternatif tedavi yöntemidir. Bununla birlikte EBRT etkinliği kısıtlı olsa dahi tedavide uygulunan alternatif yöntemler arasındadır (297).

2.2.4. Mikst Medüller ve Folikül Epiteli Kaynaklı Tümör

Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom (MMFHK), tiroid bezinin morfolojik ve immünofenotipik olarak foliküler hücre ve C hücre kaynaklı tümör hücre popülasyonunun aynı lezyonda, bir arada bulunduğu primer malign epitelyal neoplazmıdır. MMFHK, tiroid tümörlerinin %0,5'ten azını oluşturan oldukça nadir bir tiroid tümörüdür (343). Literatürde kısıtlı sayıda MMFHK olgusu bulunmaktadır. Araştırmalara göre MTK vakalarının yaklaşık %8'inde spontan olarak diferansiye tiroid karsinomu morfolojisine de rastlanmıştır; ancak sadece %5'lik kısım MMFHK kriterlerini karşılayabilmiştir. Benzer şekilde 1420 diferansiye tiroid karsinomunun bulunduğu bir çalışmada 4 olguda MTK morfolojisi saptanmıştır ve olguların yalnızca 1 tanesi MMFHK tanı kriterlerini taşımaktadır. Tümörün ortalama görülme yaşı 53'tür ve hafif bir kadın baskınlığı mevcuttur (9,344,345).

Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom olguları genellikle boyunda şişlik ile başvurmaktadır; ya da tümör tesadüfen tespit edilen tek bir nodül olarak ortaya çıkmaktadır. Preoperatif ultrasonografik inceleme maligniteyi desteklese de, bu hastalığa özgün herhangi bir görünüm mevcut değildir. Ultrasonografik olarak lezyon düzensiz sınırlı, solid, hipoekoik ve vaskülariteden zengin nodül şeklindedir. Sintigrafide ise soğuk nodül görünümü mevcuttur (9,343,346,347). Tümörün

preoperatif değerlendirmesinde laboratuvar testleri de tanıya katkı sağlamaktadır. Parafolliküler C hücreleri kalsitonin salgıladığından serum kalsitonin düzeylerinin; follikül epitel hücreleri tiroglobülin salgıladığından tiroglobülinin seviyelerinin serumda birlikte yükselmesi tanıda anlamlıdır (346).

İİAB'de MMFHK açısından mikst morfoloji görülebilse de, genellikle tümörün baskın bileşene bağlı olarak medüller karsinom veya foliküler hücre kökenli karsinomun bulguları izlenmektedir (9,343,348–350).

Makroskopi spesmenlerinde tümörün boyutu oldukça değişkendir ve genellikle 1-5.5 cm arasında değişmektedir. Tümör tek odak halinde olabileceği gibi MEN ilişkili tümörler sıklıkla çoklu odak halinde izlenmektedir (346). Tümöre özgü makroskopi özellik bulunmamakla birlikte; baskın komponentin özellikleri görülmektedir. Tümör sıklıkla kapsülsüz, solid, kesit yüzü gri-beyaz renkli ve sert kıvamlıdır. Ortalama tümör çapı yaklaşık 3 cm'dir (9).

Histopatolojik olarak, tümörün tanımı gereği görülen temel özellik tümör içerisinde MTK ve foliküler hücre kökenli neoplastik bileşenlerin bir arada bulunmasıdır. İki bileşenin tümördeki oranları değişken olup; herhangi bir nicel kesinti değeri kriteri bulunmamaktadır. MTK bileşeni, geleneksel MTK'ye benzemektedir; foliküler hücre türevli bileşen ise genellikle konvansiyonel PTK ya da FVPTK'dir. FTK, PDTK veya nadiren ATK da olabilmektedir. MMFHK tanısında dikkat etmemiz gereken önemli bir özellik, tümörün MTK ve foliküler hücre kökenli bileşenlerinin bir arada bulunmasıdır. Aynı anda gelişen, ancak birbirine karışmayan iki farklı tümör morfolojisi MMFHK değil, senkron tümör olarak kabul edilmelidir. Tümörün lenf noduna metastazında da tıpkı tümörde olduğu gibi farklı bileşenler de görülebilir; ya da sadece tek bir bileşen izlenebilir (9,351).

İmmünohistokimyasal olarak tümörün MTK bileşeni, klasik MTK'de olduğu gibi Kalsitonin, CEA, Sinaptofizin ve Kromogranin A ile pozitif rektivite göstermektedir. Foliküler bileşen ise, folikül hücre kökenini gösteren TG immünohistokimyasal belirteci ile pozitiftir (348,349,352).

Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomun onkogenezinde eldeki bilgiler ışığında MTK ve PTK'nin birlikte görülme olasılığı için çeşitli teoriler bulunmaktadır. Buna göre, "çarpışma etkisi" teorisinde MTK ve foliküler tümör komponentleri için ayrı ayrı *RET* ve *BRAF* vb. mutasyonlarının tesadüfen birlikte

görüldüğü ve bu durumun embriyolojik ve genetik olarak farklılaşmış tümörlerin eşzamanlı olarak ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Her komponent *RET, BRAF, RAS* gibi ilişkili olduğu yürütücü mutasyonları taşımaktadır. Bir diğer teori, Volante ve arkadaşları tarafından önerilen "rehin" teorisidir. Bu teoriye göre, MTK hücreleri tarafından hapsedilen nonneoplastik foliküler hücrelerin trofik faktörlerle uyarılması sonucu hiperplastik foliküler hücrelere ve sonrasında hiperplastik foliküler hücrelerin de kazanılmış genetik bozukluklar nedeniyle neoplastik foliküler epitele dönüşümüne yol açtığı savunulmaktadır. Ek olarak Ljungberg ve arkadaşları tarafından önerilen "ortak kök hücre" teorisine göre ise, olası bir ortak progenitör hücrenin, muhtemelen ultimobronşial cisimde farklılaşarak parafolliküler ve foliküler hücrelerin ortaya çıkmasına yol açtığı ve radyasyon maruziyeti gibi ortak tümör indükleyici uyaranların, endodermal ve nöral krestten türeyen hücrelerde malign dönüşümünü teşvik ettiği belirtilmektedir (343,346,347,352).

Mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomun prognozu medüller komponente bağlıdır ve mortalite oranı %20 civarındadır. En önemli prognostik faktör radikal cerrahidir (9,343,347). Literatürdeki MMFHK vaka sayısı oldukça kısıtlıdır ve MMFHK tedavi rejimi hakkında yeterli yayın bulunmamaktadır. Ancak mevcut kaynaklara göre, tedavinin öncelikle medüller komponent tarafından belirlenmesi gerektiği önerilmektedir. Tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan tedavi yöntemleridir. Metastatik olgularda radyoaktif iyot tedavisinin de etkili olduğu görülmüştür (9,353).

2.2.5. Tiroidin Tükrük Bezi Tipi Karsinomları

Tiroid tümörlerinin çoğunluğu, foliküler hücrelerden veya daha az yaygın olarak parafolliküler hücrelerden kaynaklanırken, bazı nadir görülen primer tiroid karsinomu tipleri hakkında bilgi kısıtlıdır. "Tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları" tükrük bezlerine özgü neoplazmlara benzeyen, sıklığı nedeniyle patologlarca en alışılmadık primer tiroid tümörlerini temsil etmektedir. Bu nadir ve farklı morfolojideki tümörlere farkındalık geliştirmek doğru teşhis ve uygun hasta yönetimi açısından oldukça önem taşımaktadır (354). DSÖ tiroid tümörlerinin son

sınıflandırmasında nadir görülen bu tümörler için ufak değişikliklerde bulunmuştur. Son sınıflandırmaya göre "tiroidin primer mukoepidermoid karsinomu" ve "tiroidin tükrük bezi tipi sekretuar karsinomu (eski adıyla meme analog sekretuar karsinom)", olası hücre kökeni göz önüne alınarak tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları başlığı altında incelenmiştir (19).

Çoğu araştırmacıya göre tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları tiroidin pseudo-kapsülü içinde veya tiroid parankiminde bulunan ektopik tükrük bezi elemanlarından kaynaklanmaktadır ve bu grupta bulunan her iki tümör de tükrük bezlerindeki karşılıklarına benzer morfoloji sergilemektedir. Bununla birlikte bu tümörlerin epidemiyolojik, moleküler ve prognostik özellikleri tükrük bezindeki karşılıklarından farklıdır (20,354).

Son sınıflandırma öncesinde çeşitli kaynaklara göre bu tümör grubunda olabileceği düşünülen eozinofili içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom ise histogenezi bilinmeyen tiroid tümörleri kategorisi içerisinde bulunmaktadır (19,354).

2.2.5.1.Tiroidin mukoepidermoid karsinomu

Tiroidin primer mukoepidermoid karsinomu (TMEK) oldukça nadir görülen bir tümör olup; tüm tiroid tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. Literatürde 50'den az TMEK vakası tanımlanmıştır. TMEK vakalarının %46'sında PTK, %25'inde Hashimato tiroiditi birlikteliği bulunmaktadır (354–357). TMEK, PTK ile benzer epidemiyolojik özellikler taşımaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir (K/E:3/2) ve görülme yaşı 10-91(ortalama 47 yaş) olup; yaş aralığı oldukça değişkendir. TMEK etyolojisinde kesinleşmiş bir etken bulunmasa da bazı yayınlarda çocukluktaki iyonize radyasyon maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte etyolojide ektopik tükrük bezi dokusu veya kalıntı tiroglossal kanal suçlanmıştır; ancak foliküler hücrelerin metaplazisi daha olası bir etkendir (9,19,354,358,359).

TMEK olguları genellikle ağrısız tek nodül şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir. Preoperatif ultrasonografik değerlendirilmesinde sınırları düzensiz, heterojen, solid ve hipoekoik özelliktedir. Kalsifikasyon eşlik edebilir. Sintigrafide soğuk nodül olarak görülmektedir (354).

Makroskopik olarak TMEK'in tümör boyutu oldukça değişken olup; 0.3-10 cm arasında değişmektedir. Ortalama 2.7 cm'dir. Tümör genellikle kapsülsüzdür. Kesit yüzü gri-beyaz veya sarı-kahverenkli renklidir; solid görünümde ve sert kıvamlıdır. Mukoid ve kistik boşluklar içermektedir (9,354).

İİAB ile tanı almış literatürde birkaç adet TMEK vakası bulunmaktadır (360–362). İİAB'de, tümörün bifazik paternini yansıtan epidermoid hücreler ve vakuolize sitoplazmalı, müsin üreten, taşlı yüzük morfolojisinde hücreler görülmelidir. Ayrıca hiyalin cisim ve/veya amorf materyal içeren, mikrokistik paterne sahip hücre tabakaları da izlenebilmektedir (361–365).

Histopatolojik olarak TMEK ile tükrük bezinin mukoepidermoid karsinomu (MEK) benzese de, tam olarak aynı değildir. Tiroidde farklı histolojik özellikler tanımlanmıştır, ancak anastomoz yapan tabakalar halinde bulunan epidermoid/skuamoid hücreler ve fibröz veya sklerotik stroma içerisindeki mukositler gibi ortak özellikler mevcuttur. Mukus hücreleri küboidal veya goblet hücre benzeri olabilir; nadiren duktusları veya glandüler boşlukları döşeyebilirler. Bu hücreler köpüksü bol sitoplazma ve hiyalin, kolloid benzeri PAS pozitif hücre içi birikimler (hiyalin cisimler) içermektedir. Bazen silya içeren hücreler de bulunabilir. Skumoid bileşen ise, yuvarlak veya oval çekirdeklere, santral yerleşimli belirgin nükleollere, hücreler arası köprülere ve tükürük bezi MEK'sine kıyasla keratinizasyon, keratin incileri veya keratin debrilerine sahiptir ve olguların üçte birinden fazlasında görülmektedir. Dağınık seyrek mitozlar, zeminde ekstrasellüler mukus ve kistik değişiklikler izlenebilir. Bununla birlikte bazı olgularda PTK benzeri nükleer sınır düzensizlikleri, nükleer oluklar ve psammomatöz cisimcikler gözlenebilir, ancak genellikle karakteristik PTK nükleer özelliklerine sahip değillerdir. TMEK için henüz belirlenmiş bir derecelendirme sistemi yoktur (9,354,356–358,362,366,367).

İmmünohistokimyasal incelemede TMEK olgularının önemli bir kısmında keratinler, TTF-1, TG ve PAX8 ile pozitif reaktivite izlenmektedir. Bu durum TMEK'in metaplazik foliküler tiroid epitelinden türediği tezini desteklemektedir. Goblet benzeri hücrelerde TTF-1 ve PAX8 immünohistokimyasal belirteçleri ve müsikarmin histokimyasal belirteci birlikte ifade edilmektedir. Histomorfolojik olarak, TMEK ile foliküler epitel kaynaklı tümörler veya iyi diferansiye tiroid karsinomları arasında geçişler bildirilmiştir ve iyi diferansiye karsinomdan TMEK'e

doğru TTF-1 ve TG için pozitif boyanma oranının azaldığı gösterilmiştir. TMEK'in sıklıkla eşzamanlı olarak PTK ile görülmesi ve psammomatöz cisimlerin de varlığı metaplazik foliküler epitel kaynaklı olduğunu daha da desteklemektedir. Ek olarak TMEK'de epidermoid hücreler ve duktal bazal hücrelerde p63 ile pozitifliği; mukositlerde poliklonal CEA pozitifliği görülmektedir. Epidermoid bölgelerde P-kadherin ifadesi ve E-kadherin anormallikleri de bulunabilir (354,356,357,368,369).

Literatürde TMEK vakaları az olmakla birlikte; bu tümörün karsinogenezinde birtakım muatasyonlar incelenmiştir. Tükrük bezine ait mukoepidermoid karsinomlarda bulunan *CRTC1-MAML2* translokasyonu (t(11 ;19)), incelenen TMEK olgularının üçte birinde tespit edilmiştir. Bir olguda bu translokasyon bulunmamakla birlikte; kromozomal kopya sayısında hafif artış gözlemlenmiştir. Ayrıca 1 olguda *BRAF* mutasyonu saptanmıştır. Ek olarak PTK ve mukoepidermoid karsinomun birlikte bulunduğu olgular da *RET/PTC1* ve *RET/PTC3* yeniden düzenlemeleri de tespit edilmiştir. Mukoepidermoid karsinomda *HRAS, KRAS* veya *NRAS* mutasyonları bulunmamaktadır (9,354,370–373).

TMEK genellikle düşük dereceli ve yavaş seyirli bir tümör olup; klinik davranışı ve prognozu PTK'ye benzemektedir. Tümörün yavaş seyirli biyolojisi nedeniyle prognoz uzun vadede çok iyidir. Servikal lenf nodu metastazları yaygın olsa da, uzak metastaz oldukça nadir görülmektedir. Olguların yaklaşık %10'u ATK'ye transforme olmaktadır. Erken teşhis ve tedavi önemli bir prognostik faktördür ve uzak metastazı bulunan olguların daha kötü bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Agresif klinik davranış, yüksek dereceli histolojiye veya diferansiyasyonu olmayan bir bileşene sahip olgularla ilişkilidir. Mortalite görülen vakaların %18'inde ileri yaş ve az diferansiye veya anaplastik komponentin varlığı dikkati çekmektedir (9,354–358,374).

TMEK'in önerilen tedavisi total tiroidektomi veya daha konservatif bir yaklaşım olan subtotal tiroidektomi ile yakın klinik takibi içermektedir. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu rutin önerilmemektedir; yalnızca metastatik olgularda uygulanmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid hormonu baskılama gibi adjuvan tedaviler önerilse de, TMEK genellikle radyoaktif iyot alımı yapmadığından etkinliği gösterilmemiştir. İlerlemiş vakalarda kemoterapi de denenmiş olup; tedaviye kanıtlanmış bir katkısı bulunmamıştır. Cerrahi tedavi sonrası nüks ve/veya uzak

metastazlar oldukça nadirdir. Takip süreleri değişmekle birlikte, rapor edilen olgularda hastalıksız dönemler genellikle 1 ile 15 yıl arasında saptanmıştır (354–357,361,368,369).

2.2.5.2.Tükrük bezi tipi sekretuar karsinom

Tükrük bezi tipi sekretuar karsinom (SK), başlangıçta “asiner hücreli karsinom” olarak sınıflandırılan; morfoloji, immünohistokimya ve genetik özellikler açısından memenin SK'una benzerlik gösteren tükürük bezi tümörlerinin bir alt kümesi olarak 2010 yılında Skálová ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu tümörlere başlangıçta "meme analog sekretuar karsinom" denilmiş, daha sonra DSÖ’nün baş ve boyun tümörleri sınıflandırmasında SK olarak adlandırılmıştır. SK daha sonra 2022 yılı sınıflandırmasında DSÖ’nün endokrin tümör sınıflandırmasında yer almıştır. Sekretuar karsinom (SK) tükrük bezi ve meme yanısıra; cilt, sinonazal mukoza, akciğer ve tiroidde nadir görülmektedir. Literatürde 12 adet tiroidin primer tükrük bezi tipi sekretuar karsinomu olgusu bulunmaktadır (19,20,354,375–377).

Tiroidin sekretuar karsinomu tanısından önce, klinik öykü ve görüntüleme ile tiroidin ikincil tutulumları dışlanmalıdır. Bu çoğu vakada kolay olmakla birlikte; literatürde bulunan bir olguda tiroid bezi ve trakeanın yaygın tutulumu görülmüştür ve bu durum ikincil tiroid tutulumunun kesin olarak dışlanmasını zorlaştırmıştır. Tükrük bezindeki sekretuar karsinomlar genellikle iyi prognoza sahip düşük dereceli tümörler olarak kabul edilirken, tiroid SK’leri daha agresiftir. Tükrük bezi SK’ler ortalama 45 yaşında saptanmaktadır. Tiroid SK’ler ise, daha yaşlı bir nüfusta, yüksek tümör evresi ve yerel ileri hastalıkla prezentasyon göstermektedir. Bu tümörlerde ortalama görülme yaşı 61.5 olup; hastaların neredeyse yarısı 70'li yaşlarındadır. Ek olarak tükrük bezi SK olgularında cinsiyet dağılımı eşittir. Tiroid SK’ler ise diğer tiroid neoplazmlarında görülen dağılıma benzer şekilde kadın hastalarda daha sık görülmektedir (354,378,379).

Tiroidin tükrük bezi tipi sekretuar karsinomları sıklıkla tek taraflı nodül şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir. Preoperatif ultrasonografik ve tomografik incelemesinde heterojen, soliter kalsifiye kitle görünümündedir (354).

Makroskopik olarak literatürdeki tiroid SK olgularının boyutları 2.7-7.6 cm arasında değişmektedir. Ortalama tümör çapı 4.4 cm'dir. Tümör genellikle kapsülsüz, infiltratif sınırlı olup; kesit yüzü beyaz kahverenkli, sert kıvamlıdır. Olguların bazıları hemoraji veya nekroz içermektedir (354).

Tiroid SK'nin nadir görülmesi nedeniyle, literatürdeki olgu sayısı kısıtlıdır ve İİAB bulguları hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Yayma örnekleri genellikle sellüler niteliktedir. Koheziv epitelyal hücreler, papiller yapılar ve monomorfik hücre kümeleri içermektedir. Sitoplazma bol ve eozinofiliktir. Sitoplazmik vakuoller içermesi neneniyle taşlı yüzük benzeri görünüm de sergileyebilir (354,380,381). Desai ve arkadaşlarının bir SK olgusunda da benzer şekilde, İİAB sellüler niteliktedir ve gevşek koheziv tabakalar ve monomorfik hücre kümeleri halinde, belli belirsiz asiner yapılar oluşturan hücrelerden oluşmaktadır. Nükleuslar genişlemiş ve tek tip olup; nadiren sınır düzensizlikleri, dağınık kromatin, oluklar ve değişken derecede belirgin, merkezi yerleşimli nükleoller içermektedir. Sitoplazma bol miktarda, eozinofilik ve hafifçe kabarık görünümlüdür. Bu özellikleri nedeniyle olguda ayırıcı tanıda PTK de düşünülmüştür ve aspirasyondan yapılan hücre bloğuna TTF1 ve TG immünohistokimyasal belirteçleri uygulanmıştır; ancak hücre sayısı sağlıklı değerlendirmeye izin vermemiştir. Sonrasında olguda SK tanısı histopatolojik özelliklerle konulmuştur (377).

Histopatolojik olarak tümör, tükürük bezinin veya memenin SK'sinebenzerlik göstermektedir (19). Fibröz septalalarla ayrılmış lobüle yapı, yoğun hiyalinize ve fibrotik bir stroma, mikrokistik, solid, kribriform, tübüler, trabeküler, foliküler, papiller veya psödopapiller gibi farklı büyüme paternleri gösteren tümör hücreleri izlenmektedir. Kistik yapıların lümeninde karakteristik olarak eozinofilik veya hafif bazofilik sekresyon bulunmaktadır. Tümör hücreleri çokgen ve uniformdur; eosinofilik granüler veya vakuolize bir sitoplazmaya sahiptir. Nükleus/sitoplazma oranı düşük-orta düzeydedir. Nükleuslar yuvarlak veya oval şekillidir; dağınık veya veziküler kromatin ve tek, merkezi, bazen eozinofilik bir nükleol içermektedir. Bazı olgularda nükleer oluklar, psödoinklüzyonlar ve psammomatöz kalsifikasyonlar da rapor edilmiştir. Tümörde mitotik aktivite değişken olup; tümörün klinik gidişi ile ilişkisi bulunmamaktadır. Literatürdeki 5 olguda Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmiş ve genellikle düşük saptanmıştır (% 0-5). Sadece bir olguda daha

yüksek bir Ki-67 değeri (%20) rapor edilmiş ve bu olgu daha agresif bir seyir göstermiştir (354,377,379–383).

İmmünohistokimyasal olarak tiroidin primer SK'si tükrük bezinin ve memenin SK'leriyle benzer şekilde GATA3, Mammaglobin, GCDFP-15 ve S100 belirteçleri ile pozitif; TTF-1 ve TG ile negatiftir. Değişken PAX8 reaktivitesi göstermektedir (20).

Tiroid SK'lerinin kökeni henüz tam belirlenememiştir. Tüm anatomik bölgelerdeki SK'ler, 12.kromozomunda yer alan *ETV6* ve 15.kromozomda yer alan *NTRK3* geninin füzyonuna sahiptir. *ETV6-NTRK3* füzyonları sadece SK'lerde değil, aynı zamanda PTK ve diğer bazı tiroid karsinomları, infantil fibrosarkom gibi çeşitli diğer kanser türlerinde de tespit edilmiştir. Tükrük bezi SK'leri ile tiroid SK'lerinde spesifik füzyon kırılma noktaları bulunmaktadır. Tükrük bezi SK'leri genellikle *ETV6*'nın 5. eksonu ile *NTRK3*'ün 15. eksonu arasında, tiroid SK'leri *ETV6*'nın 4. eksonu ile *NTRK3*'ün 14. eksonu arasında füzyon kırılma noktası göstermektedir; ancak tümörler arasında bir miktar örtüşme de vardır (20,354,384–388).

Tiroid SK olgularının üçte biri eşzamanlı PTK ile ortaya çıktığından ve bazı PTK'lerde aynı mutasyon bulunduğundan tiroid SK'nin foliküler kökenli epitelyal bir tümörü temsil edebileceği ve benzer patojenik mekanizmalara sahip olduğu öne sürülmüştür. Ancak tiroid SK'ler genellikle TTF1 ve TG için negatif olup; olguların çoğu eşzamanlı PTK olmaksızın meydana gelmektedir (378,383,389).

Tiroid SK'lerin prognozunu incelediğimizde, tükrük bezinin SK'leri ile karşılaştırıldığında daha agresif bir seyir izlemektedir. Literatürde on adet vakaya ait takip verileri bulunmaktadır. Bu vakaların yarısından fazlasında lokal nüks veya metastaz saptanmıştır. Vakaların %82'sinde peritiroidal yumuşak doku, trakea, mediasten ya da kıkırdak dokuya ekstratiroidal invazyon; %64'ünde bölgesel lenf nodu metastazı; %27'sinde karaciğer, akciğer, kemik ve yumuşak dokuya uzak metastaz saptanmıştır. Ekstratiroidal yayılımın varlığı ve pozitif cerrahi sınırlar ile lokal nüks riski arasında ilişki tespit edilmiştir (354,382,383).

Tiroid SK tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Tüm vakalar tiroidektomi geçirmiştir. Bazı vakalara radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmıştır. Tümör foliküler diferansiyasyona sahip olmadığı için, radyoaktif iyot tedavisinin etkisiz olduğu düşünülmektedir. Aynı nedenle tedavi yanıtını serum TG düzeyleri ile takip etmek de mümkün değildir. Ek olarak hedefe yönelik tedavilerden biri olarak

tirozin kinaz inhibitörleri bazı tiroid SK olgularında kullanılmıştır. En umut verici tedavi seçeneği ise *NTRK* inhibitörlerinin kullanımı olsa da, şu an için bu ajanlar sadece tükürük bezlerinin primer tümörlerinde kullanılmaktadır. Genel olarak adjuvan tedaviye dair kanıtlar sınırlıdır ve hangi tedavi yönteminin diğerinden daha üstün olduğu konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (354,382,390,391).

2.2.6. Histogenezi Bilinmeyen Tiroid Tümörleri

DSÖ'nün son sınıflandırmasında iki tümör tipi için histogenezi belirsiz tiroid tümörleri kategorisi tanımlanmıştır. Eski adıyla "papiller tiroid karsinomunun kribriform-moruler varyantı" olarak bilinen "kribriform moruler tiroid karsinomu" moleküler mekanizmaları ve immünohistokimyasal bulguları farklı olduğundan, farklı bir tümör grubu olarak değerlendirilmiş ve PTK'nin alt tipi olmaktan çıkarılmıştır. Tümör adlandırması yeni DSÖ sınıflandırma şemasında "kribriform-morüler tiroid karsinomu" olarak değiştirilmiş ve tümör histogenez belirsizliği taşıyan tiroid tümörleri başlığı altında sınıflandırılmıştır. Benzer bir şekilde, nadir görülen "eozinofili izlenen sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMECE)" adlı tümörün kesin kökeni de bilinmemektedir. Bu tümörler follikül epiteli kökenli tiroid karsinomlarından immünohistokimyasal ve moleküler olarak farklılık göstermektedir. Ek olarak SMECE tükürük bezleriyle ilişkilendirilen gen füzyonlarını da göstermez (19,20).

2.2.6.1. Eozinofili içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom

Eozinofili içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom (SMECE), epidermoid/skuamoid ve glandüler diferansiyasyon gösteren hücreler ve stromal fibrozis, eozinofilik ve lenfositik infiltrasyon izlenen malign bir tiroid tümörüdür (9,354).

SMECE, ilk kez 1991 yılında TMEK'in bir alt kümesi olarak tanımlanmıştır. Şu anda SMECE, ayrı bir tümör olarak kabul edilmektedir ve bugüne kadar literatürde sadece 56 olgu rapor edilmiştir. SMECE %91.1 oranında kadınlarda ve üçüncü-sekizinci dekatta görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 50'lerin ortasıdır. Neredeyse

tüme yakınının kadınlarda görülme eğilimini açıklamak için hormon reseptörü ifadesi incelenmiştir, ancak tümör hücreleri östrojen, progesteron veya HER2 reseptörlerini immünohistokimyasal olarak ile ifade etmez. Vakaların büyük çoğunluğunda Hashimoto tiroiditi eşlik etmektedir (354,356,358,392,393). Ayrıca olguların yaklaşık %20'sinde PTK birlikteliği rapor edilmiştir (19). Literatürde bir olguda anaplastik karsinom ve bir olguda NUT karsinom ile birlikteliği rapor edilmiştir (394,395).

Tümör genellikle tek taraflı, yavaş büyüyen, ağrısız boyun kitlesi olarak klinik prezentasyon göstermektedir. Bazı durumlarda tümör hızlı büyüme gösterebilir; yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı ve laringeal sinirin etkilenmesine bağlı ses kısıklığına da sebep olabilir (9,354). Preoperatif ultrasonografik incelemede tümör, sınırları düzgün, lobüle ya da düzensiz özellikte, hipoekoik veya heterojen görünümde soliter kitle şeklindedir. Kalsifikasyon içerebilir. Sintigrafide soğuk nodül, BT'de ise izodens kitle görünümündedir (354).

Preoperatif sitolojik tanı, bulguların belirsiz ya da değişken olması nedeniyle oldukça zordur. Sadece 6 vakada tümörü tanımlayıcı sitolojik özellikler tarif edilmiştir. Aspirasyon yaymalarında müsinöz materyal ve/veya eozinofillerin bulunduğu zeminde, epidermoid ve glandüler farklılaşma gösteren malign neoplastik hücrelerin kombinasyonu görülmektedir. Ek olarak keratin incileri ve skuamöz hücre kümeleri de izlenmektedir. Epitelyal hücreler bol sitoplazma, düzensiz membranlı oval çekirdekler, ince granüler kromatin ve küçük nükleollere sahiptir. Yaymalarda bazen iğsi görünüm de olabildiğinden MTK'yi de anımsatmaktadır. PTK ve MTK ile ayrımında skuamoid tümör hücrelerinde PTK ve MTK nükleer özelliklerinin bulunmaması önem taşımaktadır. Tiroid aspirasyonunda eozinofil varlığı, SMECE düşüncesini akla getirmekle birlikte, bu özellik duyarlı ve özgül değildir. Eozinofil varlığı SMECE sitolojik örneklerinde çok değişkendir ve diğer benign veya malign birçok tümörde de bildirilmiştir (393,396–399).

Makroskopi örneklerinde tümör boyutu oldukça değişken olup; tümör çapı 0.5-13 cm arasında değişmektedir. Literatürdeki olguların ortalama çapı 4.4 cm'dir. Tümör genellikle kötü sınırlı ve infiltratiftir; nadiren düzgün sınırlı olmaktadır. Kesit yüzü gri-beyaz renkli veya sarı-kahverenkli, solid ve serttir. Bazı olgular kistik değişiklikler de içermektedir (9,354).

Histopatolojik olarak bu tümörün en belirgin özelliği sklerotik stroma ve içerisindeki yoğun eozinofil, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonudur. Eozinofil miktarı oldukça değişkendir ve fokal odaktan eozinofilik abselere kadar geniş bir spektrum göstermektedir (393,398). Tümör hücreleri anastomoz yapan kordonlar ve yuvalar şeklinde gelişim paterni göstermektedir. Tümörde bazen hücresel kohezyonun azlığı nedeniyle psödoanjiyomatöz gelişim paterni de izlenmektedir. Epidermoid hücre yuvalarının arasında mukus salgılayan hücreler ve ekstraselüler mukus birikintileri bulunmaktadır. Keratinizasyon TMEK kadar olmasa da sıklıkla görülmektedir ve keratohiyalin granüller veya keratin incileri şeklindedir (9,354,358,400). Tümör hücreleri poligonal şekillidir, hafif-orta derecede nükleer pleomorfizm, oval nukleus, belirgin nükleol, veziküler kromatin içermektedir. Bazı olgular da nükleer sınır düzensizlikleri, yarıklanmalar ve psödoinklüzyonlar bulunsa da, genel olarak tümör iyi gelişmiş PTK nükleer özellikleri taşımamaktadır. Tümörde mitotik aktivite oldukça değişken olup; 2 mm²'de 1-6 mitoz bulunmaktadır. Bazı olgularda atipik mitotik figürler ve multinükleer dev hücreler de görülmektedir (9,354,358,398,400,401). Lenfovasküler ve perinöral invazyon sıklıkla bulunmaktadır. Olguların önemli bir kısmında Hashimoto tiroiditi zemini ve bazı olgularda fibrotik alanlar içerisinde skumöz metaplazi bulunmaktadır (9,354).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri Galektin 3, p63 ve CK19 ile güçlü pozitif; TTF1 ve TG ile değişken derecede pozitif reaktivite gösterirken; Kalsitonin, Kalponin, S100, SMA, ER ve PR negatiftir (392).

SMECE'nin histogenezisi tartışmalıdır ve yeni DSÖ sınıflandırmasında histogenezisi belirsiz tümörler arasına almıştır. Tümörün ultimobronşiyal hücrelerden kaynaklanması olasıdır. Diğer bir hipotez de foliküler hücrelerin skuamöz metaplazisi mekanizması aracılığıyla foliküler hücre kökeninden geliştiği yönündedir; ancak bu görüş PAX8 ve TG pozitif olmaması nedeniyle desteklenmemektedir. Daha önce MEK'nin alt tipi olarak sınıflandırılan bu tümörde, çok nadir istisnalar dışında MEK (*MAML2* rearrajmanı) veya PTK (*BRAF* mutasyonu) ile ilişkili gen değişiklikleri saptanmamıştır (19,20,354,394,395,398,400,402). Son zamanlarda SMECE karsinogenezinde *NTRK1*'in translokasyonsuz overekspresyonu, *MET* hiperploidisi ve *APC* mutasyonlarının da adı geçmektedir (398,400).

Ek olarak SMECE olgularının tüme yakınında, Hashimoto tiroiditi ile özellikle fibrozisli türünün olması dikkat çekicidir ve hastalığının kökenini aydınlatmak için bu yönde yapılan çalışmalarda, bazı vakalarda IgG4-pozitif plazma hücreleri de tespit edilmiştir; ancak IgG4 ile ilişkili sklerozan hastalığa ait belirti saptanmamıştır. Tümörle ilişkili eozinofilik inflamasyonun varlığı da, muhtemelen tümörün eozinofilleri çeken bir kemokin üretmesine bağlı olmaktadır (286,354,358,393).

SMECE tanımlandığı ilk yıllarda düşük dereceli bir tümör olarak ifade edilse de, ilerleyen yıllarda tümörün potansiyel olarak agresif davranış sergileyebildiği de görülmüştür. SMECE olgularının yaklaşık %42'sinde peritiroidal yumuşak doku, özofagus, trakea, rekürrent laringeal sinir, mediasten, larinks vb. bölgelere ekstratiroidal yayılım saptanmıştır. Ayrıca olguların %35'inde bölgesel lenf nodu metastazı ve %14'ünde akciğer, karaciğer, kemik, dura, periton, mediasten, göğüs duvarı ve ekstremiteler gibi bölgelere uzak metastaz rapor edilmiştir. Literatürde mortal seyretmiş izole SMECE olguları da bulunmaktadır (9,354).

SMECE'nin tedavisinde, genellikle total tiroidektomi tercih edilmektedir. Daha az invaziv bir yaklaşım olarak lobektomi veya subtotal tiroidektomi de uygun klinik takip ile diğer seçenek olarak düşünülebilir. Eğer lenf nodu tutulumu şüphesi varsa, seçilmiş lenf nodunun incelenmesi önerilmektedir. Radyoaktif iyot tedavisi, eksternal ışın radyoterapisi ve kemoterapi, bazı vakalarda kullanılmış olsa da, bu ek tedaviler için yeterli bilgi ve tedavide oynadıkların rol henüz belirlenememiştir. Sonuç olarak, SMECE' nin tedavi yaklaşımında daha fazla araştırma ve çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır (354).

2.2.6.2. Kribriform morular tiroid karsinomu

Kribriform-morular tiroid karsinomu (KMTK), başlangıçta papillaların varlığı ve bazı durumlarda PTK'nin tanısal nükleer özelliklerin bulunması nedeniyle papiller karsinomun bir alt tipi olarak sınıflandırılmıştır; ancak yapılan araştırmalarda bu tümörün foliküler hücre kökenli tiroid karsinomunlarından farklı bir moleküler ve immünohistokimyasal profil sergilediği görülmüştür. Bu nedenle, tümör adlandırması yeni DSÖ sınıflandırma şemasında "kribriform moruler tiroid karsinomu" olarak değiştirilmiş ve tümör histogenez belirsizliği taşıyan tiroid tümörleri başlığı altında

sınıflandırılmıştır (19–21).

KMTK olgularının hemen tümü kadınlarda görülmektedir. Tümörün görülme yaşı 8-61 olup; ortalama yaş 24-30'dur. Tümörün sporadik ve familyal formları mevcuttur. Olguların yarısı FAP veya Gardner sendromuyla ilişkilidir. Ayrıca boyun bölgesine radyasyon maruziyeti olan olgular da tespit edilmiştir (403–405).

KMTK, çoğu olguda rutin fizik muayene veya ultrasonografi sırasında insidental olarak, FAP hastalarında tarama çalışmalarında ve tiroid bezinin büyümesi nedeniyle tespit edilmektedir. Tümör daha az yaygın olarak boyun ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve/veya baş dönmesi gibi semptomlara da sebep olabilir. Bazen hastalar kendileri tiroid kitlelerini fark ettikleri için de başvurmaktadır (404,406–408).

KMTK olgularında radyolojik değerlendirme yanı sıra; ayrıntılı laboratuvar ve klinik değerlendirme de önem taşımaktadır. Hastalar genellikle ötiroiddir. Serum TG düzeyleri normal ya da hafif yüksektir (404,409). Tümör ektopik olarak β-hCG salgıladığı için serumda β-hCG yüksekliği görülebilmektedir ve literatürde yalancı pozitif gebelik tanısı almış olgu mevcuttur(410). KMTK olgularında mutlaka FAP taraması yapılmalıdır (411). Ultrasonografi diğer tiroid tümörlerinde olduğu gibi KMTK'lerde de sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Tümör genellikle ultrasonografik malignite kriterlerini taşımamaktadır; klasik PTK'den ziyade foliküler tümör veya nodüler guatr ile benzerlik göstermektedir (404,409,412,413).

İİAB yaymaları genellikle hipersellüler niteliktedir ve kolloid içermemektedir. Tümör hücreleri uzun, kolumnar, iğsi ve oval şekilli olup; papilla benzeri yapılar oluşturmaktadır. İğsi ya da oval tümör hücre kümeleri arasında, yuvarlak-oval şekilli yarıklanma şeklinde boşluklar ve kribriform yapılanma izlenmektedir. Fokal nükleer soluklaşma, nükleer membranda kalınlaşma, nükleer "groove" ve psödoinklüzyonlar bulunmaktadır; ancak psödoinklüzyonlar konvansiyonel PTK'deki kadar fazla değildir. Skuamöz moruller diğer bir bulgudur (414,415).

Makroskopik olarak çoğu tümör düzgün sınırlı veya enkapsüledir. Kesit yüzü beyaz-kahverenkli ve solid özelliktedir. Tümörde nadiren kistik görünüm de izlenebilmektedir. Her iki tiroid lobunda da tümör aynı oranda bulunmaktadır. Tümör çapı 0.2-9 cm arasında değişmektedir ve ortalama tümör çapı 2.4 cm'dir. FAP ile ilişkili olanlar sporadik olanlara göre daha küçük boyutlu, multifokal ve bilateraldir. Sporadik vakalar ise genellikle daha büyük çaplı tek nodül şeklindedir (404).

Histopatolojik incelemede KMTK genellikle düzgün sınır veya kapsül ve fibrotik septalarla ayrılmış lobüllere sahip bir çatı göstermektedir. Mikroskobik olarak foliküler, kribriform, papiller, trabeküler ve solid paternler ile morular yapılar bir aradadır (9,404,416). Kribriform yapılar fibrovasküler stroması olmayan hücre kordonlarından ve foliküllerden oluşmaktadır; kolloid içermemektedir. Dallanmayan papillalar ve psödopapiller yapılar, küboidal veya kolumnar hücrelerle çevrelenmektedir. Trabeküler alanlarda genellikle hiyalinize trabeküler tümörü taklit eden iğsi hücreler izlenmektedir. Tümör hücreleri uzun veya küboidal şekilli olup; sık sık psödostratifikasyona ve bol sitoplazmaya sahiptir. Çekirdekler genellikle hiperkromatiktir; ancak zaman zaman klasik PTK benzeri nükleer oluklar, berraklaşmalar, psödoinklüzyonlar ve üst üste binme gibi nükleer özellikleri de içermektedir. Trabeküler ve kribriform alanlarda görülebilse de, özellikle solid alanlarda tümör hücreleri skuamoid ve oval şekilli hücrelerden oluşan, non-keratinize nodüler skuamoid kümeleri (morul) oluşturmaktadır. Moruller karakteristik berraklaşma gösteren kromatine sahiptir. Psammoma cisimleri nadirdir. Tümörde nadiren atipik mitozlar ve nekroz da rapor edilmiştir. Bazal membran benzeri materyal birikimi nedeniyle adenoid kistik karsinoma benzeri bir büyüme paterni, hiyalin globüller nedeniyle adamantinamatöz görünüm ve nöroendokrin diferansiyasyon bazı olgularda izlenmiştir (404,417–419). Olguların yaklaşık %30'unda anjioinvazyon ve %40'ında kapsüler invazyon bildirilmiştir (404,416).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde kribriform komponent β-catenin, LEF1, TTF-1, EMA, ER ve PR pozitif; CK20, Kalsitonin, WT1, TG, PAX8, HBME1 ile negatiftir. Moruler komponent ise CDX2, CD10, CD5, CK5, Bcl-2, Siklin D1, Galektin3 ve CA 19-9 ile pozitif; CK34 beta E12, CK7, CK20, p63, p40, TG, TTF-1, PAX8, CEA, ER ve PR ile negatiftir. β-catenin immünohistokimyasal belirtecinin güçlü nükleer ve sitoplazmik boyanması oldukça önemlidir (19,403,404).

Kribriform moruler karsinom ayırıcı tanısında kribriform büyüme paterni hormon reseptörleri (ER ve PR) pozitifliği nedeniyle metastatik meme karsinomu ve kribriform çatı nedeniyle metastatik kolon kanseri bulunmaktadır. KMTK her iki tümörden de TTF-1 pozitifliği ile ayrılmaktadır. Tümör morfolojik olarak tübül benzeri foliküller, kolumnar hücreler, psödostratifikasyon ve hiperkromatik nukleusların bulunmasıyla kolumnar hücreli PTK'ye oldukça benzemektedir; ancak

kolumnar hücreli PTK, kribriform morular tiroid karsinomundan farklı olarak supranükleer ve subnükleer vakuolizasyona sahiptir ve İHK'sal olarak TG ile pozitiftir. Yine ayırıcı tanısında bulunan uzun hücreli PTK ile TG immünohistokimyasal belirteci ile ayrılmaktadır. Tümörün solid morular alanlarından dolayı, ayırıcı tanıya PDTK'de girmektedir; ancak KMTK morullerın CD10 pozitifliği göstermesi, kribriform patern, düşük mitotik aktivite ve genellikle TG ile negatifliği gibi özellikleriyle farklılık göstermektedir (404).

Kribriform moruler karsinom daha önce PTK'nin bir alt tipi olarak değerlendirilirken son sınıflandırmada histogenezi belirsiz tiroid tümörleri balığı altına alınmasına sebep olan önemli durumlardan birisi moleküler mekanizmasının PTK'ye göre oldukça özgül ve farklı olmasıdır. Bu tümörler, MAPK yolu mutasyonları içeren tiroid karsinomlarından (örn. *BRAF, RAS*) farklılık göstermektedir. Tümör genellikle *BRAF V600E* mutasyonlarını göstermezler, nadiren *RAS* veya *PIK3CA* mutasyonlarına sahiptir. Hemen hemen tüm kribriform moruler tiroid karsinomlarında Wnt/beta-katenin yolu genetik değişiklikleri izlenmektedir ve hem familial hem de sporadik formlarda mevcuttur. Tümörün yaklaşık yarısı FAP sendromu ile ilişkilidir ve *APC* geninde germline mutasyonlar taşımaktadır. Sporadik vakalarda ise *APC* geninin somatik mutasyonu tespit edilmiştir. *APC* geni, Wnt/β-katenin sinyal yolunun antagonisti olarak işlev gören tümör baskılayıcı bir proteini kodlayan bir gendir. Ek olarak tümörde *CTNNB1* gibi diğer Wnt/Beta-katenin yolu genlerinde de mutasyonlar saptanmıştır (19,21,403,404,420).

KMTK genellikle nispeten yavaş seyirli ve iyi bir prognoza sahip bir tümördür. Cameselle ve ark. verileri ışığında KMTK olgularının %3'ünde ekstratiroidal yayılım, %4'ünde lokal nüks saptamıştır. Bölgesel lenf nodu metastazları olguların %10'unda rapor edilmişken; uzak metastaz ise %6 hastada bildirilmiştir. Uzak metastaz akciğer, kemik ve beyin bölgelerinde görülmüştür. Tiroid karsinomu nedeniyle ölüm 4/134 hastada (3 kadın ve 1 erkek) saptanmıştır ve hastaların yaşları 20 ile 42 arasında (ortalama 32) değişmektedir. Tümörün yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi göstermesi, kötü diferansiye özellikler taşıması ve *TERT* promotor mutasyonu barındırması kötü prognozu işaret etmektedir. Radyasyondan etkilenen bölgelerde gelişen KMTK olgularında ise prognoz daha iyidir (404,421–424).

KMTK olgularında önerilen tedavi yöntemi FAP bulunan olgularda total tiroidektomi, sporadik olgularda lobektomidir. Lenf nodu metastazı nadir izlendiği için rutin lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir. RAİ tedavisinin faydası tümör hücreleri foliküler diferansiyasyon göstermediğinden tartışmalıdır (425,426). Wnt/β-katenin yolunun aktivasyonunu ile yüksek östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonunun tedaviye yanıt vermeyen olgularda terapötik hedefler olarak tedaviye henüz belirlenmemiştir (404).

2.2.7. Tiroid Bezinin Timik Tümörleri

2022 yılı DSÖ kılavuzunda, bir önceki baskıya göre tiroid bölgesindeki timik tümörlerin sınıflandırmasında önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu tümörler üç grupta incelenmektedir: "timoma ailesi," "timik karsinoma ailesi," ve "timüs benzeri elemanlar içeren iğsi epitelyal tümör". Bu tümörlerin, ektopik timüs dokusundan veya timik hat boyunca farklılaşan brankiyal kese kalıntılarından geliştiği düşünülmektedir. Hassal cisimciklerinin görülmesi tanıyı destekleyicidir. Tümör isimlendirmesinde "ektopik" teriminin kullanılması son sınıflandırmada önerilmemektedir (19–21).

2.2.7.1. Timoma ailesi (Timoma)

Tiroid bölgesinde timoma oldukça nadir görülen bir tümördür, literatürde oldukça az bulunmaktadır. Tümörün embriyonel timüs dokusunun göçüne bağlı olarak kalıntı timüs dokusundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ektopik timomaların görülme sıklığı %4 civarıdır ve en sık görüldüğü lokalizasyon boyun bölgesidir. Boyun bölgesinde ise boynun anterolaterali ve tiroid bezlerinin alt polü özellikle izlendiği bölgelerdir. Hastaların çoğunluğu orta yaşlıdır ve kadınlarda daha sıktır. Literatürde tamamen tiroid parankimi içerisinde gelişmiş olgu sayısı 10'dan azdır (9,427–432).

Timoma olguları boyun ağrısı, boyunda kitle, tiroid bezinde büyüme ve palpe edilebilir nodül şeklinde klinik prezentasyon göstermektedir. Bazı olgularda bası semptomları da bulunabilir. Mediastinel timomalarda görülen paraneoplastik sendromlar bulunmamaktadır. Radyolojik incelemede tümör soğuk nodül şeklindedir (9,433).

Ektopik servikal timoma, mediastinal timomayla benzer sitolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, nadir görülme sıklığı ve olağan dışı konumu nedeniyle İİAB ile preoperatif doğru tanı koymak zor olabilir. Timoma, değişken oranlarda epitelyal ve lenfoid unsurlardan oluşmaktadır ve sitolojik özellikler bu unsurların bileşimine bağlı olarak değişmektedir. Epitelyal ve lenfositik bileşenlerin aspiratta iyi bir şekilde görülmesi durumunda, timoma teşhisi kolaylıkla konulabilir; ancak epitelyal hücrelerin ya da lenfositlerin baskın olduğu durumlarda kesin tanı zorlaşabilir (429,434). Epitelyal baskın tipte, epitelyal hücreler yuvarlak-poligonal veya iğsi-oval şekilli, veziküle nükleuslu ve eozinofilik sitoplazmalıdır. Şüpheli nükleoller görülebilir. Hassall cisimcikleri skuamöz ada olarak yorumlanabilir ve olgular skuamöz hücreli karsinom olarak yanlış tanı alabilir. Primer skuamöz hücreli karsinom ve anaplastik tiroid karsinomu mutlaka ekarte edilmelidir. Bu durumda timomada nekrozun ve hiperkromatik veya kaba nükleusların olmaması ayırıcı tanıya yardımcıdır. İİAB'de iğsi ve oval şekilli hücrelerin bulunması nedeniyle ayırıcı tanıda medüller karsinom da bulunmaktadır; ancak timomada intranükleer inklüzyonlar ve stromal amiloid görülmez. Ek olarak nükleuslar medüller karsinomda daha hiperkromatik ve kaba granülerdir (429). Lenfosit-baskın tipi ise, Hashimoto tiroiditi veya lenfoma olarak yanlış tanı alabilir. Hashimoto tiroiditi açısından, oksifilik foliküler hücreler, plazma hücreleri, germinal merkez hücreleri ve çok çekirdekli yabancı cisim tipi dev hücreler başlıca ipuculardır. İİAB ile lenfomadan ayrımını yapmak ise oldukça zorlayıcıdır (429,430,432–434).

Makroskopik olarak tümör boyutları değişken olup; 1-6.5 cm arasında değişmektedir. Tümör genellikle enkapsüle ya da iyi sınırlı ve lobüle kontürlüdür; nadiren infiltratif de olabilir. Kesit yüzü gri-beyaz ve sarı renkli heterojen görünümdedir. Fibröz bantlar görülebilir. Literatürdeki olgularda herhangi bir lob baskınlığı bulunmamaktadır (430,433).

Tümör histopatolojik olarak mediastendeki timomalara benzemektedir. Tümör ince ya da kalın bir kapsül ve kapsül ile devamlılık gösteren sklerotik septalarla ayrılmış karakteristik "puzzle" benzeri lobüllerden, poligonal, ovoid veya iğsi şekilli epitelyal hücrelerin ve immatür lenfositlerin değişken oranlarda karışımından oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin nükleusu yuvarlak veya oval şekilli veziküle görünümdedir. Pleomorfizm minimaldir. Mitotik aktivite oldukça düşüktür. Bazı

olgularda tümörün periferinde rezidüel timüs dokusu da izlenmektedir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin epitelyal komponenti EMA, pan-CK ve CK5/6 gibi sitokeratinler ile; immatür T hücreleri ise TdT ile pozitif reaktivite göstermektedir (9,428,430,431,433).

Literatürdeki vaka sayısının azlığı ve takip sürelerinin uzun olmaması nedeniyle timomanın prognozu hakkında bilgi kısıtlıdır. Literatürdeki olgular genellikle yalnızca cerrahi eksizyon ile tedavi edilmiştir ve cerrahi tedavi yeterli olmuştur. İnfiltratif sınırlı olan bir olguya ise cerrahi tedaviyle birlikte radyoterapi de uygulanmıştır. Bu olguda cerrahi sonrasında 2 kez rekürrens saptanmıştır (433).

2.2.7.2. Timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi epitelyal tümör

Timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi epitelyal tümör (SETTLE) tiroid bezinin oldukça nadir görülen malign bifazik tümörüdür. Daha önce "tiroidin mukosel izlenen iğsi hücreli tümörü", "malign teratom", "çocukluk çağının tiroid timoması" olarak adlandırılmıştır (435–438). Literatürde ileri yaş olgular görülse de, tümör tipik olarak çocuklarda, adölesanlarda ve genç erişkinlerde görülmektedir. Literatürde rapor edilen en genç olgu 2 yaşında ve en yaşlı olgu 70 yaşındadır. Ortalama görülme yaşı 19'dur. Olgular arasında hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı (E/K:1.4/1) bulunmaktadır (436,437,439–441).

SETTLE genellikle tiroid bezinde ağrısız kitle olarak klinik prezentasyon göstermektedir. Nadir olgularda trakeal basıya bağlı solunum semptomları da görülebilir (437,441).

Preoperatif değerlendirmede tümör ultrasonografide heterojen ekojenite göstermektedir. Tiroid sintigrafisinde soğuk nodül ve BT'de heterojen, solid veya kistik dansite şeklindedir. Tiroid fonksiyon testleri ve kalsitonin ve CEA gibi tümör belirteçleri normal sınırlardadır (437,439,440).

Tümör çok nadir görüldüğü ve başka tümörlerle sıkça karışabildiğinden dolayı, İİAB ile tanı alabilmiş nadir SETTLE olgusu bulunmaktadır (440,442). Yaymalar genellikle hipersellüler niteliktedir ve koheziv veya izole tabakalar halinde iğsi hücrelerden oluşmaktadır. İğsi hücreler sıklıkla metakromatik ekstraselüler matriks içinde bulunur ve DiffQuik boyalı yaymalarda daha belirgin hale gelir. İğsi hücrelerde

nükleer pleomorfizm ve mitotik figürler nadirdir. Epitelyal komponentte müsinöz bir zeminde dağılmış kolumnar hücreler görülebilir. İmmünositokimya tanıya yardımcıdır (440).

Makroskopik olarak tümör boyutu değişkendir (1.5-12 cm). Ortalama 4.2 cm'dir. Tümör genellikle enkapsüle veya iyi sınırlı olup; nadiren infiltratif olabilir. Kesit yüzü gri-beyaz renli ve sert kıvamlıdır. Küçük kistik alanlar ya da kalsifikasyon da içerebilir. Tümörün çevresinde genellikle rezidü tiroid dokusu izlenebilir (438,440,441).

Histolojik olarak SETTLE, löbüle sınırlı, kalın fibröz septalardan oluşan, çoğunlukla hipersellüler bir tümördür. Tümör genellikle bifazik olup; iğsi hücreler ve glandüler hücrelerden oluşmaktadır. Ancak bazı olgularda iğsi veya glandüler olmak üzere monofazik de olabilir (9,440,443). İğsi hücreler akışkan veya storiform fasiküller oluşturmaktadır; soluk, genellikle uzamış nükleusa, ince kromatine ve belli-belirsiz nükleole ve az miktarda sitoplazmaya sahiptir; nadiren pleomorfizm, mitotik figürler ve nekroz da içermektedir (9,440,444). İğsi hücreler sıkı retiküle fasiküllerle birleşmekte, stromal hiyalinizasyonlu alanlarda tübülopapiller glandlarla karışmaktadır. Glandüler komponent genellikle glomeruloid glandlar, tübüller, papillalar, kordonlar, soluk boyanan adalar ve epitelle döşeli kistik boşluklar şeklindedir. Nadiren fokal skuamöz diferansiyasyon izlenebilir. Epitelyal hücreler küboidal, kolumnar ve bazen muköz veya silialı olup; oval-yuvarlak nükleusa sahiptir. Nükleusların diğer özellikleri iğsi komponentle benzerdir (9,435,437,438,440,443,444).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin hem epitelyal hem de iğsi komponenti sitokeratinlerle; özellikle yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ile pozitif reaktivite göstermektedir. Ayrıca tümör hücreleri genellikle vimentin; nadiren SMA pozitiftir. Tümör TTF-1, TG, CEA ve Kalsitonin immünohistokimyasal belirteçlerini ise ifade etmez (9,445–447).

Tümör oldukça nadir görüldüğünden dolayı, moleküler mekanizmaları hakkında bilgi oldukça kısıtlıdır. Literatürdeki 1 olguda *KRAS* mutasyonu saptanmıştır (441).

SETTLE yavaş seyirli bir tümör olup; genel sağkalım oranı 6.3 yıllık ortalama takip süresinde %86 civarıdır. Metastazlar genellikle geç dönemde (ortalama 11.4 yıl, medyan 5 yıl) ortaya çıkmaktadır. Boyun lenf nodu metastazı uzak metastaz açısından risk oluşturmaktadır. Takip edilen olgularda metastaz oranı %33'dür; ancak 5 yıl veya daha uzun süre takip edilen hastalara bakıldığında bu oranın önemli ölçüde arttığı ve %71'e çıktığı görülmüştür. Literatürde 2 olguda tanı aldıktan 20 yıl ve sonrasında metastaz tespit edilmiştir. Bu nedenle, hastaları uzun süreli takip önerilmektedir. Metastazların tercih edilen yerleri akciğer, mediasten, böbrekler, plevra, bronşlardır. SETTLE'nin önemli bir özelliği, metastaz gelişimine rağmen, uzun bir sağkalımın hala mümkün olmasıdır, bu da tümörün yavaş ilerleyen yapısını desteklemektedir (438,439).

2.2.7.3. Timik karsinom ailesi

İntratiroidal timik karsinom (İTK), tiroid bezinin timik diferansiyasyon gösteren, oldukça nadir malign epitelyal tümörüdür (19,20). Tümör ilk kez 1985 yılında Miyauchi ve ark. tarafından tanımlanmıştır (448). Eski terminolojiler olan "CASTLE (timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom)" ve "lenfoepiteliyoma benzeri karsinom" adlandırmaları artık yeni DSÖ sınıflandırmasında önerilmemektedir (19,20).

İntratiroidal timik karsinom, genellikle yetişkinlerde (4-5. dekat) ve Asya'lılarda daha yüksek oranda görülmektedir. Hafif bir kadın cinsiyet üstünlüğü mevcuttur (19,449,450). Tümörün etyolojisi net bilinmemekle birlikte; olguların çoğunluğunun Asya kökenli olması genetik, etnik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (9).

İntratiroidal timik karsinom, özellikle tiroidin alt kutuplarında tiroid içinde veya çevresinde lokalize, değişken boyutlu solid kitle olarak prezentasyon göstermektedir (19,451). Hastalar boyunda kitle, trakeaya bası nedeniyle dispne ve rekürren laringeal sinir felcine bağlı olarak ses kısıtlığı ile başvurmaktadır (452,453). Tümörün radyolojik değerlendirmesinde spesifik bir özellik bulunmamaktadır. Tümör ultrasonografide lobüle sınırlı, kalsifikasyon ya da kistik alan içermeyen, heterojen, hipoekoik, solid kitle görünümündedir. BT'de iyi sınırlı yumuşak doku dansitesi

özelliğinde ve MR'da T1'de izointens; T2 'de hiperintens özelliktedir (454,455).

İntratiroidal timik karsinomun preoperatif sitolojik tanısı için güvenilir kriterler bulunmamaktadır (455). İİAB yaymaları non-spesifiktir ve lenfosit içeren bir zeminde, sinsityumlar ya da üç boyutlu koheziv tabakalar halinde, nükleus/sitoplazma oranı artmış, büyük nükleuslu, veziküler kromatinli ve belirgin nükleollü, yuvarlak veya iğsi tümör hücrelerinden oluşmaktadır (456). Literatürde İİAB yapılan 24 olgudan yalnızca 2 tanesi İTK tanısı alabilmiştir. Bu durum ince iğne aspirasyon sitolojisinin İTK'nin birincil tanısına katkı sağladığını, ancak yetersiz olduğunu ve ayırıcı tanılarından ayrımının önemini vurgulamaktadır. İİAB'de en önemli ayırıcı tanı olarak PDTK ve ATK bulunduğundan ve ayrım oldukça çok zor olduğundan bulgular dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve gerektiğinde yayma tekrarlanmalıdır. Tanı immünositokimya ile de desteklenmelidir (449,455,457). İTK'nin skuamöz diferansiyasyon gösteren anaplastik karsinomla ayrımında, ATK'nin belirgin pleomorfizm, atipik mitotik figürler, nekroz göstermesi ve immünositokimyasal olarak CD5 ile negatif olması önemlidir (451). Ayrıca İTK'nin sitolojik özelliklerinin, metastatik nazofarenks karsinomuna da benzerlik gösterdiği görülmüştür. Nazofarenks karsinomlarıyla karşılaştırıldığında, İTK'ler daha düşük dereceli tümörlerdir; yaklaşık %10-30 arasında değişen bir Ki-67 proliferasyon indeksine sahiptirler ve CD5 ile genellikle yaygın bir pozitiflik göstermektedirler. Öte yandan, nazofarengeal karsinomlar ise, daha yüksek dereceli tümörlerdir, Ki-67 proliferasyon indeksleri %50'yi aşmaktadır, daha fazla keratinizasyon içerirler. CD5 ve S100 belirteçleri ile negatiftirler (451).

Makroskopik olarak İTK tiroidin genellikle alt bölgelerinde yer alan, kapsülsüz ancak iyi sınırlı, lobülasyon gösteren, kesit yüzü pembe-gri sedef renkli, solid görünümdedir. Kistik alan veya kalsifikasyon içermemektedir ve çevre tiroid parankiminden keskin bir sınırla ayrımı karakteristiktir (9,450,452).

İTK'nin histopatolojik özellikleri mediastinel timik karsinomlar ile aynıdır (453). Tümörün "keratinize skuamöz hücreli karsinom" tipi, "non-keratinize bazaloid hücreli karsinom (lenfoepitelyoma benzeri)" tipi ve "nöroendokrin karsinom" tipi olmak üzere üç histolojik tipi bulunmaktadır. Çoğu İTK, lenfositler ve plazma hücreleriyle yoğun infiltre bir stromayla ayrılmış skuamöz hücreli karsinom adalarından oluşmaktadır (tiroid lenfoepitelyoma benzeri karsinom). Aralıklı olarak,

tek hücre keratinizasyonu veya keratinleşen tümör hücrelerinin tabakalanması görülebilir (9,451). Tümör hücreleri poligonal şekillidir ve belirgin nükleol içermektedir. Tümör hücrelerinde atipi hafiftir; mitozlar ise nadirdir. Tümör çevresinde Hassall korpusküleri görülebilir ve bu önemli bir ipucudur (451).

Tümör immünohistokimyasal olarak HMWCK, p63, p40, CK19, CD5, CD117, CEA, GLUT1, bcl-2, Kalretinin, p53 ve poliklonal PAX8 pozitif; EBV, TG, TTF-1, Kalsitonin ve monoklonal PAX8 negatiftir. Sinaptofizin ve Kromogranin A ise izole hücrelerde pozitiftir (9,451,457–462).

Literatürdeki İTK olguları moleküler olarak incelendiğinde, bazı olgularda kromomal düzensizlikler, *EGFR* gen mutasyonu ve *TERT* promotör mutasyonu saptanmıştır (463–465).

İTK genel olarak iyi prognozlu bir tümördür. 5 yıllık genel sağkalım oranı %90 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı %82 civarıdır. Olgularun %40-50'sinde tanı anında lenf nodu metastazı ve az bir kısmında beyin, karaciğer ve akciğer gibi bölgelere uzak metastaz tespit edilmiştir. Ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon, laringeal sinir invazyonu ve yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi kötü prognostik faktörlerdir (9,431,449,450,452,466,467).

İTK tedavisinde total tiroidektomi ve seçilmiş olgularda lenf nodu diseksiyonu uygulanmaktadır. Radyoterapi lokal/bölgesel metastaz ve nüks kontrolü için tedaviye eklenmektedir. Bazı olgularda kemoterapi de verilmektedir (450,458,466,467). Ayrıca birçok kanserde olduğu gibi İTK'de PD-L1 inhibitörleri denenen tedavi yöntemidir (468).

2.2.8. Embriyonel Tiroid Neoplazileri

DSÖ'nün daha önceki sınıflandırmasında "tiroidin germ hücreli tümörleri" olarak bilinen tümörler, "matüre teratom", "immatür teratom" ve "malign teratom"lardan oluşmaktadır. DSÖ son sınıflandırmasında ise, embriyonel tiroid neoplazileri şeklinde bir ana başlık oluşturmuş ve eski adıyla "malign teratom" olarak bilinen tümörü "tiroblastom" şeklinde yeniden adlandırmıştır. DSÖ bu sınıflandırmasında matür ve immatür teratoma yer vermemiştir. Bu başlıktaki tek tümör tiroblastomdur (19,21).

2.3. AJCC'YE GÖRE TİROİD NEOPLAZİLERİNE YAKLAŞIM

AJCC, tiroid tümörlerini değerlendirirken, lezyonların doğru bir şekilde belirlenmesi ve hastaya uygun tedavinin sağlanabilmesi için çeşitli öneriler sunmuştur (38).

2.3.1. Predispozan Faktörler

Olgularda iyonize radyasyon maruziyeti, aile öyküsü vb. etyolojik etken biliniyorsa belirtilmelidir (38).

2.3.2. Ameliyat Prosedürü

Tiroid neoplazilerinde genellikle ameliyat prosedürleri ilgili lobun ve isthmusun rezeke edildiği hemitiroidektomi veya total tiroidektomidir. Subtotal tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu da diğer bir yöntemdir (38).

2.3.3. Tümör Yerleşim Yeri ve Tümör Boyutu

Tiroid lezyonlarındaki tümörün yerleşim yeri (sağ lob, sol lob, isthmus, piramidal lob) ve en geniş çapı belirtilmelidir.

2.3.4. Tümör Multifokalitesi

Aynı histolojik tipteki tümör, rezeksiyon örneğinde birden fazla odak oluşturabilir ve bu durum "(m)"' olarak tanımlanır. İnceleme, ana tümörle birlikte diğer odaklar için de yapılır. Aynı tümör tipine ait özellikler tek bir raporda sunulabilir ve diğer odakların hasta yönetimini etkilemeyen özellikleri ek bilgi olarak rapor edilebilir. Evre belirlemede en kötü bulgulara sahip tümör dikkate alınır. Farklı hücresel kökenlere sahip tümör tipleri için ise, parametrelerin ayrı ayrı değerlendirilmesi önerilmektedir (38).

2.3.5. Tümör Tipleri ve Alt Tipleri

Tiroid neoplazilerinde tümör tipi ve alt tipleri DSÖ'nün sınıflandırmasına göre belirtilmelidir (20). (Bknz. Tablo-1).

2.3.6. Tümörün Proliferatif Aktivitesi (Mitoz ve Ki-67 indeksi) ve Tümör Nekrozu

2022 yılı DSÖ sınıflandırmasına göre, mitotik aktivite ve Ki-67 proliferasyon indeksi ve nekroz, tiroid kanserlerinde sınıflandırma ve prognoz belirleme açısından önemlidir. Bu sınıflandırmaya göre, diferansiye tiroid karsinomları, artan mitotik aktivite ve/veya nekroz ile ilişkilendirilerek daha kötü klinik ve prognostik özelliklere sahip olan PDTK veya YDDTK gruplarına dahil edilmektedir. Ayrıca, MTK'ler mitotik aktivite, Ki-67 proliferasyon indeksi ve/veya nekroz baz alınarak "düşük dereceli" ve "yüksek dereceli" olarak derecelendirilmektedir (20,21).

2.3.7. Anjioinvazyon, Lenfatik invazyon ve Perinöral İnvazyon

AJCC'ye göre tiroid karsinomlarında anjioinvazyon ve lenfatik invazyon, kanserlerin yayılma özelliklerini belirlemede önemli ölçütlerdir. AJCC, diğer endokrin organlarda olduğu gibi tiroidde de, lenfatik ve venöz damar invazyonunu "lenfovasküler invazyon" şeklinde değil, "lenfatik" ve "anjioinvazyon" olarak ayrı ayrı değerlendirmeyi tercih etmektedir. Bilindiği üzere PTK'ler daha çok lenfatik invazyon yaparken, FTK'ler anjioinvazyon yapmaktadır. PTK'ler daha nadir de olsa hematojen yayılabilir ve bu durum daha agresif davranışı göstermektedir. Bu nedenle AJCC patologların lenfatik ve anjionvazyonu ayırt etmeye çalışmalarını önermektedir (38).

PTK'lerde bazen lenfatikler içerisinde psammom tipi kalsifikasyon izlenebilmektedir. AJCC bu durumu lenfatik invazyon eşdeğeri kabul etmektedir (38). Kapsüllü foliküler tiroid tümörlerinde, anjioinvazyon incelenirken kan damarlarının tümörün dışında, kapsül içinde veya kapsül dışında olması gereklidir. Geçmişte, sadece endotel hücrelerinin tümörle birleşmesi anjioinvazyonun minimum kriteri

olarak kabul edilirken, son araştırmalar, tümör hücrelerinin damar duvarını işgal etmesi ve tümörle ilişkili trombus oluşumu gerektiğini vurgulamıştır. Bu daha katı kriterler, paratiroid ve adrenal kortikal kanserlerde kabul edilmiş olsa da, foliküler tiroid kanserlerindeki geçerliliği ek çalışmalarla doğrulanmalıdır (38,119).

Eski sınıflandırmada 4'ten az damar invazyonunun varlığı "fokal anjioinvazyon" olarak kabul edilirken, 4 veya daha fazla damarın katılımı "geniş anjioinvazyon" olarak kabul edilmekteydi. Ancak, DSÖ son sınıflandırmasında anjioinvazyonun miktarının önemi sorgulanmıştır (20).

AJCC tiroid tümörlerinde perinöral invazyon varlığını da belirtmeyi önermektedir (38).

2.3.8. Ekstratiroidal Yayılım

Tiroid bezinin net bir kapsülü yoktur ve yapılan araştırmalar, tiroid bezlerinin çoğunda kapsülün mikroskopik olarak eksik olduğunu ya da olmadığını göstermektedir. Bu nedenle tiroid dışına yayılım tartışmalı bir konudur. Yağ dokusu invazyonu, normalde tiroid içinde bulunabilir veya bazı kanser türlerinde yağ dokusu bir bileşen olabilir. Bu sebeplerle yağ dokusu invazyonu, ekstratiroidal yayılımı gösteren bir ölçüt değildir.Tiroid karsinomlarında ekstratiroidal yayılımda pT3b kriteri, streps kaslarına makroskopik, intraoperatif ve/veya radyolojik olarak yayılımın gösterilmesidir. Yine de, mikroskopik olarak kas invazyonun da önemli olduğunu, sağ kalımı etkileyebileceği ve risk sınıflandırmasına yardımcı olduğuna dair görüşler bulunduğundan, patolojik evreyi değiştirmese de, mikroskopik kas invazyonunun tanımlanması gerekmektedir. Paratiroid bezine yayılım da, çoğu paratiroid bezi tiroidin psödokapsülü içerisinde yer aldığı için, ekstratiroidal yayılım olarak değerlendirilmemektedir (38).

2.3.9. Cerrahi Sınırlar

Literatürde tiroid karsinomlarında cerrahi sınır yakınlığının veya pozitifliğinin prognostik parametrelere etkisini gösteren yeterli çalışma bulıunmasa da, AJCC cerrahi sınır durumunun belirtilmesini önermektedir (38).

2.3.10. Bölgesel Lenf Nodu Metastazı ve Ekstranodal Yayılım

Foliküler hücre kökenli DTK'lerde bölgesel lenf nodu metastazı yaşlı hastalar haricinde prognozu çok fazla etkilememektedir (9). Mikrometastazlar, izole tümör hücreleri ve lenf nodunda psammom tipi kalsifikasyon izlenmesi lokorejyonal rekürrens riskini artırmazken; büyük boyutlu metastazlarda bölgesel nüks görülebilir . Lenf nodlarında makrometastaz ve mikrometastaz ayrımı için net bir kesme değeri belirtilmese de, bazı araştırmacılar ve ATA 2 mm'lik bir kesme değeri önermiştir (38). Bazı çalışmalar ekstranodal yayılımın uzak metastaz ve ölüm riskini artırabileceğini göstermektedir (9); bu nedenle AJCC ekstranodal yayılımın varlığının belirtilmesini önermektedir. Ek olarak lenf nodunda Psammom cismi varlığını AJCC "pN1" kabul etmektedir (38).

2.3.11. Uzak Metastaz

Tiroid karsinomlarında uzak metastazın en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu tartışılmazdır (9). Uzak metastaz varlığının değerlendirilmesi olguların klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.3.12. pTNM Evrelemesi

AJCC foliküler hücre kökenli malign tiroid neoplazileri, C hücre kökenli tiroid malign neoplazileri ve bu tümörlerin mikst olduğu tümörlerde pTNM sınıflandırmasını önermektedir. Bu sınıflandırmayla tükürük bezi tipi tiroid karsinomları, tiroid içindeki timik tümörler ve histogenezi belirsiz tiroid karsinomları evrelendirilebilir; ancak bu neoplaziler için geçerlilik olmayabilir. Düşük riskli foliküler hücre kökenli tiroid neoplazmlarının evrelendirilmesi ise zorunlu değildir (38).

2.4. NÖROTROFİK RESEPTÖR TİROZİN KİNAZ (NTRK)

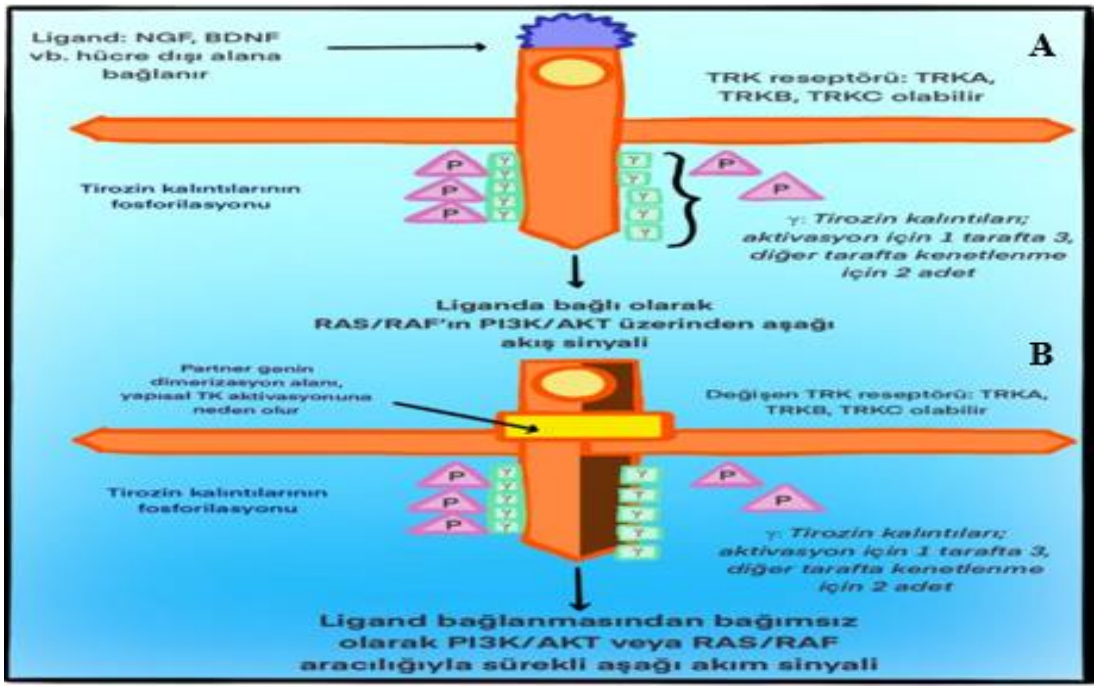
Son yıllarda moleküler çalışmaların ilerlemesiyle birlikte, bazı solid tümörlerin doğal seyri büyük ölçüde değişmiş ve onkojenik mutasyonlar kanser taramalarında, tanısında ve akılcı ilaçlar ile hedefe yönelik tedavinin uygulanmasında oldukça önem kazanmıştır. Bu alanda, nörotrofik reseptör tirozin kinaz; diğer adıyla **n**örotrofik **t**ropomyozin **r**eseptör **k**inaz (*NTRK*) adlı bir biyobelirteç öne çıkmaya başlamış ve *NTRK1, NTRK2* ve *NTRK3* genlerini içeren kromozomal translokasyonlar birçok kanser türünde saptanmıştır (469).

Moleküler biyobelirteçlerin tanımlanması ve geliştirilmesi zorlu ve oldukça maliyetli bir süreç olup; klinisyenler, patologlar, moleküler biyologlar, teknisyenlerden oluşan geniş bir ekip çalışmasını gerektirmektedir. Doğru tanı ve tedavi başarısı uygun ve yeterli tümöral dokunun seçimi ve değerlendirilmesi ile gerçekleşeceğinden dolayı patoloji birimi bu ekibin temel taşını oluşturmaktadır (469,470). *NTRK* yeniden düzenlemelerinin tanımlanması, geleneksel "morfolojik" yöntemlerden olan immünohistokimya (İHK) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi yöntemler ile yeni nesil dizileme (NGS) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi daha modern tanı araçları ile mümkün olmaktadır (469,471–473).

2.4.1. *NTRK* Genleri: Yapı, Fonksiyon ve Onkojenik Potansiyel

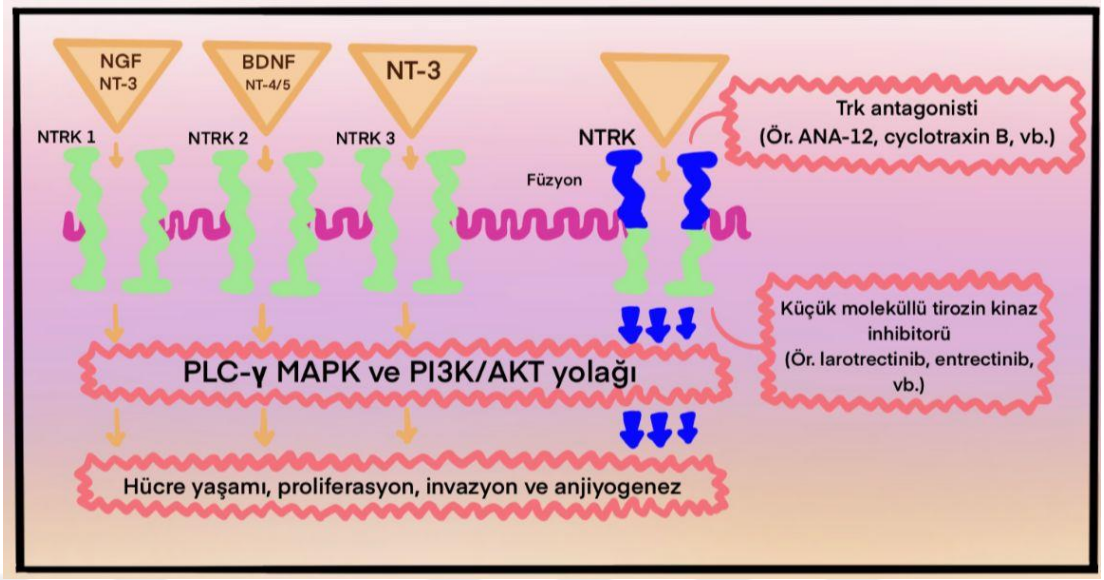
Nörotrofik reseptör tirozin kinazlar (*NTRK*), nöral gelişimde önemli olan bir transmembran tirozin kinaz ailesidir. Ailenin üç üyesi olan TrkA, TrkB ve TrkC; sırasıyla *NTRK1, NTRK2 ve NTRK3* genleri tarafından kodlanmaktadır (384,474,475). *NTRK1* geni 1q23.1, *NTRK2* geni 9q21.33 ve *NTRK3* geni 15q25.31 nolu kromozomda yer almaktadır (472,476). *NTRK1, NTRK2 ve NTRK3* genleri, bir hücre dışı ligand bağlama alanı, bir transmembran bölgesi ve bir hücre içi kinaz alanı içermektedir. Ligandın (nörotrofin) bağlanmasıyla reseptörün homodimerizasyonu ve ardışık fosforilasyon meydana gelir. TrkA, TrkB ve TrkC reseptörleri benzer bir yapıya sahiptir; ancak her biri spesifik bir nörotrofin için daha yüksek bir afinite gösterir ve farklı hücre içi yolları aktive eder. TrkA NGF'ye (Nerve Growth Factor) ve nörotrofin

1'e bağlanır, TrkB BDGF'ye (Brain Derived Growth Factor) ve nörotrofin 4/5'e bağlanır; her ikisinde de MAPK / RAS / ERK, PLC-γ (fosfolipaz C-gama) ve PI3K (fosfatidilinozitol 3-kinaz) aktivasyonu meydana gelir. Nöronal proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalmaya etki ederler. TrkC reseptörü ise nörotrofin 3 ligandına bağlanır, PI3 / AKT kullanır ve nöronal apoptozda önemli bir rol oynar (384,469,474,475,477–479).



Şekil 9: *NTRK* sinyal mekanizması (480)*
A) Normal sinyal mekanizması, B) Karsinogenezdeki ligand bağımsız sinyal mekanizması. NGF: Nerve growth factor, BDNGF: Brain-derived nerve growth factor, TRKA/B/C: Tropomyosin receptor kinase A/B/C, PI3K: Phosphoinositide 3-kinases).
* 480 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Trk reseptör aracılı sinyalleşme akson, dendrit ve sinaps oluşumu dahil olmak üzere nöronal fonksiyon ve plastisite üzerinde çok sayıda önemli rol oynamaktadır (469,481,482). Normal fizyolojide *NTRK1* geni ağrı ve termoregülasyon; *NTRK2* geni kontrol hareketi, hafıza, biliş, ruh hali, iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar. *NTRK3* geni ise propriyosepsiyonun işlevi için önemlidir (471).



Şekil 10: *NTRK* reseptörü sinyal mekanizması ve inhibisyonu (483)*
(Ligandlar NGF ve NT-3 *NTRK1*'e; BDNF ve NT-4/5 *NTRK2*'ye; NT-3 *NTRK3* reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler, ko-reseptör p75 nörotrofin reseptörü tarafından regüle edilir. Ligandın resptöre bağlanması ile reseptörün dimerizasyonu ve hücre içi fosforilasyon gerçekleşir. Birkaç sinyal dizisi daha aktive edilir: fosfolipaz Cγ (PLC-γ), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositil-3-kinaz (PI3K). Bu mekanizma ile proliferasyon ve farklılaşma gibi protümörojenik hücre süreçleri gelişir. NGF: Nerve growth faktör, BDNF: Brain-derived nerve growth factor, NT-3: Neurotrophin 3, NT4/5: Neurotrophin 4/5)

* 483 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

NTRK geniyle ilgili genetik değişiklik ilk kez 30 yıl önce bir kolon kanseri hücresinde bir *TPM3-NTRK1* füzyon transkripti olarak tanımlanmıştır ve sonrasında bir papiller tiroid karsinomu olgusunda gösterilmiştir (469,484,485). Daha sonra birçok tümörde *NTRK2* ve *NTRK3* genlerini de içeren re-arrajmanlar saptanmıştır. Günümüzde birçok pediatrik ve yetişkin neoplazisinde *NTRK1*, *NTRK2*, ve *NTRK3* genlerinde somatik intra ya da interkromozomal re-arrajmanlar sürücü mutasyon olarak kabul edilmektedir (480). Olgularda tümörde ifade edilen bir genin 5' bölgesi ile *NTRK* genlerinden birinin 3' bölgesi ile birleşir. 5' geninin promotörü tarafından kontrol edilen füzyon transkripti, 5' geninin amino-terminalini ve *NTRK*'nın karboksil-terminalinin tirozin kinaz alanını içeren bir protein kodlar ve sürekli aktif bir füzyon proteini oluşturur. Bu sürekli aktivasyon, onkojenik denetleyici olarak hareket eden aksiyon mesajını kesintisiz bir şekilde aşağıya ileterek sonuçlanır (472,486). *NTRK* geni 80'den fazla bilinen füzyon ortağına sahiptir ve çeşitli genlerle

füzyon yapabilen bir gen olarak kabul edilir. Üç *NTRK* geninin herhangi birinde füzyon oluşabilse de, bugüne kadar tanımlanan değişikliklerin çoğu *NTRK3* veya *NTRK1*'i içermektedir (480,486,487). *NTRK* genlerinin füzyon partnerleri ve ilişkili olduğu tümörler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo-13: *NTRK* geni füzyon partnerleri (480) *

***NTRK* geni**	**Füzyon Partneri**	**Tümör**
NTRK1	TPM3	NSCLC, meme, kolon, sarkom, gliom
	SQSTM1	Sarkom, NSCLC, tiroid
	AFAP1	Glioblastom
	BCAN	Gliom
	CD74	NSCLC
	CEL	pankreas
	DDR2	Melanom
	CGN	Meme
	EPS15	Akciğer
	GATAD2B	Meme
	MDM4	Meme
	MPRIP	NSCLC
	MRPL24	NSCLC
	P2RY8	NSCLC
	IRF2BP2	NSCLC
	PEAR1	Meme
	TFG	Tiroid
	TRIM63	Melanom
NTRK2	ETV6	AML
	BCR	Gliom
	SQSTM1	Gliom, NSCLC
	RBPMS	Sarkom
	STRN	Sarkom
	TRIM24	NSCLC
	VCAN	Gliom
	TLE4	Gangliogliom
NTRK3	AFAP1	Glioblastoma
	ETV6	ALL, AML, meme, kolon, sarkom, NSCLC, sektretuar meme karsinomu, GIST, spitzoid melanom, tiroid
	EML4	Mezoblastik nefroma, sarkom, tiroid, gliom
	SQSTM1	Tiroid
	RBPMS	Tiroid, sarkom
	TFG	Fibröz tümör
	STRN	Sarkom

** *NSCLC*: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, *AML*: Akut myeloid lösemi, *ALL*: Akut lenfoblastik lösemi, *GIST*: Gastrointestinal stromal tümör

*480 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

2.4.2. *NTRK* Füzyonu İlişkili Tümörler

NTRK gen füzyonları tüm solid tümörlerin %1 kadarında tespit edilmiş, birçok pediatrik ve yetişkin tümör tipinde gösterilmiştir (472,474). *NTRK* füzyonu barındıran tümörler, *NTRK* füzyon sıklığı yüksek olan tümörler ve *NTRK* füzyon sıklığı düşük olan tümörler olmak üzere iki temel grupta sınıflandırılmaktadır. Buna göre birinci grup nadir görülen; ancak *NTRK* füzyonu sıklığının oldukça yüksek olduğu ve füzyonun tanı koydurucu özellik gösterdiği tümörleri içermektedir. İkinci grup ise toplumda daha yaygın görülen; fakat füzyon sıklığının nadir görüldüğü tümörleri kapsamaktadır (471).

2.4.2.1. *NTRK* füzyon sıklığı yüksek olan tümörler

Cocco ve ark. *NTRK* füzyon sıklığı %90'ın üzerinde olan tümörleri bu grupta tanımlamıştır ve bu tümörlerde genellikle *ETV6-NTRK3* füzyonları bulunmaktadır (471,478). Bu tümörler sekretuar meme karsinomu (>%90), tükrük bezinin meme analog sekretuar karsinomu (%90-100), konjenital mezoblastik nefroma (%83) ve infantil fibrosarkomlardır (%91-100)(375,388,471,472,476,478). Bu tümörlere ek olarak *TPR-NTRK1* ve *TPM3-NTRK1* füzyonu taşıyan lipofibromatozis benzeri nöral tümör ve *LMNA-NTRK1* füzyonu tespit edilen pediatrik iğsi hücreli tümörler de *NTRK* füzyon sıklığı yüksek olan tümörler grubu içerisindedir (471,488–492).

Bu grupta ilk olarak infantil fibrosarkomda *ETV6-NTRK3* keşfedilmiş ve translokasyonun varlığı, tümörü diğer pediatrik iğsi hücreli tümörlerden ayırt etmede iyi bir yöntem olarak görülmüştür (387). Tanısal yarara ek olarak, infantil fibrosarkoma hastalarında bu translokasyonun varlığı neoadjuvan ve adjuvan tedavide *NTRK* inhibitörlerinin başarılı bir şekilde kullanılmasının önünü açmıştır (493). Aynı şekilde, sekretuar meme karsinomlu bir olguda kullanılan seçici Trk reseptör inhibitörüne oldukça başarılı bir yanıt alınmış; nadir görülen ve hormon reseptörleri negatif olduğu için hormonoterapi şansı olmayan bu meme karsinomu türünde kemoterapiye etkili bir alternatif olabileceğini düşünülmüştür (388,494,495). Tükrük bezinin meme-analog sekretuar karsinomlarında ise, *NTRK* genlerini içermeden *ETV6* translokasyonlarını barındıran tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (496,497)

2.4.2.2. *NTRK* füzyon sıklığı düşük olan tümörler

Cocco ve ark. *NTRK* füzyonlarının düşük sıklıkta görüldüğü tümörleri, *NTRK* füzyon oranlarına göre %5-25 oranında ve %5'ten daha az oranda olarak iki alt gruba ayırmayı önermiştir (471,478). Penault-Llorca ve ark. ise görülme sıklığı %5-25 olan tümörleri ara grup olarak ayrı bir kategoride değerlendirmiştir (472). Cocco ve ark. sınıflandırmasına göre ilk alt grupta tiroid kanserleri, spitzoid melanomlar ve gastrointestinal stromal tümörler (GİST) bulunurken, *NTRK* füzyonlarının çok düşük sıklıkta (%5'ten az, genellikle %1'in altında) görüldüğü grupta birçok farklı tümör tipi bulunmaktadır (471,498–502). Bu tümörler arasında küçük hücreli dışı akciğer karsinomları (KHDAK), kolorektal karsinomlar, bazı baş-boyun bölgesi tümörleri ve astrositik tümörler yer almaktadır (471,479,503,504).

NTRK1 füzyonları, benign spitz nevüsler, atipik spitz tümörler ve spitzoid melanomlar da dahil olmak üzere spitzoid tümörlerde tarif edilmiş ve diğer kinaz füzyonları (*ROS1, ALK1, RET, BRAF*) ile birbirlerinin dışlayıcı mutasyonları olduğu görülmüştür (469). Ayrıca, Lezcano ve ark. çalışmasında *NTRK1, NTRK2* ve *NTRK3* füzyonlarının yetişkinlerdeki metastaz yapabilen non-spitzoid melanomların küçük bir yüzdesinde (<1%) göstermiş ve prognozu oldukça kötü olan bu tümörlerde tedaviye alternatif sağlama açısından umut vaadetmiştir (505).

Toplumda daha sıklıkta görülen, önemli morbidite ve mortalite oluşturan tümörleri incelediğimizde, daha önce de belirtildiği gibi, *NTRK* füzyonu ilk kez bir kolorektal karsinomunda *TMP3-NTRK1* füzyonu olarak tanımlanmış ve nadir (%0.5) ancak tekrarlayıcı bir mutasyon olduğu ifade edilmiştir (484,506). Bununla birlikte yakın dönemde tedaviye dirençli metastatik bir kolorektal karsinom olgusunda yeni bir *LMNA-NTRK1* füzyonu tespit edilmiştir. Olgunun çoklu kinaz inhibitörüne başarılı bir şekilde yanıt vermesi tümörlerde *NTRK* füzyonunun tanımlanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır (507). Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının ise %5'inden azında *NTRK* füzyonları bulunmaktadır, spesifik bir klinik ve histopatolojik özellik içermemektedir. *NTRK* füzyonu nadir görülse de, *NTRK1* yeniden düzenlemelerini taşıyan tümörlerin, metastatik olanlar da dahil, TRK inhibitör tedavisine iyi yanıtlar gösterebileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (487,504,508). Öte yandan, *NTRK2*'nin işlevi KHDAK'de çelişkili olup; hem pro-onkogen hem de ve onkosupressör olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (469).

Tablo-14: Çeşitli tümörlerde NTRK füzyon sıklığı ve füzyon partnerleri (472)*

Tümör tipi	Füzyon partneri
1) Erişkin yaş somatik tümörler	
- Yüksek sıklık (>%80)	
Tükrük bezinin meme analog sekretuar karsinomu	*NTRK3-ETV6*
Sekretuar meme karsinomu	*NTRK3-ETV6*
- Orta sıklık (%5-25)	
Papiller tiroid karsinomu	*NTRK1-TFG, SSBP2, SQSTM1, TPR, PPL* *NTRK3-ETV6, RBPMS*
- Düşük sıklık (<%5)	
Gliom/glioblastom	*NTRK1-ARHGEF2, BCAN, CHTOP,NFASC,* *NTRK2-BCR, AFAP1, SQSTM1* *NTRK3-AFAP1, ZNF710, EML4*
Astrositom	*NTRK2-QK1, NACC2*
Appendisyal karsinom	*NTRK1-LMNA*
Gastrointestinal stromal tümör	*NTRK3-ETV6*
Akciğer karsinomu	*NTRK1-CD74, GRPAP1, IRF2BP2, MPRIP,* *P2RY8, SQSTM1, TPM3* *NTRK2-TRIM24*
Kolorektal karsinom	*NTRK1-LMNA, TPM3, SCLY3* *NTRK3-ETV6*
Meme karsinomu	*NTRK1-CGN, GATAD2B, LMNA,* *MDM4, PEAR1, TPM3* *NTRK3-ETV6*
Kolanjiokarsinom	*NTRK1-LMNA, RABGAP1L*
Pankreatik karsinom	*NTRK1-CTRC*
Baş-boyun tümörleri	*NTRK2-PAN3* *NTRK3-LYN*
Melanom	*NTRK1-DDR2, GON4L, TRIM63* *NTRK2-TRAF2* *NTRK3-ETV6*
Uterin sarkom	*NTRK1-LMNA, TPM3, TPR* *NTRK3-RBPMS*
ALL*, AML**, MM***, histiyositozlar	*NTRK3-ETV6*
2) Pediatrik yaş tümörler	
- Yüksek sıklık (>%80)	
Sekretuar meme karsinomu	*NTRK3-ETV6*

İnfantil fibrosarkom ve diğer mezenkimal tümörler	*NTRK1-SQSTM1,TPM3, LMNA* *NTRK3-EML4-ETV6*
Konjenital mezoblastik nefroma	*NTRK1-TPR, LMNA* *NTRK3-EML4, ETV6*
- Orta sıklık (%5-25)	
Papiller tiroid karsinomu	*NTRK1-TPR, IRF2BP2, TPM3* *NTRK3-ETV6*
Spitz tümörler	*NTRK1-TP53, LMNA* *NTRK3-ETV6, MYH9, MY05A*
Pediatrik yüksek dereceli gliomalar	*NTRK1-TPM3* *NTRK2-AGBL4, VCL* *NTRK3-ETV6, BTB1*
- Düşük sıklık (<%5)	
Gangliogliom	*NTRK2-TLE*
Astrositom	*NTRK2-NACC2, QK1*

*472 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

*NOT: *:Akut lenfoid lösemi/lenfoma, **:Akut miyeloid lösemi, ***:Multiple miyelom*

2.4.3. *NTRK* İlişkili Diğer Moleküler Değişiklikler

NTRK genlerindeki belirgin anormalliklerin büyük çoğunluğunu füzyonlar oluşturmaktadır ve füzyonlar sürücü mutasyonlardır. Bununla birlikte *NTRK* geninde somatik mutasyonlar, somatik mutasyonların etkisiyle aktifleşen "splice varyantlar" ve TRK overespresyonları da gösterilmiştir. Somatik mutasyonların onkogenez üzerinde kanıtlanmış bir etkisi bulunmazken; "splice varyantlar" ve TRK overespresyonlarının onkojenik olduğu ve TRK inhibitörlerinin hedefi olabileceği düşünülmektedir (471,478,498,509).

NTRK'nın somatik mutasyonları kolorektal karsinom, akciğer karsinomu, melanom ve akut miyeloid lösemide saptanmıştır. Somatik mutasyonların onkogenezin başlatılması ve ilerlemesini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir (478,509–512). *NTRK*'nın "splice varyantları" ve çerçeve delesyonları ise nöroblastom ve akut myeloid lösemide tanımlanmıştır (478).

2.4.4. NTRK Füzyonlarını Tespit Yöntemleri

NTRK füzyonlarını test etmek için dört yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler immünohistokimya (İHK), floresan in situ hibridizasyon (FISH), revers transkriptaz

polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve son nesil dizileme (NGS)'dır. Her bir teknik çeşitli avantajlara ve dezavantajlara sahiptir (471,504).

2.4.4.1. İmmünohistokimya (İHK)

İHK en ulaşılabilir tekniktir, nispeten daha ucuzdur ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Diğer yöntemlerden daha ucuz olması, dokudan ve zamandan tasarruf sağlaması nedeniyle tarama testi olarak olarak da kullanılabilir. Şu anda ticari olarak iki farklı antikor bulunmaktadır. Bunlardan ilki TRKA'ya özgü olan EP 1058Y klonu, diğeri ise panTRK antikoru olan EPR17341 klonudur (471,472). Bunlardan pan-TRK antikoru NTRK1/2/3 genleri tarafından kodlanan Trk-A, Trk-B ve Trk-C proteinlerinin C terminal alanını tanımaktadır (513). Antikorun pozitif olduğu ve kontrol dokusu olarak kullanılabilecek normal dokular testis, nöral doku, kas dokusu ve kolonik submukozal ganglionlardır (469,513,514).

Hechtman ve ark. panTRK monoklonal antikoru klon EPR17341 kullanarak yaptıkları çalışmada oldukça yüksek duyarlılık (95,2%) ve özgüllük (100%) elde etmiştir (513). Benzer şekilde, Rudzinski ve ark. da panTRK monoklonal antikoru klon EPR17341 klonu ile %97 duyarlılık ve %98 özgüllük bildirmişlerdir (515). Bu sonuçlar yüz güldürücü olmasına rağmen, literatürde duyarlılığın %75 civarında olduğu, NTRK füzyonu bulunan olguların %45'inde İHK ile yalancı negatiflik gösterdiği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu durum bu antikoru yorumlamanın düşünülenden daha zor olmasına, doku fiksasyonuna ve iç-dış kontrol kullanımı gibi teknik sebeplere bağlanabilir. Ek olarak "wild" tip TRK ekspresyonunun artışına bağlı yalancı pozitiflikler de saptanabilir (472). Yalancı pozitifliğin diğer sebepleri arasında tümörün nöral yada musküler diferansiyasyonu, santral sinir sistemi tümörlerinde nöropillerin boyanması da gösterilebilir (469). Boyanma paterni olarak ise, Rudzinski ve ark. çalışmasında NTRK1/2 füzyonları ile NTRK3 füzyonları arasında farklılık tespit etmiştir. Buna göre NTRK1/2 pozitif vakalar yalnızca sitoplazmik boyanma gösterirken, NTRK3 füzyonları nükleer +/- sitoplazmik boyanma göstermiştir (515). Hechtman ve ark. ise, olgularında sitoplazmik, nükleer, perinükleer ve membranöz boyanma izlemiş ve boyanma paterninin NTRK füzyon partneri tarafından belirlendiğini ifade etmiştir (513).

2.4.4.2. Floresan in situ hibridizasyon (FISH)

FISH, füzyon probları ya da kırılma probları kullanarak onkojenik füzyonları tespit edebilen bir DNA tabanlı bir analiz yöntemidir. *ALK*, *ROS1* ve *RET* gibi tekrarlayan gen yeniden düzenlenmelerinin gösterilmesinde altın standart yöntem olmuştur. Bu yöntemin avantajları arasında yüksek hassasiyet ve özgüllük, hızlı sonuç alabilme (3-5 gün), hedefi tümöral hücrelerde lokalize etme imkanı, birçok laboratuarda bulunması, az miktarda doku gerekmesi (boyasız kesit) ve nispeten düşük maliyet yer almaktadır (469,471,472,516,517).

FISH, *NTRK* füzyonlarını tespit etmede başarılı bir yöntem olarak kullanılsa da, *NTRK* genlerindeki yeniden düzenlemeleri belirleme konusunda bazı endişeleri de beraberinde getirmektedir (473). *NTRK1/2/3* füzyonlarının FISH ile tespitinde, hedefe yönelik çoklu prob analizi bulunmadığından, her bir gen için özgül kırılma problarını kullanılan üç ayrı test gerekmektedir. Bu durum maliyet ve zaman kullanımı açısından tarama yöntemi olarak kullanımın sınırlandıran özelliklerdendir. Yöntemin diğer bir dezavantajı ise *NTRK1*, *NTRK2* ve *NTRK3*'e yönelik kırılma probları, bu genlerin yeniden düzenlemesi ile ilgili bilgi sağlarken, bir çok füzyon partneri bulunan bu genler için, füzyon ortakları hakkında bilgi vermemesidir (469). Rutin hasta yönetiminde spesifik partner genlerin belirlenmesi kritik olmadığından dolayı, bu durum FISH kullanımını sınırlandıran bir özellik olmamıştır. Ayrıca *ETV6-NTRK* füzyonu gibi spesifik füzyonları tespit etmek için füzyon probları kullanılmaktadır ve bu füzyonun yüksek sıklıkta görüldüğü tümörlerde tanıda oldukça faydalı olmaktadır (473).

2.4.4.3. Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), transkribe edilmiş RNA'yı tespit etmek ve belirli bir füzyonun varlığını kalitatif veya kantitatif olarak saptamak için kullanılabilen önemli bir tanı yöntemidir (384). RT-PCR FISH yöntemine alternatif veya tamamlayıcı bir yöntemdir ve birçok laboratuvarda yaygın olarak bulunması, 3-7 gün gibi kısa bir sürede sonuçlanması ve maliyet açısından ekonomik sayılabilecek nitelikte olması olumlu yönleridir. Ayrıca RT-PCR kantitatif

veri de sağladığından, tümör yükü hakkında öngörü oluşturabilir ve tedavi sonrası takip için de faydalıdır (469,473).

RT-PCR, genin 5' ve 3' ucundaki ifade farklılıklarını (NTRK füzyonunu barındıran tümör dokusunda 3' kinaz bölgesinin, 5' ekstrasellüler alana göre daha yüksek düzeyde transkribe edilmesi) inceleyerek, bu durumun translokasyonla ilişkili olup olmadığını belirleme amacı taşımaktadır. Bu test füzyonun varlığını doğrudan değil, dolaylı yoldan göstermektedir (384).

RT-PCR tekniği ekzon birleşimlerini kapsayacak şekilde tasarlanmış primerlere ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, bu tanı yönteminin *NTRK* füzyonlarını tespit etmek için kullanımında önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır. *NTRK* füzyonları, birden fazla füzyon partneri ve kırılma noktası içerdiğinden, sadece üç *NTRK* geni için primerlerin tasarlanması yeterli olmaz; ayrıca her bir partner geni için ve belirli eksonları tespit etmek için de primerlerin tasarlanması gerekmektedir. *NTRK* ilişkili sürekli olarak yeni füzyon partner genleri keşfedildiğinden bu testin tam anlamıyla tamamlanması mümkün görünmemektedir (473). Bu yöntem genellikle, özellikle *ETV6-NTRK3* gibi yaygın füzyonlar için faydalıdır; ancak yaygın füzyonlarda dahi negatif yönleri bulunmaktadır. *ETV6-NTRK3* genlerinin tipik olmayan füzyonlarında (örneğin tipik ETV6 ekzon 5-*NTRK3* ekzon 15 yerine *ETV6* ekzon 4-*NTRK3* ekzon 14 füzyonu) yanlış sonuç verebilmektedir (384,473). Yöntemin diğer bir dezavantajı da primer kullanımı nedeniyle örnek yetersizliğine bağlı veya henüz bilinmeyen bir füzyon partneri kaynaklı yalancı negatiflik izlenebilmesidir. Pozitif sonuç ise, klinik açıdan anlamlı olmayan çerçeve dışı bir mutasyon gibi istisnai durumlar hariç oldukça spesifiktir (473).

2.4.4.4. Yeni nesil dizileme (NGS)

NGS, diğer testlere göre daha hassas ve spesifik bir şekilde *NTRK* gen füzyonlarını belirlemede kullanılan bir teknolojidir. Bu yöntemin en büyük avantajlarından biri, aynı tümör örneğini kullanarak birden fazla onkogenin durumunu eş zamanlı olarak analiz edebilmesidir. Ayrıca, diğer testlere göre NGS, yeni *NTRK* gen füzyonlarını da keşfetme yeteneğine sahiptir. Plazma temelli NGS, biyopsi yapılamadığı durumlarda, ilerlemiş kanser hastalarında *NTRK* füzyonlarını tespit

etmede etkili bir alternatif sunar. RNA ve DNA temelli olmak üzere çeşitli NGS yaklaşımları, gen füzyonlarını tespit etmek için kullanılabilir (469,472).

NGS yöntemi tek nükleotid değişiklikleri, küçük eklenmeler ve silinmeler, kopya sayısı değişiklikleri, nokta mutasyonları ve gen füzyonları dahil olmak üzere çeşitli mutasyonları tespit etme yeteneğine sahiptir. Bu özellikleriyle NGS, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları gibi karmaşık genomik özelliklere sahip tümör tiplerinde mutasyonların tanımlanmasında değerli bir araçtır ve tümör genomuna bütünsel bir yaklaşım sağlayarak karmaşık genetik değişiklikleri anlama imkanı sunmaktadır (384,469,473).

Her yöntemin olduğu gibi NGS yönteminin de dezavantajları bulunmaktadır. NGS her merkezde yapılamaması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha az ulaşılabilir bir yöntemdir. Diğer tanı yöntemlerine kıyasla daha pahalıdır ve karmaşık protokollerinden dolayı 2-3 hafta gibi sonuçlanma süresi bulunmaktadır. Ek olarak NGS için, uygun miktarda formaldehitle fikse olmuş parafine gömülü doku gerektirmektedir ve doku örneği en az %10-20 tümör hücresi ve 10 ng'den fazla nükleik asit içermelidir. Ayrıca NGS yöntemi tek tip bir yöntem olmayıp; belirli hedeflenmiş gen panelleri için NGS şemaları oluşturulmaktadır (473).

DNA tabanlı NGS, genellikle tek nükleotid varyantları ve küçük eklemeleri/silinmeleri tespit etmek amacıyla optimize edilen bir tekniktir, bu nedenle genellikle küçük gen panellemeleri üzerine yoğunlaşmaktadır. *NTRK* gen füzyonlarını saptamak için özel olarak tasarlanmamış veya optimize edilmemiş olabilir. Özellikle *NTRK2* ve *NTRK3* gibi genlerin büyük intronlarını içeren füzyonları tespit etme konusunda bazı sınırlamalara sahiptir. Bu genlerin intronları, tekrarlayan öğeler içerdiğinden, hibridizasyon-yakalama testi ile yakalanmaları veya hatta dizilenmeleri zordur. DNA tabanlı NGS, özellikle farklı partner genlerin ve büyük intronlardaki tekrarlayan öğelerin neden olduğu zorluklarla karşılaşabilir, bu da *NTRK* gen füzyonlarının tespitini karmaşık hale getirmektedir (384,469,472,473).

RNA tabanlı NGS, DNA tabanlı yaklaşıma kıyasla bazı avantajlara sahiptir ve *NTRK* füzyonlarının tespit edilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. RNA tabanlı NGS yönteminin en önemli avantajı olgun mRNA'ya odaklanması ve intron boyutundan veya birden fazla gen ve ekzonu içeren füzyonların varlığından etkilenmemesidir. Yöntemin dezavantajı ise RNA kalitesiyle ilişkilidir;

çünkü RNA, DNA'ya göre daha labil bir moleküldür. RNA molekülü formalin fiksasyonlu parafine gömülü dokularda bozulabilmektedir. Neyse ki NGS yöntemi sürekli gelişmekte olup; DNA ve RNA tabanlı eş zamanlı sekanslama yöntemi de kullanıma girmiştir ve sonuçlar yüz güldürücüdür (469,472,518).

Çeşitli tanı yöntemlerinin olumlu yönleri ve kısıtlılıkları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

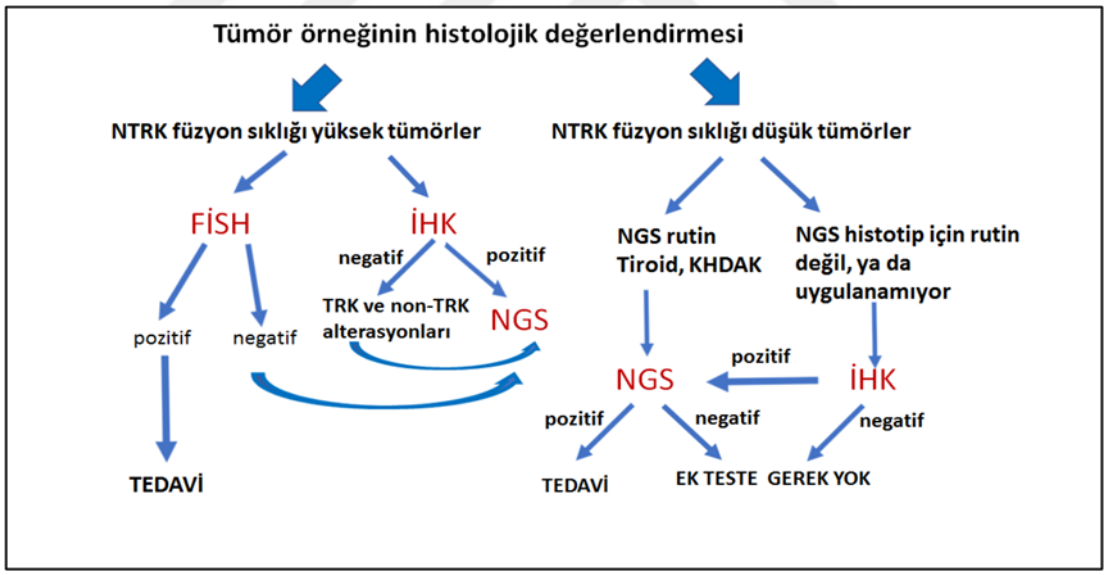
Tablo-15: *NTRK* füzyonu tanı yöntemlerinin olumlu yönleri ve kısıtlılıkları (472)*

Tanı yöntemi	Olumlu yönler	Kısıtlılıklar
İHK	Hızlı Ulaşılabilir Maliyeti uygun Her üç proteni de içerir	Füzyona spesifik değil ("wild tip") Yalancı pozitiflik Yalancı negatiflik Standart skorlama yok
FISH	Ulaşılabilir Hedefin hücredeki konumu tespit edilebilir Tek örnekte birden fazla hedef incelenebilir İki füzyon ortağından yalnızca birini bilmek yeterlidir Bilinmeyen partnerle olan füzyonlarda "break apart" kullanılarak kırılma, dolaylı yoldan füzyon gösterilebilir	NTRK 1/2/3 için ayrı prob gereklidir Kompleks translokasyonlarda yalancı pozitiflik olabilir Yalancı negatiflik oranı %30'a çıkabilir
RT-PCR	Yüksek sensitivite ve spesifite Nispeten uygun maliyet	Kapsamlı bir multipleks RT-PCR testi, potansiyel olarak çok sayıda olası 5' füzyon partneri nedeniyle zorlayıcı olabilir. Yöntem için hedef sekans bilinmeli
NGS	Yeni füzyon partnerlerini tespit edebilir Kısıtlı bir dokuda birden fazla hedef değerlendirilebilir RNA tabanlı NGS'lerde dizileme intron değil kodlama odaklı	DNA tabanlı NGS özellikle büyük intronik bölgelere sahip NTRK2 ve NTRK3 füzyonlarını tanımlamakta yetersiz olabilir RNA tabanlı NGS yönteminde RNA kalitesi önemli

* 472 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

NTRK ilişkili tümörlerin tanısında çeşitli tanı algoritmaları bulunmaktadır.

Penault-Llorca ve arkadaşlarının tanı algoritmasında, tümörler *NTRK* gen füzyonlarının görülme sıklığına bağlı olarak "yüksek" ve "düşük" olarak iki gruba ayrılmıştır. Yüksek frekansta *NTRK* füzyonu görülen tümörlerde öncelikle FISH önerilmiş; FISH mevcut değilse pan-TRK İHK alternatif olarak sunulmuştur. Pan-TRK İHK pozitifse, tedavi öncesi hedefe yönelik NGS ile doğrulama yapılmalıdır. FISH veya pan-TRK İHK negatifse NGS ile doğrulanmalıdır; ancak, bu tümörlerin gelişiminde başka mekanizmalar da bulunabileceğinden dolayı NGS için geniş bir panel seçilmelidir. *NTRK* füzyonu frekansı düşük olan veya çok düşük olup moleküler taramanın yaygın olduğu tümörlerde ise *NTRK* füzyonlarını içeren bir NGS paneli tercih edilen yöntemdir. NGS yöntemi uygulanamıyorsa ya da histotip için rutin olarak gerçekleştirilmiyorsa, pan-TRK İHK ile taranması, İHK pozitifse NGS (özellikle RNA tabanlı NGS) ile doğrulanması önerilmiştir. (472). Penault-Llorca ve arkadaşlarının algoritması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.



Şekil 11: *NTRK* ilişkili tümörlerin tanı algoritması (472)*

*472 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), *NTRK* ilişkili tümörlerin tanısı için bir algoritma önerisinde bulunmuştur. Bu öneriye göre, *NTRK* füzyon sıklığı en yüksek olan ve histopatolojik olarak partneri bilinen patognomonik tümörlerde, *NTRK* füzyon sıklığı yüksek olan tümörlerde, maliyet açısından RT-PCR veya FISH ile doğrulama

önerilen yöntemlerdir. Hedefe yönelik RNA tabanlı NGS yapılabilir. Eğer seçilmemiş bir populasyonda tarama testi yapılacaksa, hedefe yönelik çoklu NGS paneli mevcut değilse pan-TRK İHK uygulanmalı, pozitif vakalara NGS yapılmalıdır. Tümörün incelendiği merkezde hedefe yönelik çoklu NGS yapılabiliyorsa iki seçenek mevcuttur. Birinci seçenekte hedefe yönelik çoklu NGS yöntemi uygulanabilir. Maliyet-etkinlik nedeniyle önce pan-TRK İHK incelemesi, pan-TRK İHK pozitifliğinde NGS yöntemi uygulanabilir. Önce NGS yöntemi uygulanan olgularda da proteinin ifadesini gösteren pan-TRK İHK ile doğrulama yapılmalıdır (519).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'unun 16.05.2023 tarihli 46418926 sayılı kararına göre 2023-193 Proje/Karar numarası atanarak etik açıdan uygun bulunmuştur (Bknz. EK-3).

Tez çalışmamız iki aşamalı olup; birinci aşaması patoloji kliniğimizde bulunan malignite potansiyeli belirsiz ve malign tiroid neoplazilerini DSÖ 2022 yılı son sınıflandırması ve güncel bilgiler ışığında yeniden sınıflandırmayı amaçlamaktadır. İkinci aşamada ise tiroid karsinomlarının literatürde *NTRK* füzyonu ile ilişkilendirilenlerini immünhistokimya ve FISH yöntemleriyle göstererek histopatolojik ve klinik özellikleri; tanı, tedavi ve prognoz belirlemedeki yerini göstermek hedeflenmiştir.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Kasım 2016 ile Mart 2023 yılları arasında tanı almış malignite potansiyeli belirsiz ve malign tiroid neoplazileri olguları hastane bilgisayar arşiv sistemi ile taranmıştır. Tarama sonucuna göre 628 tiroid tümörü olgusuna ait 658 tiroid tümörü saptanmış ve olgular inceleme kolaylığı olması açısından ait olduğu zaman dilimine ve tanılarına göre kategorize edilmiştir.

Olguların Hematoksilen Eozin boyalı lam preperatları arşivden çıkarılarak çalışmada adı geçen patologlarca incelenmiştir ve DSÖ'nün 2022 yılındaki son baskısı, güncel bilgiler ve CAP protokolleri ışığında yeniden sınıflandırılmıştır. Tanı benzerlikleri ve farklılıkları ortaya konulmuş, istatiksel veriler literatürle kıyaslanmıştır.

Yeniden değerlendirmede patoloji arşivinde materyalleri (blok ve/veya lam) eksik veya bulunmayan (hastaların kendileri tarafından alınmış) olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasına, literatüre göre *NTRK* füzyonunun görüldüğü PTK, PDTK, ATK olguları dahil edilmiştir. Her olgudan tümör içeriği en yüksek olan 1 adet parafin blok seçilerek, punch biyopsi tekniği ile 3 mm çapında tümör dokusu çıkarılmıştır. Doku blokları oluşturulurken TMA(doku mikroarray) bant yöntemi ve

haritalandırmada literatürde daha önce tanımlanmış tekniklerden faydalanılmıştır (520). Her parafin bloğa 19 adet tümör dokusu ve 1 adet işaretleme dokusu gömülerek mikrroarray blokları oluşturulmuştur. Bu bloklardan 4 mikron kalınlığında Hematoksilen Eozin boyalı kesit alınmış ve sonrasında söz konusu bloklara pan-TRK immünohistokimyasal çalışması uygulanmıştır.

1 cm'den küçük tümörü olan, yalnızca bir tane tümörlü parafin bloğu olan, patoloji arşivinde materyalleri (blok ve/veya lam) eksik veya bulunmayan (hastaların kendileri tarafından alınmış) olgular immünohistokimyasal çalışma dışı bırakılmıştır.

Sonuç olarak 628 adet olgu yeniden sınıflandırmaya ve 256 PTK, 3 PDTK, 7 YDDTK ve 4 ATK adet olgusu immünohistokimyasal çalışmaya dahil edilmiştir. Vakalara ait yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi gibi bilgiler hastane bilgi sistemindeki patoloji raporlarından elde edilirken, diğer değerlendirilen parametreler mevcut preperatlar Nicon Eclipse 80i (Tokyo, Japonya) markalı ışık mikroskopuyla, çalışmada adı geçen patologlarca incelenerek CAP protokollerine göre tekrar değerlendirilerek oluşturulmuştur.

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

İmmünohistokimyasal incelemede, formalinde tespit olmuş ve parafine gömülü doku bloklarından oluşturulan mikroaarray bloklarından 4 mikron kalınlığında kesitler alınmış ve bu kesitler bir dizi işleme tabi tutulmuştur. Kesitler, elektrostatik yüklü izotermik lamlara alınmış ve daha sonra 70 C sıcaklıkta en az 1 saat kurutulmuştur. Ardından, tam otomatik bir immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson AZ) deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarılması işlemleri gibi tüm immünohistokimyasal boyama adımları gerçekleştirilmiştir. Bu süreç için biyotinsiz ve HRP multimer tabanlı, içeriğinde hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni bulunan hazır bir kit (Optiview DAB IHC Detection Kit) kullanılmıştır.

Çalışmada immünohistokimyasal antikor olarak, pan-TRK **EPR17341** klonu (Ventana) kullanılmıştır. Boyama cihazında zıt boyama yapıldıktan sonra, kesitlerin dehidratasyonu gerçekleştirilmiştir, ksilen kullanılarak şeffaflaştırılmış ve lamellerle kapatılarak işlem tamamlanmıştır.

3.2.1 İmmünohistokimya preperatlarının değerlendirilmesi

Biyopsi materyallerine ait mikroaarray parafin bloğundan elde edilen kesitlere çalışılan pan-TRK immünohistokimyasal antikorunun ekspresyonu Nicon Eclipse 80i markalı ışık mikroskopunda çalışmada adı geçen patologlarca ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Aynı seansta kullanılan meme sekretuar karsinom pozitif dış kontrol dokusuna göre immünohistokimyasal antikorun çalışıp çalışmadığına karar verilmiştir. Antikor HSCORE yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. HSCORE 0-300 arasında sayısal bir değerdir. "HSCORE=Boyanma yoğunluğu 0-negatif olan tümör hücrelerinin yüzdesi+ Boyanma yoğunluğu 1-zayıf olan tümör hücrelerinin yüzdesi+ Boyanma yoğunluğu 2-orta olan tümör hücrelerinin yüzdesi+ Boyanma yoğunluğu 3-güçlü olan tümör hücrelerinin yüzdesi" matematiksel formülü ile elde edilmektedir (521).

Tablo-16: HSCORE yöntemi ile değerlendirme (521)*

Tümör hücrelerinde boyanma yoğunluğu	Boyanan tümör hücrelerinin yüzdesi
0-negatif	%
1-zayıf	%
2-orta	%
3-güçlü	%

*521 nolu kaynaktan uyarlanmıştır

Zayıf boyanmalar çalışma dışı bırakılarak HSCORE'u 100'ün üzerinde saptanan olgular pozitif olarak değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal boyanma sonuçlarının tümör tipleri, tümör alt tipleri, tümör gelişim paternleri gibi histopatolojik parametreler ve hasta sağ kalımı, nüks, metastaz gibi prognostik parametreler ile ilişkileri rapor edilmiştir.

Ek olarak rutin patoloji pratiğinde yeni bir antikor sayılabilecek ve sıkça kullanılmayan antikor olan pan-TRK antikorunun boyama kalitesi, olası yalancı pozitifliği de değerlendirilerek antikorun niteliği ve kullanılabilirliği de incelenmiştir.

3.3. FLORESAN IN SITU HİBRİDİZASYON (FISH) YÖNTEMİ

Çalışmamızda, immünohistokimya verileri ile FISH sonuçlarını karşılaştırmak üzere, immünohistokimyasal olarak pozitif bulunan örnekler arasından, HSCORE değeri en yüksek olup; onkogenezinde *NTRK* füzyonlarının en yüksek olasılıkla yer aldığı düşünülen 34 örneğe odaklanılmıştır. Literatürde tiroid karsinomlarında *NTRK1* ve *NTRK3* füzyonları gösterildiğinden dolayı, bu örneklere FISH yöntemiyle *NTRK1* ve *NTRK3* probları uygulanmıştır.

NTRK1 ve *NTRK3* re-arrajmanlarının tespiti amacıyla *NTRK1* ve *NTRK3* "dual-color break-apart " probları (ZytoLight ® SPEC NTRK1 Dual Color Break Apart Probe (Bremerhaven, Almanya) ve ZytoLight ® SPEC NTRK3 Dual Color Break Apart Probe (Bremerhaven, Almanya) ve uygulama kiti (ZytoLight FISH-Doku Uygulama Kiti (Ürün No: Z-2028-5/-20 ve Z-2099-20 (Bremerhaven, Almanya)) kullanılmıştır.

ZytoLight SPEC NTRK1 Dual Color Break Apart Probe (PL123) (PL123), insan *NTRK1* geninin 1q23.1'de oluşan translokasyonlarını, ZytoLight ® SPEC NTRK3 Dual Color Break Apart Probe (PL164) insan *NTRK3* geninin 15q25.3'te oluşan translokasyonlarını formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü dokularda floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile niteliksel olarak tespit etmektedir.

Uygulanan FISH tekniğinin aşamaları şu şekildedir:

- Pozitif yüklü lamlara mikrotom ile 2-4 mikron kalınlığında kesitlerin alınması ve 50-60 °C'de 2-16 saat fiksasyonu,
- Uygun solüsyonlar ile deparafinizasyon ve proteoliz işlemleri,
- Deiyonize veya distile suda 1 dakika yıkanması,
- %70, %90 ve %100'lük etanol ile dehidrasyonu,
- Kesitlerin havada kurutulması,
- Denatürasyon ve hibridizasyon,
- Hibridizasyon sonrası tespit,
- Hazırlanan materyalin flöresan mikroskopu ile incelenmesi.

3.3.1. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) İncelemenin Yorumlanması

FISH incelemede normal bir hücrede, *NTRK 1* geni için 1q22-q23.1 ve *NTRK* 3 geni için 15q25.3-q26.1 bölgesinde herhangi bir translokasyon olmayan bir ara faz çekirdeğinde, iki turuncu/iki yeşil füzyon sinyali beklenir. Bu durum, iki normal (değiştirilmemiş) 1q22-q23.1 ve 15q25.3-q26.1 lokusunu temsil etmektedir. Bir turuncu/yeşil füzyon sinyali, bir turuncu sinyal ve ayrı bir yeşil sinyalden oluşan bir desen ise, bir normal 1q22-q23.1 ve 15q25.3-q26.1 lokusu ile bir translokasyonla etkilenmiş bir 1q22-q23.1 ve 15q25.3-q26.1 lokusunu göstermektedir. İzole turuncu sinyaller, *NTRK1* ve *NTRK3* kırılma bölgesinin distalindeki silinmelerden veya bu kromozom bölgesini etkileyen dengesiz translokasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Preperatlar yorumlanırken mümkünse eğer 100 tümör hücresi sayılmış, kırılma gösteren çekirdek sayısı ve yüzdesi, normal sinyal gösteren çekirdek sayısı ve yüzdesi polizomik çekirdek varlığı değerlendirilmiştir. Yeşil ve turuncu sinyalin bir sinyal çapından daha uzak olması ve çekirdeklerin %15 ve fazlasının (kesinti değeri) bu özelliği taşıması pozitiflik kriteri olarak kabul edilmiştir (520). Tüm çalışmalar Nikon Eclipse 80i (Tokyo, Japonya) marka mikroskop ve NIS-Elements version 5.2 (Tokyo, Japonya) yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

İmmünohistokimya ve FISH yöntemlerinin birbirleri ile korelasyonu değerlendirilmiştir ve ortaya çıkan veriler istatiksel olarak olgulara ait diğer verilerle birleştirilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL YÖNTEM

Çalışmanın primer sonuç değişkenleri sırasıyla; lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), lenf nodu metastazı, uzak metastaz, rekürrens ve mortalitedir. Çalışmanın sekonder sonuç değişkeni ise NTRK H-skor olarak belirlenmiştir. Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics ver. 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle incelenmiştir. Tanımlayıcı

istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan grup(lar) tespit edilmiştir.

Kategorik verilerin analizlerinde aksi belirtilmedikçe Pearson'un $\chi 2$ testi kullanılmıştır. Öte yandan 2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler; Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli $\chi 2$ testi ile inceleme yapılmıştır. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az ¼'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler; Fisher Freeman Halton testi ile değerlendirilmiştir.

Öte yandan çalışmanın sekonder sonuç değişkeni olan *NTRK* H-SCORE'u ile sırasıyla; tanı yaşı, en büyük tümör boyutu ve mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında Kasım 2016-Mart 2023 arasında tanı almış 628 adet düşük riskli ve malign tiroid tümörü Dünya Sağlık Örgütünün 2022 yılı yeni sınıflandırması baz alınarak yeniden değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo-17'de belirtilmiştir.

Tablo-17: Tüm olguların (n=628) demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Değerler
Ortalama Tanı Yaşı (yıl)#	45,6±14,0
Yaş aralığı (yıl)	13-85
Cinsiyet	
Erkek	174 (%27,7)
Kadın	454 (%72,3)
Rekürrens	
Yok	401 (%86,2)
Var	64 (%13,8)
Uzak metastaz	
Yok	451 (%97,6)
Var	11 (%2,4)
Sağkalım	
Hayatta	616 (%98,1)
Exitus	12 (%1,9)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	320 (%51,3)
Var	304 (%48,7)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi.

Mevcut çalışmada yaşları 13 ile 85 arasında değişen 628 olgunun verileri değerlendirmeye alınmıştır. Yukarıda belirtilen Tablo-17 verileri dikkate alındığında düşük riskli ve malign tiroid neoplazilerinde olguların yaş ortalaması 45,6±14,0 (yıl) olup; 174'ü (%27,7) erkeklerden, 454'ü (%72,3) ise kadınlardan oluşmaktadır. Dosya bilgisine ulaşılabilen olgular içerisinde 451'inin (%97,6) uzak metastazı yokken, 11

olguda (%2,4) uzak metastaz gözlenmiştir. Benzer şekilde 401 olguda (%86,2) rekürrens görülmezken, 64 olguda (%13,8) rekürrens mevcuttur. Öte yandan 12 olgu (%1,9) exitus idi. 304 olguda ise (%48,7) lenfositik tiroidit birlikteliğinin söz konusu olduğu görülmüştür.

Kohortumuzda yer alan olguların tümör tiplerine göre dağılımı Tablo-18'de gösterilmiştir.

Tablo-18: Tüm olgular içerisinde (n=628) tümör türlerine göre tek başına ve birlikte gözlenen tümörlere ait olguların frekans dağılımları

Tümör Tipi	Olgu sayısı	Oran (%)	Tümör Tipi	Olgu sayısı	Oran (%)
PTC	501	79,8	PTC	527	83,9
PTC+NİFTP	14	2,2	NİFTP	42	6,7
PTC+İEFVPTC	5	0,8	MTC	19	3,0
PTC+OTC	3	0,5	FTC	16	2,5
PTC+FTC	2	0,3	İEFVPTC	16	2,5
PTC+PDTC	1	0,2	YDDTC	12	1,9
PTC+MTC	1	0,2	UMP	10	1,6
NİFTP	25	4,0	OTC	6	1,0
İEFVPTC+NİFTP	1	0,2	PDTC	5	0,8
MTC+NİFTP	1	0,2	ATC	5	0,8
YDDTC+NİFTP	1	0,2			
PDTC	4	0,6			
MTC	17	2,7			
İEFVPTC	9	1,4			
İEFVPTC+WDT-UMP	1	0,2			
FTC	14	2,2			
YDDTC	11	1,8			
WDT-UMP	6	1,0			
ATC	5	0,8			
OTC	3	0,5			
FT-UMP	3	0,5			

Yukarıdaki tabloda görüldüğü üzere, toplam 628 olgunun 30'unda iki tümör tipi eş zamanlı olarak izlenmiştir. Çalışma olgu bazlı değerlendirildiğinde 628 olgu, tümör bazlı değerlendirildiğinde 658 tümörü kapsamaktadır. Tablo-18'in ilk üç sütunu tümör tiplerinin pür ve senkron olduğu durumları ayrı ayrı ele alırken, son üç sütunu totalde bulunma frekanslarını göstermektedir. Buna göre en sık gözlenen tümör PTK olup (n=527, %83,9) ardından NİFTP (n=42, %6,7) ve MTK (n=19, %3,0) gelmektedir. En az görülen tümör grubunu ise, 5'er olgu (%0,8) ile PDTK ve ATK olguları oluşturmaktadır.

4.2. TÜMÖR TİPLERİNİN DEMOGRAFİK, HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK BULGULARI

4.2.1. Folikül Epiteli Kaynaklı Malign Neoplaziler

4.2.1.1. Papiller tiroid karsinomu

Tablo 19'da PTK tespit edilen olguların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo-19: PTK olgularınının (n=527) demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl)*	44,6±13,9
Tanı yaşı aralığı (yıl)	13-85
Cinsiyet	
Erkek	146 (%27,7)
Kadın	381 (%72,3)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	270 (%51,2)
Sol lob	215 (%40,8)
İsthmus	40 (%7,6)
Piramidal lob	1 (%0,2)
TGD	1 (%0,2)
Uzak metastaz	
Yok	378 (%99,5)
Var	2 (%0,5)
Rekürrens	
Yok	330 (%86,4)
Var	52 (%13,6)
Mortalite	5 (%0,9)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi
TGD: Tiroglossal kanal

Tablo-19'da yaşları 13 ile 85 arasında değişen 527 PTK olgusunun verileri değerlendirmeye alınmıştır. Olguların yaş ortalaması 44,6±13,9 (yıl) olup, 146'sı (%27,7) erkeklerden, 381'i (%72,3) ise kadınlardan oluşmaktadır. Tümör yerleşim yeri değerlendirmesinde multifokalite izlenen PTK olgularında primer tümör baz alınmıştır. Olguların 270'inde (%51,2) tümör sağ lob, 215'inde (%40,8) sol lob, 40'ında isthmus (%7,6), 1'inde (%0,2) piramidal lob ve 1'inde (%0,2) tiroglossal kanal yerleşimlidir. Dosya bilgisine ulaşılabilen olgular içerisinde 378'inin (%99,5) uzak

metastazı yokken, 2 olguda (%0,5) uzak metastaz belirlenmiştir. Benzer şekilde 330 olguda (%86,4) rekürrens görülmezken 52 olguda (%13,6) rekürrens mevcuttur. Öte yandan 5 olgu (%0,9) exitus idi.

Bu çalışmada olguların histopatolojik özellikleri AJCC önerileri dikkate alınarak ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. PTK olgularının histopatolojik özellikleri aşağıdaki Tablo-20'de gösterilmiştir.

Tablo-20: PTK olgularının (n=527) histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Maksimum tümör boyutu (mm)*	11,0 (6,0-15,0)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	235 (%44,6)
1,01-2,00 cm	203 (%38,5)
2,01-4,00 cm	73 (%13,9)
>4,00 cm	16 (%3,0)
Multifokalite/Bilateralite	205 (%38,9)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	66 (%12,5)
İnfiltratif	461 (%87,5)
Tümör paterni	
Predominant papiller	304 (%57,8)
Mixture papiller + foliküler	54 (%10,3)
Predominant foliküler	163 (%31)
Solid-Trabeküler-Insular	6 (%1,1)
Cerrahi sınırlar	
Negatif	441 (%83,7)
Pozitif	86 (%16,3)
Ekstra tiroidal yayılım	
Yok	467 (%88,6)
Peritiroidal yağ dokusu	25 (%4,8)
Kas dokusu (mikroskopik veya "gross")	29 (%5,5)
Kasın ötesi	6 (%1,1)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	336 (%63,8)
Var	191 (%36,2)
Perinöral invazyon	
Yok	487 (%92,4)
Var	40 (%7,6)
LN metastazı	
Yok	222 (%57,7)
Var	163 (%42,3)
Ekstranodal yayılım	
Var	326 (%84,9)
Yok	58 (%15,1)

pT	
T1a	235 (%44,6)
T1b	195 (%37)
T2	61 (%11,6)
T3a	12 (%2,3)
T3b	18 (%3,4)
T4a	6 (%1,1)
pN	
Nx	34 (%6,5)
N0a	222 (%42,1)
N0b	108 (%20,5)
N1a	109 (%20,7)
N1b	54 (%10,2)
Mitoz sayısı (2 mm^2)*	1 (0-1)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	250 (47.4)
Var	277 (%52,6)
Psammom body	
Yok	335 (%63,6)
Var	192 (%36,4)

* Tanımlayıcı istatistikler; medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi.

Tablo-20'ye göre 527 PTK olgusunda ortalama tümör boyutu 11 mm'dir. Olguların çoğunluğunu (n=235, %44,6) tümör boyutu 1 cm ve altında olan tümörler oluşturmaktadır. 205 (%38,9) olguda multifokalite/bilateralite, 461 (%87,5) olguda infiltratif tümör sınırları, 304 (%57,8) olguda predominant papiller gelişim paterni, 86 (%16,3) olguda cerrahi sınır pozitifliği, 60 (%11.4) olguda mikroskopik veya "gross" ekstratiroidal yayılım, 191 (%36,2) olguda lenfovasküler invazyon, 40 (%7,6) olguda perinöral invazyon, 277 (%52,6) olguda lenfositik tiroidit birlikteliği ve 192 (%36,4) olguda psammom tipi kalsifikasyon tespit edilmiştir. Olguların çoğunluğu (n=235 %44,6) pT1a ve 222 (%42,1) pN0a evresindedir. PTK olgularında ortalama tümör sayısı 1 olarak belirlenmiştir.

PTK'nin prognostik önemi bilinen ve bilinmeyen çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Tablo-21'de çalışmamızdaki PTK olgularının histolojik alt tiplerinin frekansları gösterilmiştir.

Tablo-21: PTK olgularının histolojik alt tiplerinin frekansı*

Tümör alt tipi	Olgu sayısı	Oran (%)
Konvansiyonel	344	65,3
İFVPTK	74	14,0
Enkapsüle	60	11,4
Onkositik	12	2,3
Tall cell	10	1,9
Warthin like	9	1,7
Clear cell	7	1,3
Solid-trabeküler	6	1,1
Diffüz sklerozan	2	0,4
Kolumnar	2	0,4
Hobnail	1	0,2

* Alt tip belirlemede baskın tümör referans alınmıştır.

Tablo-21'e göre çalışma grubumuzdaki PTK'lerin en sık gözlenen alt tipi konvansiyonel (n=344, %65.3) alt tip olup; ardından İFVPTK (n=74, %14) ve enkapsüle alt tip (n=60, %11.4) gelmektedir. En az izlenen alt tipler ise diffüz sklerozan (n=2, %0.4), kolumnar (n=2 %0.4) ve hobnail (n=1, %0.2) alt tipleridir.

Çalışmamızda PTK olguları çeşitli parametrelere göre ayrıntılı analiz edilmiştir. Tablo-22'de PTK tespit edilen olgular içerisinde lenfovasküler invazyon (LVİ) görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo-22: PTK tespit edilen olgular içerisinde lenfovasküler invazyon görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	LVİ yok (n=336, %63,8)	LVİ var (n=191, %36,2)	p-değeri
Tanı yaşı (yıl) *	46,4±12,7	41,4±15,3	**<0,001†**
Cinsiyet			**<0,001‡**
Erkek	68 (%20,2)	78 (%40,8)	
Kadın	268 (%79,8)	113 (%59,2)	
Alt tipler			
Konvansiyonel	199 (%59,2)	145 (%75,9)	**<0,001‡**
İFVPTC	63 (%18,8)	11 (%5,8)	**<0,001‡**
Enkapsüle	46 (%13,7)	14 (%7,3)	**0,039¶**
Maksimum tümör boyutu (mm) **	8,0 (4,0-13,0)	15,0 (11,0-26,0)	**<0,001¥**
Maksimum tümör boyutu			**<0,001‡**
≤1,00 cm	192 (%57,1)	43 (%22,5)	

1,01-2,00 cm	123 (%36,6)	80 (%41,9)	
2,01-4,00 cm	17 (%5,1)	56 (%29,3)	
>4,00 cm	4 (%1,2)	12 (%6,3)	
Multifokalite/Bilateralite	122 (%36,3)	83 (%43,5)	0,106‡
Tümör sınırları			**0,021¥**
Enkapsüle	51 (%15,2)	15 (%7,9)	
İnfiltratif	285 (%84,8)	176 (%92,1)	
Tümör paterni			**<0,001§**
Predominant foliküler	124 (%36,9)	39 (%20,4)	
Predominant papiller	177 (%52,7)	127 (%66,5)	
Mixture papiller + foliküler	34 (%10,1)	20 (%10,5)	
Solid-Trabeküler+Insular	1 (%0,3)	5 (%2,6)	
Cerrahi sınır pozitifliği	36 (%10,7)	50 (%26,2)	**<0,001‡**
Ekstra tiroidal yayılım	17 (%5,1)	43 (%22,5)	**<0,001¥**
Ekstra nodal yayılım			**<0,001‡**
Yok	207 (%99,0)	119 (%68,0)	
Var	2 (%1,0)	56 (%32,0)	
pT			**<0,001¶**
T1-2	327 (%97,3)	164 (%85,9)	
T3-4	9 (%2,7)	27 (%13,1)	
pN			**<0,001‡**
Nx	28 (%8,3)	6 (%3,1)	
N0	304 (%90,5)	27 (%14,1)	
N1	4 (%1,2)	158 (%82,7)	
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	0 (0-1)	1 (0-1)	**<0,001¥**
Lenfositik tiroidit birlikteliği	177 (%52,7)	100 (%52,4)	0,943‡
Psammom body	83 (%24,7)	109 (%57,1)	**<0,001‡**

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi. † Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¥ Mann Whitney U testi, § Fisher Freeman Halton testi.

Lenfovasküler invazyon görülmeyen gruba göre lenfovasküler invazyon görülen grubun yaş ortalaması, kadınların oranı, İFVPTK ve enkapsüle tümör alt tiplerinin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) iken; lenfovasküler invazyon görülmeyen gruba göre lenfovasküler invazyon görülen grupta erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı ve psammom body görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında tümör paternlerinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum; lenfovasküler invazyon görülmeyen gruba göre lenfovasküler invazyon görülen grupta predominant papiller patern görülme sıklığını daha fazla predoninant foliküler paternin görülme sıklığının ise daha az olmasıdır ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Lenfovasküler invazyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer

özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo-23'te PTK tespit edilen olgular içerisinde perinöral invazyon (PNİ) görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo-23: PTK tespit edilen olgular içerisinde perinöral invazyon görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	**PNİ yok (n=487, %92,4)**	**PNİ var (n=40, %7,6)**	**p-değeri**
Tanı yaşı (yıl) *	44,3±13,6	47,2±16,8	0,216†
Cinsiyet			0,209‡
Erkek	131 (%26,9)	15 (%37,5)	
Kadın	356 (%73,1)	25 (%62,5)	
Alt tipler			
Konvansiyonel	321 (%65,9)	23 (%57,5)	0,367‡
İFVPTK	67 (%13,8)	7 (%17,5)	0,676‡
Enkapsüle	59 (%12,1)	1 (%2,5)	0,071¶
Maksimum tümör boyutu (mm) **	11 (5-15)	16,5 (11,25-26)	**<0,001**¥
Maksimum tümör boyutu			**0,002**§
≤1,00 cm	228 (%46,8)	7 (%17,5)	
1,01-2,00 cm	183 (%37,6)	20 (%50,0)	
2,01-4,00 cm	63 (%12,9)	10 (%25,0)	
>4,00 cm	13 (%2,7)	3 (%7,5)	
Multifokalite/Bilateralite	188 (%38,6)	17 (%42,5)	0,751‡
Tümör sınırları			0,081‡
Enkapsüle	65 (%13,3)	1 (%2,5)	
İnfiltratif	422 (%86,7)	39 (%97,5)	
Tümör paterni			0,166Δ
Predominant foliküler	146 (%30,0)	17 (%42,5)	
Predominant papiller	287 (%58,9)	17 (%42,5)	
Mixture papiller + foliküler	48 (%9,9)	6 (%15,0)	
Solid-Trabeküler-İnsular	6 (%1,2)	0 (%0,0)	
Cerrahi sınır pozitifliği	70 (%14,4)	16 (%40,0)	**<0,001**‡
Ekstratiroidal yayılım	48 (%9,9)	12 (%30,0)	**<0,001**¶
Ekstranodal yayılım			**0,007**‡
Yok	303 (%86,6)	31 (%77,5)	
Var	47 (%13,4)	9 (%22,5)	
pT			**<0,001**¶
T1-2	460 (%94,5)	31 (%77,5)	
T3-4	27 (%5,5)	9 (%22,5)	
pN			**<0,001**§
Nx	34 (%7,0)	0 (%0,0)	
N0	315 (%64,7)	16 (%40,0)	
N1	138 (%28,3)	24 (%60,0)	
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	0 (0-1)	1 (0-1)	**0,002**¥

Lenfositik tiroidit birlikteliği	257 (%52,8)	20 (%50,0)	0,863‡
Psammom body	173 (%35,5)	19 (%47,5)	0,180‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi. † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¶ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ¥ Mann Whitney U testi, § Pearson'un χ^2 testi, Δ Fisher Freeman Halton testi.

Tablo-23'te PNİ görülmeyen gruba göre PNİ görülen grupta maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı parametrelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olguğu gözlenmiştir ($p<0,01$). PNİ görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 24'de PTK tespit edilen olgular içerisinde lenf nodu metastazı görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo-24: PTK tespit edilen olgular içerisinde lenf nodu metastazı görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	**LN met yok (n=222, %57,7)**	**LN met var (n=163, %42,3)**	**p-değeri**
Tanı yaşı (yıl)*	45,9±13,0	40,3±15,1	**<0,001**†
Cinsiyet			**<0,001**‡
Erkek	40 (%18,0)	70 (%42,9)	
Kadın	182 (%82,0)	93 (%57,1)	
Alt tipler			
Konvansiyonel	132 (%59,5)	128 (%78,5)	**<0,001**‡
İFVPTK	38 (%17,1)	8 (%4,9)	**<0,001**¶
Enkapsüle	27 (%12,2)	11 (%6,7)	0,113¶
Maksimum tümör boyutu (mm) **	9 (5-13)	15 (11-25)	**<0,001**¥
Maksimum tümör boyutu			**<0,001**‡
≤1,00 cm	116 (%52,3)	36 (%22,1)	
1,01-2,00 cm	88 (%39,6)	71 (%43,6)	
2,01-4,00 cm	14 (%6,3)	46 (%28,2)	
>4,00 cm	4 (%1,8)	10 (%6,1)	
Multifokalite/Bilateralite	92 (%41,4)	75 (%46,0)	0,371‡
Tümör sınırları			**0,047**¶
Enkapsüle	32 (%14,4)	12 (%7,4)	
İnfiltratif	190 (%85,6)	151 (%92,6)	
Tümör paterni			**0,013**§
Predominant foliküler	79 (%35,6)	34 (%20,9)	
Predominant papiller	118 (%53,2)	108 (%66,3)	
Mixture papiller + foliküler	22 (%9,9)	19 (%11,7)	
Solid-Trabeküler-İnsular	3 (%1,4)	2 (%1,2)	

Cerrahi sınır pozitifliği	25 (%11,3)	46 (%28,2)	**<0,001‡**
Ekstratiroidal yayılım	15 (%6,8)	36 (%22,1)	**<0,001¶**
Ekstranodal yayılım			**<0,001¶**
Yok	222 (%100,0)	104 (%64,2)	
Var	0 (%0,0)	58 (%35,8)	
pT			**0,009¶**
T1-2	211 (%95,0)	142 (%87,1)	
T3-4	11 (%5,0)	21 (%12,9)	
pN			**<0,001‡**
N0	221 (%99,5)	2 (%1,2)	
N1	1 (%0,5)	161 (%98,8)	
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	0 (0-1)	1 (0-1)	**<0,001¥**
Lenfositik tiroidit birlikteliği	134 (%60,4)	84 (%51,5)	0,084‡
Psammom body	64 (%28,8)	97 (%59,5)	**<0,001‡**

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi. † Student's t testi, ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¥ Mann Whitney U testi, § Fisher Freeman Halton testi.

Lenf nodu metastazı görülmeyen gruba göre lenf nodu metastazı görülen grubun yaş ortalaması, kadınların oranı, İFVPTK tümör alt tipinin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük (p<0,001) iken, lenf nodu metastazı görülmeyen gruba göre lenf nodu metastazı görülen grupta erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstra tiroidal yayılım, ekstra nodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı ve psammom body görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,05). Gruplar arasında tümör paternlerinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,013), söz konusu farka neden olan durum; lenf nodu metastazı görülmeyen gruba göre lenf nodu metastazı görülen grupta predominant papiller patern görülme sıklığının daha fazla, predoninant foliküler paternin görülme sıklığının ise daha az olmasıdır (p=0,010 ve p=0,003). Lenf nodu metastazı görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo-25'te PTK tespit edilen olgular içerisinde rekürrens görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tablo-25: PTK tespit edilen olgular içerisinde rekürrens görülen ve görülmeyen gruplara göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Rekürrens yok (n=330, %86,4)	Rekürrens var (n=52, %13,6)	p-değeri
Tanı yaşı (yıl) *	44,8±13,8	44,8±14,0	0,989†
Cinsiyet			**0,014‡**
Erkek	82 (%24,8)	22 (%42,3)	
Kadın	248 (%75,2)	30 (%57,7)	
Alt tipler			
Konvansiyonel	206 (%62,4)	34 (%65,4)	0,798‡
İFVPTC	49 (%14,8)	7 (%13,5)	0,959‡
Enkapsüle	40 (%12,1)	4 (%7,7)	0,486‡
Maksimum tümör boyutu (mm) **	11 (6,75-16)	15 (9-25)	**0,003¶**
Maksimum tümör boyutu			**0,030¥**
≤1,00 cm	134 (%40,6)	16 (%30,8)	
1,01-2,00 cm	143 (%43,3)	19 (%36,5)	
2,01-4,00 cm	44 (%13,3)	13 (%25,0)	
>4,00 cm	9 (%2,7)	4 (%7,7)	
Multifokalite/Bilateralite	135 (%40,9)	18 (%34,6)	0,479‡
Tümör sınırları			0,333‡
Enkapsüle	45 (%13,6)	4 (%7,7)	
İnfiltratif	285 (%86,4)	48 (%92,3)	
Tümör paterni			0,261§
Predominant foliküler	112 (%33,9)	11 (%21,2)	
Predominant papiller	183 (%55,5)	35 (%67,3)	
Mixture papiller + foliküler	31 (%9,4)	6 (%11,5)	
Solid-Trabeküler-Insular	4 (%1,2)	0 (%0,0)	
Cerrahi sınır pozitifliği	53 (%16,1)	17 (%32,7)	**0,007‡**
Ekstratiroidal yayılım	33 (%10,0)	15 (%28,8)	**<0,001‡**
Ekstranodal yayılım			**<0,001‡**
Yok	206 (%86,9)	28 (%65,1)	
Var	31 (%13,1)	15 (%34,9)	
pT			**<0,001Δ**
T1-2	312 (%94,5)	41 (%78,8)	
T3-4	18 (%5,5)	11 (%21,2)	
pN			**0,003¥**
Nx	14 (%4,2)	3 (%5,8)	
N0	225 (%68,2)	23 (%44,2)	
N1	91 (%27,6)	26 (%50,0)	
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (0-1)	1 (0-2)	**0,002¶**
Lenfositik tiroidit birlikteliği	181 (%54,8)	23 (%44,2)	0,202‡
Psammom body	106 (%32,1)	19 (%36,5)	0,637‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi. † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¶ Mann Whitney U testi, ¥ Pearson'un χ^2 testi, § Fisher Freeman Halton testi, Δ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo-25'te rekürrens görülmeyen gruba göre rekürrens görülen grupta erkeklerin oranı, maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal

yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

PTK grubu içerisinde uzak metastaz görülüp görülmeme durumuna ilişkin dosya kaydına ulaşılabilen 380 olgudan sadece 2'sinde uzak metastaz saptanmış olup, denek sayısı yeterli olmadığı için uzak metastaz görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede olguların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin etkileri incelenememiştir.

Benzer şekilde PTK grubu içerisinde sağkalım açısından da 527 olgudan sadece 5'i exitus olduğu için mortalite üzerinde olguların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin etkileri incelenememiştir.

4.2.1.2. Foliküler tiroid karsinomu

Tablo-26'da FTK tespit edilen olguların demografik, histopatolojik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo-26: FTK tespit edilen tüm olguların (n=16) demografik, histopatolojik ve klinik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	42,2±10,8
Tanı yaşı aralığı (yıl)	19-60
Cinsiyet	
Erkek	7 (%43,8)
Kadın	9 (%56,3)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ	11 (%68,8)
Sol	4 (%25,0)
İsthmus	1 (%6,3)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	25,0 (16,75-37,25)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	1 (%6,3)
1,01-2,00 cm	5 (%31,3)
2,01-4,00 cm	8 (%50,0)
>4,00 cm	2 (%12,5)
Tümör alt tipi	
Enkapsüle anjioinvaziv	5 (%31,3)
Minimal invaziv	11 (%68,7)
Geniş invaziv	0 (%0)

Multifokalite	
Yok	15 (93,7)
Var	1 (%6,3)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	16 (%100,0)
Tümör paterni	
Predominant foliküler	15 (%93,7)
Solid-Trabeküler+Insular	1 (%6,3)
Cerrahi sınır pozitifliği	
Yok	16 (%100)
Var	0 (%0,0)
Ekstra tiroidal yayılım	
Yok	16 (%100)
Var	0 (%0,0)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	11 (68.8)
Var	5 (%31,2)
Perinöral invazyon	
Yok	15 (%93,7)
Var	1 (%6,3)
Lenf nodu metastazı* **	
Yok	6 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Ekstranodal yayılım* **	
Var	0 (%0,0)
Yok	6 (%100,0)
pT	
T1a	1 (%6,3)
T1b	5 (%31,3)
T2	8 (%50,0)
T3a	2 (%12,5)
pN	
Nx	2 (%12,5)
N0a	6 (%37,5)
N0b	8 (%50,0)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (1-2)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	14 (87,5)
Var	2 (%12,5)
Uzak metastaz (n=12)* **	
Yok	12 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Rekürrens (n=12)* **	
Yok	11 (%91,7)
Var	1 (%8,3)
Mortalite	
Yok	16 (%100)
Var	0 (%0,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir.
*** Uzak metastaz ve rekürrens verileri dosyasına ulaşılan olgularda; lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgulardan belirlenmiştir.

Tablo-26'ya göre yaş aralığı 19-60 olan 16 FTK olgusunda ortalama tanı yaşı 42,2±10,8 olup; 9 olgu (%56,3) kadın ve 7 olgu erkek (%43,8) cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 25 mm olarak belirlenmiştir. Tümör olguların 11'inde (%68,8) sağ lob, %4'ünde (%25) sol lob, 1'inde isthmus (%6.3) yerleşimlidir. 1 olguda (%6.3) multifokalite/bilateralite, 5 olguda (%31.2) lenfovasküler invazyon, 1 olguda (%6.3) perinöral invazyon ve 2 olguda (%12,5) lenfositik tiroidit gözlenirken; cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 5'i (%31,3) enkapsüle anjionvaziv, 11'i (%68,7) minimal invaziv alt tipte ve olguların 15'i (%93.7) predominant foliküler gelişim paterni, %6.7'si solid-trabeküler-insular gelişim paterni göstermektedir. Olguların 1'i (%6,3) pT1a, 5'i (%31,3) pT1b, 8'i (%50,0) pT2 ve 2'si (%12,5) pT3 evresindeyken; 2'si (%12,5) pNx, 6'sı (%37,5) pN0a ve 8'i (%50,0) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%8,3) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. Hiçbir FTK olgusunda exitus tespit edilmemiştir.

4.2.1.3. İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom

Tablo-27'de İEFVPTK tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo-27: İEFVPTK tespit edilen tüm olguların (n=16) demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	50,4±11,7
Tanı yaşı aralığı (yıl)	27-67
Cinsiyet	
Erkek	3 (%18,8)
Kadın	13 (%81,3)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	6 (%37,5)
Sol lob	9 (%56,3)
İsthmus	1 (%6,3)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	21,5 (11,5-30,0)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	3 (%18,8)
1,01-2,00 cm	5 (%31,3)
2,01-4,00 cm	8 (%50,0)
>4,00 cm	0 (%0,0)

Tümör alt tipi	
Enkapsüle anjioinvaziv	4 (%25,0)
Minimal invaziv	12 (%75,0)
Geniş invaziv	0 (%0)
Multifokalite/Bilateralite	
Yok	13 (%81,2)
Var	3 (%18,8)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	16 (%100,0)
Cerrahi sınırlar	
Negatif	15 (%93,7)
Pozitif	1 (%6,3)
Ekstratiroidal yayılım	
Yok	16 (%100)
Var	0 (%0,0)
LVİ	
Yok	12 (%75)
Var	4 (%25,0)
PNİ	
Yok	16 (%100)
Var	0 (%0,0)
Lenf nodu metastazı* **	
Yok	10 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Ekstranodal yayılım* **	
Yok	10 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
pT	
T1a	3 (%18,8)
T1b	5 (%31,3)
T2	8 (%50,0)
pN	
Nx	2 (%12,5)
N0a	10 (%62,5)
N0b	4 (%25,0)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (0-1)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	8 (%50,0)
Var	8 (%50,0)
Uzak metastaz* **	
Yok	14 (%100,0)
Var	0 (%0)
Rekürrens* **	
Yok	13 (%92,9)
Var	1 (%7,1)
Mortalite	
Yok	15 (93,7)
Var	1 (%6,3)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterildi.*** Uzak metastaz ve rekürrens verileri dosyasına ulaşılan olgularda; lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgulardan belirlenmiştir.

Tablo-27'ye göre yaş aralığı 27-67 olan 16 İEFVPTK olgusunda ortalama tanı yaşı 50,4±11,7 olup; 13 olgu (%81,3) kadın ve 3 olgu erkek (%18,8) cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 21,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör olguların 9'unda (%56,3) sol lob, 6'sında (%37,5) sağ lob ve 1'inde isthmus (%6.3) yerleşimlidir. 3 olguda (%18,8) multifokalite/bilateralite, 4 olguda (%25) lenfovasküler invazyon, 1 olguda (%6,3) cerrahi sınır pozitifliği ve 8 olguda (%50) lenfositik tiroidit gözlenirken; perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 4'ü (%25) enkapsüle anjionvaziv, 12'si (%75) minimal invaziv alt tiptedir. Olguların 3'ü (%18,8) pT1a, 5'i (%31,3) pT1b, 8'i (%50,0) pT2 evresindeyken; 2'si (%12,5) pNx, 10'u (%62,5) pN0a ve 4'ü (%25) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%7,1) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. 1 olguda (%6,3) mortalite tespit edilmiştir.

4.2.1.3. Onkositik Tiroid Karsinomu

Tablo-28'de OTK tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler bulunmaktadır.

Tablo-28: OTK tespit edilen tüm olguların (n=6) demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	51,0±4,4
Tanı yaşı aralığı (yıl)	45-56
Cinsiyet	
Erkek	0 (%0,0)
Kadın	6 (%100,0)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	3 (%50,0)
Sol lob	3 (%50,0)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	37,5 (23,5-53,75)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	2 (%33,3)
1,01-2,00 cm	0 (%0,0)
2,01-4,00 cm	2 (%33,3)
>4,00 cm	2 (%33,3)
Tümör alt tipi	
Enkapsüle anjioinvaziv	3 (%50,0)
Minimal invaziv	3 (%50,0)
Geniş invaziv	0 (%0)
Multifokalite/Bilateralite	
Yok	4 (%66,7)
Var	2 (%33,3)

Tümör sınırları	
Enkapsüle	6 (%100,0)
Tümör paterni	
Predominant foliküler	6 (%100,0)
Cerrahi sınırlar	
Negatif	6 (%100,0)
Pozitif	0 (%0,0)
Ekstra tiroidal yayılım	
Yok	6 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	3 (%50,0)
Var	3 (%50,0)
Perinöral invazyon	
Yok	6 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Lenf nodu metastazı* **	
Yok	4 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Ekstra nodal yayılım* **	
Yok	4 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
pT	
T1a	2 (%33,3)
T2	2 (%33,3)
T3a	2 (%33,3)
pN	
Nx	1 (%16,7)
N0a	4 (%66,7)
N0b	1 (%16,7)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (1-2)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	4 (%66,7)
Var	2 (%33,3)
Uzak metastaz* **	
Yok	5 (%100,0)
Var	0 (%0,0)
Rekürrens* **	
Yok	4 (%80,0)
Var	1 (%20,0)
Mortalite	
Yok	6 (%100)
Var	0 (%0,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. *** Uzak metastaz ve rekürrens verileri dosyasına ulaşılan olgulardan; lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgulardan belirlenmiştir.

Tablo-28'e göre yaş aralığı 45-56 olan 6 OTK olgusunda ortalama tanı yaşı 51,0±4,4 olup; olguların tümü (n=6 %100) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 37,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör, olguların 3'ünde (%50) sol lob ve 3'ünde (%50) sağ lob yerleşimlidir. 2 olguda (%33,3) multifokalite/bilateralite, 3 olguda (%50) lenfovasküler invazyon ve 2 olguda (%33.3) lenfositik tiroidit gözlenirken; perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği,

ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 3'ü (%50) enkapsüle anjionvaziv, 3'ü (%50) minimal invaziv alt tiptedir. Olguların 2'ü (%33,3) pT1a, 2'si (%33,3) pT2, 2'si (%50,0) pT3a evresindeyken; 1'i (%16,7) pNx, 4'ü (%66,7) pN0a ve 1'i (%16,7) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%20) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. Takip süresince hiçbir olguda eksitus tespit edilmemiştir.

4.2.1.3. Yüksek Dereceli Folikül Kaynaklı Karsinomlar

4.2.1.3.1.Az diferansiye tiroid karsinomu

Tablo-29'da PDTK tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler yer almaktadır.

Tablo-29: PDTK tespit edilen tüm (n=5) olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	59,4±10,7
Tanı yaşı aralığı (yıl)	46-75
Cinsiyet	
Erkek	4 (%80,0)
Kadın	1 (%20,0)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	2 (%40,0)
Sol lob	3 (%60,0)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	28,5 (16,75-46,25)
Maksimum tümör boyutu***	
≤1,00 cm	-
1,01-2,00 cm	1 (%25,0)
2,01-4,00 cm	2 (%50,0)
>4,00 cm	1 (%25,0)
Multifokalite/Bilateralite	
Yok	5 (%100)
Var	0 (%0,0)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	0 (%0)
İnfiltratif	5 (%100,0)
Tümör paterni	
Solid-Trabeküler-İnsular	5 (%100,0)
Cerrahi sınırlar***	
Negatif	4 (%100,0)
Pozitif	0 (%0)

Ekstra tiroidal yayılım	
Yok	3 (%60,0)
Kasın ötesi	2 (%40,0)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	0 (%0)
Var	5 (%100,0)
Perinöral invazyon	
Yok	5 (%100)
Var	0 (%0,0)
Lenf nodu metastazı ***	
Yok	2 (%66,7)
Var	1 (%33,3)
Ekstranodal yayılım***	
Yok	2 (%66,7)
Var	1 (%33,3)
pT	
T2	2 (%40,0)
T3a	1 (%20,0)
T4b	2 (%40,0)
pN	
Nx	2 (%40,0)
N0a	2 (%40,0)
N1b	1 (%20,0)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	11 (6-22)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	4 (%80)
Var	1 (%20,0)
Uzak metastaz	
Yok	2 (%40,0)
Var	3 (%60,0)
Rekürrens	
Yok	2 (%40,0)
Var	3 (%60,0)
Mortalite	
Yok	4 (%80)
Var	1 (%20,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. *** Lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgulardan; tümör boyutu ve cerrahi sınır verileri değerlendiribilen olgulardan belirlenmiştir.

Tablo-29'a göre yaş aralığı 46-75 olan 5 PDTK olgusunda ortalama tanı yaşı 59,4±10,7 olup; olguların 4'ü (%80,0) erkek cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 28,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör, olguların 3'ünde (%60) sol lob ve 2'sinde (%40) sağ lob yerleşimlidir. Olguların tümünde (n=5 %100) lenfovasküler invazyon ve 2 olguda (n=%40) ekstratiroidal yayılım saptanırken, perinöral invazyon, multifokalite ve cerrahi sınır pozitifliği gösteren olgu mevcut değildir. Lenf nodu eksize edilen olguların 1'inde (%33,3) lenf nodu metastazı ve

ekstranodal yayılm saptanmıştır. Olguların 2'ü (%40) pT2, 1'i (%20) pT3a, 2'si (%40) pT4b evresindeyken; 2'si (%40) pNx, 2'si (%40) pN0a ve 1'i (%20) pN1b evresindedir. 3 olguda (%60) nüks ve uzak metastaz tespit edilmiş, 1 olguda (%20) eksitus saptanmıştır.1 olguda (%20) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

4.2.1.3.1.Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu

Tablo-30'da YDDTK tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

Tablo-30: YDDTK tespit edilen tüm (n=12) olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	**Değerler**
Tanı yaşı (yıl) *	58,0±11,4
Tanı yaşı aralığı (yıl)	34-76
Cinsiyet	
Erkek	3 (%25,0)
Kadın	9 (%75,0)
Tümör yerleşim yeri* **	
Sağ lob	5 (%45,5)
Sol lob	6 (%54,5)
Maksimum tümör boyutu (mm) * **	43,0 (12,0-65,0)
Maksimum tümör boyutu* **	
≤1,00 cm	1 (%9,1)
1,01-2,00 cm	3 (%27,3)
2,01-4,00 cm	1 (%9,1)
>4,00 cm	6 (%54,5)
Multifokalite/Bilateralite	
Yok	8 (%66,7)
Var	4 (%33,3)
Tümör kökeni	
FTK	1 (%8,3)
OTK	3 (%25,0)
PTK	8 (%66,7)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	3 (%25,0)
İnfiltratif	9 (%75,0)
Tümör paterni	
Predominant papiller	3 (%25,0)
Predominant foliküler	7 (%58,3)
Solid-Trabeküler-Insular	2 (%16,7)
Cerrahi sınırlar* **	
Negatif	6 (%54,5)
Pozitif	5 (%45,5)

Ekstratiroidal yayılım	
Yok	8 (%66,7)
Peritiroidal yağ dokusu	2 (%16,7)
Kas dokusu (mikroskopik veya gross)	2 (%16,7)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	3 (%25)
Var	9 (%75,0)
Perinöral invazyon	
Yok	9 (%75,0)
Var	3 (%25,0)
Lenf nodu metastazı****	
Yok	4 (%57,1)
Var	3 (%42,9)
Ekstranodal yayılım****	
Yok	4 (%57,1)
Var	3 (%42,9)
pT***	
T1a	1 (%9,1)
T1b	3 (%27,3)
T3a	5 (%45,5)
T3b	2 (%18,2)
pN	
Nx	1 (%9,1)
N0a	4 (%36,3)
N0b	4 (%36,3)
N1b	3 (%27,3)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	2 (2-10)
Nekroz	
Yok	5 (%41,7)
Var	7 (%58,3)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	9 (%75)
Var	3 (%25,0)
Uzak metastaz	
Yok	4 (%80,0)
Var	1 (%20,0)
Rekürrens	
Yok	4 (%66,7)
Var	2 (%33,3)
Mortalite	
Yok	11 (%91,7)
Var	1 (%8,3)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. *** İlgili parametreler verileri değerlendirilebilen olgulardan belirlenmiştir. *** Lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgularda tespit edilmiştir.

Tablo-30'a göre yaş aralığı 34-76 olan 12 YDDTK olgusunda ortalama tanı yaşı 58,0±11,4 olup; olguların 9'u (%75) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 43 mm olarak belirlenmiştir. Tümör yerleşim yeri verisi bulunan 11 olgunun 6'sında (%54,5) sol lob ve 5'inde (%45,5) sağ lob yerleşimlidir. 4 olguda (%33,3) multifokalite, verisi bulunan 11 olgunun 5'inde (%45,5) cerrahi sınır pozitifliği, 4 olguda (%33,3) mikroskopik veya "gross" ekstratiroidal yayılım, 7 olguda (%58,3) nekroz, 9 olguda (%75) lenfovasküler invazyon, 3 olguda (%25) perinöral invazyon, lenf nodu eksize edilen olguların 3'ünde (%42,9) lenf nodu metastazı ve ekstranodal yayılım saptanmıştır. Olguların 1'i (%9,1) pT1a, 3'ü (%27,3) pT1b, 5'i (%45,5) pT3a, 2'si (%18,2) pT3b evresindeyken; 1'i (%9,1) pNx, 4'ü (%36,3) pN0a, 4'ü (%36,3) pN0b ve 3'ü (%27,3) pN1b evresindedir. Nüks bilgilerine ulaşılabilen olguların 2'sinde (%33,3) nüks saptanmıştır. Benzer şekilde metastaz verilerine ulaşılabilen olguların 1'inde (%20) uzak metastaz tespit edilmiştir. 1 olguda (%8,3) ise eksitus gözlenmiştir. 3 olguda (%25) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

4.2.1.4. Anaplastik tiroid karsinomu

Vaka kohortumuzda sadece 5 adet ATK olgusu bulunmaktadır. Mevcut olgular genellikle biyopsi örneklerinden oluştuğu için, ATK olgularından geniş istatiksel değerlendirme yapılamamıştır. Tablo-31'de ATK tespit edilen olgular içerisinde demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo-31: ATK tümörü tespit edilen tüm olguların (n=5) demografik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	64,4±15,8
Tanı yaşı aralığı (yıl)	48-84
Cinsiyet	
Erkek	1 (%20,0)
Kadın	4 (%80,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma biçiminde gösterilmiştir.

Tablo-31'e göre 48-84 yaşları arasındaki 5 ATK olgusunda ortalama tanı yaşı 64,4±15,8'dir. 4 olgu (%80) kadın, 1 olgu (%20) erkek cinsiyettedir.

4.2.2. Tiroid C Hücreleri Kaynaklı Neoplaziler (Medüller Tiroid Karsinomu)

Tablo-32'de MTK tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler bulunmaktadır.

Tablo-32: MTK tespit edilen tüm olguların (n=19) demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	58,1±12,8
Tanı yaşı aralığı (yıl)	33-83
Cinsiyet	
Erkek	9 (%47,4)
Kadın	10 (%52,6)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	11 (%57,9)
Sol lob	8 (%42,1)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	15,0 (7,0-20,0)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	8 (%42,1)
1,01-2,00 cm	8 (%42,1)
2,01-4,00 cm	2 (%10,5)
>4,00 cm	1 (%5,3)
Multifokalite/Bilateralite	
Yok	15 (78,9)
Var	4 (%21,1)
Tümör sınırları	
Enkapsüle	6 (%31,6)
İnfiltratif	13 (%68,4)
Tümör histolojik derecesi	
Düşük dereceli	17 (%89,5)
Yüksek dereceli	2 (%10,5)
Cerrahi sınırlar	
Negatif	13 (%68,4)
Pozitif	6 (%31,6)
Ekstratiroidal yayılım	
Yok	17 (%89,5)
Peritiroidal yağ dokusu	2 (%10,5)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	11 (57,9)
Var	8 (%42,1)
Perinöral invazyon	
Yok	16 (%84,2)
Var	3 (%15,8)
Lenf nodu metastazı ***	
Yok	10 (%58,8)
Var	7 (%41,2)

Ekstranodal yayılım* **	
Yok	13 (%76,5)
Var	4 (%23,5)
pT	
T1a	8 (%42,1)
T1b	8 (%42,1)
T2	2 (%10,5)
T3a	1 (%5,3)
pN	
N0a	10 (%52,6)
N0b	2 (%10,5)
N1a	1 (%5,3)
N1b	6 (%31,6)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (0-2)
Nekroz	
Yok	18 (%94,7)
Var	1 (%5,3)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	
Yok	14 (%73,7)
Var	5 (%26,3)
Uzak metastaz* **	
Yok	11 (%78,6)
Var	3 (%21,4)
Rekürrens * **	
Yok	12 (%85,7)
Var	2 (%14,3)
Mortalite	
Yok	17 (89.5)
Var	2 (%10,5)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir. *** Lenf nodu metastazı verileri lenf nodu eksizyonu yapılan olgulardan, rekürrens ve uzak metastaz verileri dosya kaydı bulunan olgulardan tespit edilmiştir.

Tablo-32'ye göre yaş aralığı 33-83 olan 19 MTK olgusunda ortalama tanı yaşı 58,1±12,8 olup; olguların 10'u (%52,6) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 15 mm olarak belirlenmiştir. Tümör 11 olguda (%57,9) sağ lob, 8 olguda (%42,1) sol lob yerleşimlidir. 4 olguda (%21,1) multifokalite/bilateralite, 6 olguda (%31,6) cerrahi sınır pozitifliği, 2 olguda (%10,5) peritiroidal yağ doku invazyonu, 1 olguda (%5,3) nekroz, 8 olguda (%42,1) lenfovasküler invazyon, 3 olguda (%15,8) perinöral invazyon, lenf nodu eksize edilen olguların 7'sinde (%41,2) lenf nodu metastazı ve 4'ünde (%23,5) ekstranodal yayılım saptanmıştır. Olguların 8'i (%42,1) pT1a, 8'i (%42,1) pT1b, 2'si (%10,5) pT2, 1'i (%5,3) pT3a evresindeyken; 10'u (%52,6) pN0a, 2'si (%10,5) pN0b, 1'i (%5,3) pN1a ve 6'sı (%31,6) pN1b evresindedir. Nüks bilgilerine ulaşılabilen olguların 2'sinde (%14,3) nüks saptanmıştır. Benzer şekilde metastaz verilerine ulaşılabilen olguların 3'ünde (%21,4)

uzak metastaz tespit edilmiştir. 2 olguda (%10,5) ise eksitus gözlenmiştir. 5 olguda (%26,3) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

4.2.3. Folikül Epiteli Kaynaklı Düşük Riskli Neoplaziler

4.2.3.1. Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Tiroid Neoplazmı (NİFTP)

Tablo-33'te NİFTP tespit edilen olgular içerisinde demografik, klinik ve histopatolojik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler bulunmaktadır.

Tablo-33: NİFTP tespit edilen olguların (n=42) demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	48,2±13,8
Tanı yaşı aralığı (yıl)	21-75
Cinsiyet	
Erkek	10 (%23,8)
Kadın	32 (%76,2)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	27 (%64,3)
Sol lob	14 (%33,3)
İsthmus	1 (%2,4)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	10,0 (5,0-16,5)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	23 (%54,8)
1,01-2,00 cm	11 (%26,2)
2,01-4,00 cm	6 (%14,3)
>4,00 cm	2 (%4,8)
İlgili odaktaki mitoz sayısı	
0	34 (%81,0)
1	8 (%19,0)
Nükleer skor	
2	31 (%73,8)
3	11 (%26,2)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	17 (%40,5)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir.

21-75 yaş aralığındaki 42 NİFTP olgusunda ortalama tanı yaşı 48,2±13,8'dir. 10 olgu (%23,8) erkek ve 32 olgu (%76,2) kadın cinsiyettedir. Tümör yerleşim yeri 27 olguda (%64,3) sağ lob, 14 olguda (%33,3) sol lob, 1 olguda (%2,4) isthmustur. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 10 mm iken; olguların %54,8'ini 1 cm ve altındaki tümörler oluşturmaktadır. 34 olguda (81,9) mitoz sayısı 0 iken, 8 olguda

(%19) mitoz sayısı 1'dir. 31 olguda (73,8) nükleer skor 2 ve 11 olguda (%26,2) nükleer skor 3 olarak tespit edilmiştir. Hiçbir olguda lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, nüks, uzak metastaz ve eksitus gözlenmemiştir.17 olguda (%40,5) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

Çalışmamızda NİFTP olgularında, nükleer skor ile tümör boyutunun ve mitoz sayısının ilişkisi de değerlendirilmiştir. Buna göre nükleer indeksi 2 olan grubun medyan tümör boyutu 7 mm (25.yüzdelik=4 mm, 75.yüzdelik=13 mm) iken, nükleer indeksi 3 olan grubun medyan tümör boyutu 25 mm (25.yüzdelik=12 mm, 75.yüzdelik=29 mm) olup; nükleer indeksi 2 olan olgulara göre 3 olan olguların medyan tümör boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir ($p<0,001$). Nükleer indeksi 2 olan olguların 21'inde (%67,7) tümör boyutu ≤1 cm iken, 9'unda (%29,0) 1.01-2.00 cm arası, 1'inde (%3,2) ise 4 cm'den büyüktür. Nükleer indeksi 3 olan olguların ise 2'sinde (%18,2) tümör boyutu ≤1 cm, 2'sinde (%18,2) 1.01-2.00 cm arası, 6'sında (%54,5) 2.01-4.00 cm arası, 1'inde (%9,1) ise 4 cm'den büyüktür.

Nükleer indeksi 2 olan olguların 27'sinde (%87,1) mitoz sayısı 0 iken, 4'ünde (%12,9) mitoz sayısı 1 olup; çekirdek indeksi 3 olan olguların ise 7'sinde (%63,6) mitoz sayısı 0 iken, 4'ünde (%36,4) mitoz sayısı 1 olup; çekirdek indeksi ile mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir ($p=0,174$).

4.2.3.2. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri (UMP-TT)

Tablo-34'te malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerinin (FT-UMP, WDT-UMP) demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler gösterilmiştir.

Tablo-34: Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörlerinin (n=10) demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Değerler
Tanı yaşı (yıl) *	40,5±13,8
Tanı yaşı aralığı (yıl)	19-55
Cinsiyet	
Erkek	2 (%20,0)
Kadın	8 (%80,0)
Tümör yerleşim yeri	
Sağ lob	4 (%40,0)
Sol lob	5 (%50,0)
İsthmus	1 (%10,0)
Maksimum tümör boyutu (mm) **	27,5 (24,25-42,5)
Maksimum tümör boyutu	
≤1,00 cm	1 (%10,0)
1,01-2,00 cm	0 (%0,0)
2,01-4,00 cm	7 (%70,0)
>4,00 cm	2 (%20,0)
Tümör tipi	
FT-UMP	3 (%30)
WDT-UMP	7 (%70)
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (1-2)
Lenfositik tiroidit birlikteliği	1 (%10,0)

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25-75 yüzdelik) biçiminde gösterilmiştir.

19-55 yaş aralığındaki 10 malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü olgusunda ortalama tanı yaşı 40,5±13,8'dir. 2 olgu (%20) erkek ve 8 olgu (%80) kadın cinsiyettedir. Tümör yerleşim yeri 4 olguda (%40) sağ lob, 5 olguda (%50) sol lob, 1 olguda (%10) isthmustur. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 27,5 mm iken; olguların %70'ini 2,01-4,00 cm çapındaki tümörler oluşturmaktadır. Tümörde ortalama mitoz sayısı 1 olarak belirlenmiştir. Hiçbir olguda lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, nüks, uzak metastaz ve eksitus gözlenmemiştir.

Çalışmamızda kliniğimizde bulunan 628 olgunun yeniden değerlendirilmesi sonucunda tanı değişikliğine gidilen olguların eski tanıları değerlendirme sonrası tanıları tanı değişliği nedenleri ve eşlik eden prognostik faktörler Tablo-35 ve Tablo-36'da belirtilmiştir.

Tablo-35: Tanı değişikliği ile YDDTK tanısı konulan olgulara ait özellikler

Olgu No	Eski Tanı	Yeni Tanı	Tanı değişikliği sebebi	Kötü prognostik özellikler
Olgu-1	OTK	YDDTK	Nekroz	Geniş invaziv alt tip Yaygın anjiyoinvazyon (≥4 damar) Büyük tümör boyutu (8 cm, pT3a)
Olgu -2	OTK	YDDTK	Nekroz	Büyük tümör boyutu (5 cm, pT3a)
Olgu -3	PTK	YDDTK	Nekroz	Multifokalite İnfiltratif sınır "Gross" ekstratroidal invazyon LVİ, PNİ, Lenf nodu metastazı Ekstra nodal invazyon CS Pozitifliği
Olgu -4	PTK	YDDTK	Nekroz	Multifokalite İnfiltratif sınır Tiroid kapsül invazyonu CS pozitifliği
Olgu -5	PTK	YDDTK	Nekroz	Büyük tümör boyutu (4,5 cm) Solid gelişim Tall cell ce onkositik komponent İnfiltratif sınır LVİ, PNİ "Gross" kas invazyonu Lenf nodu metastazı Perinodal invazyon CS pozitifliği
Olgu -6	PTK	YDDTK	Nekroz	LVİ
Olgu -7	PTK	YDDTK	Nekroz	-
Olgu -8	PTK	YDDTK	Mitoz (15/2 mm2)	Büyük tümör boyutu (6,5 cm, pT3a) İnfiltratif sınır Solid gelişim
Olgu -9	PTK	YDDTK	Mitoz (11/2 mm2)	Büyük tümör boyutu (8 cm, pT3a) İnfiltratif sınır Multifokalite Kapsül invazyonu CS pozitifliği LVİ Rekürrens

Olgu -10	PTK	YDDTK	Mitoz (5-6/2 mm2)	Multifokalite Berrak alt tip Peritiroidal yağ doku invazyonu LVİ, Lenf nodu metastazı Perinodal invazyon
Olgu -11	FTK	YDDTK	Mitoz (8/2 mm2)	Büyük tümör boyutu (4,3 cm, pT3a) Enkapsüle anjiyoinvaziv alt tip (<4 damar)

Tablo-36: Tanı değişikliğine gidilen YDDTK harici olgulara ait özellikler

Olgu No	Eski Tanı	Yeni Tanı	Tanı değişikliği sebebi
Olgu-12	EFVPTK	NİFTP	Kapsül invazyonu gösterilememesi
Olgu-13	EFVPTK	NİFTP	Kapsül invazyonu gösterilememesi
Olgu-14	PTK mikrokarsinom	NİFTP	Enkapsüle sınır Kapsül invazyonu gösterilememesi Pure foliküler gelişim
Olgu-15	PTK mikrokarsinom	NİFTP	Enkapsüle sınır Kapsül invazyonu gösterilememesi Pure foliküler gelişim
Olgu-16	PTK mikrokarsinom	NİFTP	Enkapsüle sınır Kapsül invazyonu gösterilememesi Pure foliküler gelişim
Olgu-17	PTK mikrokarsinom	İEFVPTK	Enkapsüle sınır Pure foliküler gelişim Fokal alanda kapsül invazyonu
Olgu-18	NİFTP	İEFVPTK	Kapsül invazyonu
Olgu-19	İEFVPTK	PTK	Gerçek papilla yapısı Psammom cismi
Olgu-20	FT-UMP	NİFTP	Skor 2 PTK nükleer özellikler Kaspüler invazyon kanıtı olmaması
Olgu-21	FT-UMP	Minimal invaziv FTK	Kapsül invazyonu Perinöral invazyon
Olgu-22	NİFTP	FA	Nükleer detayların Skor 2-3 olmaması

Olgu-23	PTK	FTK	Enkapsüle sınır Kapsül invazyonu Nükleer detayların Skor 2-3 olmaması
Olgu-24	SCC	ATK	DSÖ sınıflandırması yer değişikliği
Olgu-25	FNH	NİFTP	Skor 2-3 nükleer özellikler

4.3. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT PAN-TRK İMMÜNHİSTOKİMYASAL İNCELEMESİ BULGULARI

Çalışmamızda tiroid tümörlerde *NTRK* moleküler yolağını göstermek adına dışlama kriterlerini taşımayan 256 papiller tiroid karsinomu olgusu, 3 az diferansiye tiroid karsinomu olgusu, 4 adet anaplastik tiroid karsinomu olgusu ve 7 yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu olgusuna pan-TRK immünhistokimyasal çalışması uygulanmıştır. İmmünreaktivite HSCORE yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Tablo-37'de pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi yapılan PTK olgularının demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre HSCORE açısından yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Tablo-37: Pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi yapılan PTK olgularının demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre HSCORE'ları

Parametreler	n	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri
Cinsiyet							0,884†
Erkek	81	42,84	66,54	0,00	0,00	270,00	
Kadın	175	47,93	76,09	0,00	0,00	294,00	
Konvansiyonel alt tip							0,675†
Yok	82	44,87	65,21	0,00	0,00	270,00	
Var	174	47,00	76,72	0,00	0,00	294,00	
İFVPTK alt tip							0,926†
Yok	242	46,48	73,31	0,00	0,00	294,00	
Var	14	43,57	72,18	0,00	0,00	210,00	
Enkapsüle alt tip							0,605†
Yok	223	46,63	75,08	0,00	0,00	294,00	
Var	33	44,21	59,01	0,00	0,00	196,00	
Maksimum tümör boyutu							0,466‡
≤1,00 cm	3	63,33	109,70	0,00	0,00	190,00	

1,01-2,00 cm	171	45,33	73,11	0,00	0,00	294,00	
2,01-4,00 cm	67	53,22	75,62	0,00	0,00	285,00	
>4,00 cm	15	23,33	53,94	0,00	0,00	190,00	
Multifokalite/ Bilateralite							0,620†
Yok	155	47,45	72,71	0,00	0,00	294,00	
Var	101	44,57	74,05	0,00	0,00	294,00	
Tümör sınırları							0,811†
Enkapsüle	35	41,69	58,19	0,00	0,00	196,00	
İnfiltratif	221	47,05	75,29	0,00	0,00	294,00	
Tümör paterni							**0,002**‡
Predominant foliküler [a]	63	25,95	58,10	0,00	0,00	285,00	
Predominant papiller [a,b]	162	58,78	79,43	0,00	0,00	294,00	
Mixture papiller + foliküler [b]	27	16,30	38,74	0,00	0,00	180,00	
Solid-Trabeküler-Insular	4	65,00	85,44	40,00	0,00	180,00	
Cerrahi sınır							0,840†
Negatif	191	46,69	74,41	0,00	0,00	294,00	
Pozitif	65	45,23	69,69	0,00	0,00	285,00	
Ekstratiroidal yayılım							0,655†
Yok	204	47,41	74,16	0,00	0,00	294,00	
Var	52	42,02	69,35	0,00	0,00	240,00	
Ekstranodal yayılım							0,992†
Yok	156	44,48	72,45	0,00	0,00	294,00	
Var	48	45,73	73,82	0,00	0,00	285,00	
pT							0,249†
T1-2	222	48,48	74,75	0,00	0,00	294,00	
T3-4	34	32,21	60,39	0,00	0,00	220,00	
pN							0,337‡
Nx	15	52,67	75,07	0,00	0,00	240,00	
N0	127	41,43	73,33	0,00	0,00	294,00	
N1	114	50,92	72,91	0,00	0,00	285,00	
Lenfositik tiroidit birlikteliği							0,315†
Yok	113	40,75	68,14	0,00	0,00	285,00	
Var	143	50,71	76,76	0,00	0,00	294,00	
Psammom body							0,125†
Yok	127	52,14	74,34	0,00	0,00	294,00	
Var	129	40,58	71,70	0,00	0,00	294,00	
Genel	256	46,32	73,11	0,00	0,00	294,00	-

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Predominant foliküler ile Predominant papiller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007), b: Predominant papiller ile Mixture papiller + foliküler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,041).

Tablo-37'ye göre pan-TRK ile immünhistokimyasal olarak incelenen PTK olgularında cinsiyete, tümör alt tiplerine, maksimum tümör boyutuna, multifokalite/bilateralite gözlenip gözlenmemesine, tümör sınırlarına, cerrahi sınır pozitifliğine, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi, lenfositik tiroidit birlikteliğine ve psammom body varlığına göre H-skorlarda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Öte yandan tümör paternine göre H-skorlarda istatistiksel olarak anlamlı değişim olup (p=0,002) söz konusu farka neden olan durum; predominant foliküler ve "mixture" papiller + foliküler paternlerine göre predominant papiller paterne sahip olanların HSCORE değerinin daha yüksek olmasıdır (p=0,007 ve p=0,041).

Tablo-38'de ise pan-TRK immünhistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde gözlemlerin yaşları, maksimum tümör boyutu ve ilgili odaktaki mitoz sayısı ile H-SCORE'ları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo-38: Pan-TRK immünhistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde gözlemlerin yaşları, maksimum tümör boyutu ve ilgili odaktaki mitoz sayısı ile H-SCORE'ları arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Parametreler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Tanı yaşı	-0,053	0,395
Maksimum tümör boyutu	-0,002	0,978
İlgili odaktaki mitoz sayısı	0,030	0,631

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Tablo-38'e göre pan-TRK immünhistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde gözlemlerin yaşları, maksimum tümör boyutu ve ilgili odaktaki mitoz sayısı ile H-skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo-39'da panTRK immünohistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde lenfovaküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım açısından HSCORE'ları karşılaştırılmıştır.

Tablo-39: PanTRK immünohistokimyasal çalışması ile incelenen PTK olguları içerisinde LVİ, PNİ, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım açısından HSCORE değerleri

Parametreler	n	Ortalama	Std. Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p-değeri †
LVİ							0,090
Yok	120	38,85	69,37	0,00	0,00	294,00	
Var	136	52,90	75,91	0,00	0,00	294,00	
PNİ							0,718
Yok	225	47,16	74,19	0,00	0,00	294,00	
Var	31	40,16	65,48	0,00	0,00	220,00	
Lenf nodu metastazı							0,097
Yok	90	37,88	71,88	0,00	0,00	294,00	
Var	115	50,48	72,74	0,00	0,00	285,00	
Rekürrens							0,551
Yok	171	47,56	74,65	0,00	0,00	285,00	
Var	32	51,06	71,65	0,00	0,00	294,00	
Sağkalım							0,512
Hayatta	252	46,73	73,49	0,00	0,00	294,00	
Exitus	4	20,00	40,00	0,00	0,00	80,00	

† Mann Whitney U testi.

PTK olguları içerisinde LVİ gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında HSCORE değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,090).

PTK olguları içerisinde PNİ gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında da HSCORE değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,718).

PTK olguları içerisinde LN metastazı görülen ve görülmeyen gruplar arasında HSCORE değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,097).

PTK olguları içerisinde nüks görülen ve görülmeyen gruplar arasında HSCORE değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,551).
PTK olguları içerisinde hayatta kalan ve exitus olan gruplar arasında da HSCORE değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,512).

Tablo-40'ta pan-TRK immünhistokimyasal çalışmasıyla değerlendirilen PTK olguları içerisinde HSCORE düzeylerine göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri açısından yapılan karşılaştırmalar bulunmaktadır.

Tablo-40: Pan-TRK immünhistokimyasal çalışmasıyla değerlendirilen olgular içerisinde HSCORE düzeylerine göre gözlemlerin demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Parametreler	Negatif (n=163, %63,7)	H-skor 1-100 (n=51, %19,9)	H-skor >100 (n=42, %16,4)	p-değeri
Tanı yaşı (yıl) *	44,8±14,2	45,1±14,2	41,9±14,7	0,468†
Cinsiyet				0,776‡
Erkek	51 (%31,3)	18 (%35,3)	12 (%28,6)	
Kadın	112 (%68,7)	33 (%64,7)	30 (%71,4)	
Primer tümörde gözlenen alt tipler				
Konvansiyonel	114 (%69,9)	28 (%54,9)	32 (%76,2)	0,061‡
İFVPTK	9 (%5,5)	3 (%5,9)	2 (%4,8)	>0,999¶
Enkapsüle	19 (%11,7)	11 (%21,6)	3 (%7,1)	0,087‡
Maksimum tümör boyutu (mm) **	15 (12-25)	16 (12-25)	15 (12-24,25)	0,836¥
Maksimum tümör boyutu				0,790¶
≤1,00 cm	2 (%1,2)	0 (%0,0)	1 (%2,4)	
1,01-2,00 cm	109 (%66,9)	34 (%66,7)	28 (%66,7)	
2,01-4,00 cm	40 (%24,5)	15 (%29,4)	12 (%28,6)	
>4,00 cm	12 (%7,4)	2 (%3,9)	1 (%2,4)	
Multifokalite/Bilateralite	66 (%40,5)	20 (%39,2)	15 (%35,7)	0,852‡
Tümör sınırları				0,117‡
Enkapsüle	21 (%12,9)	11 (%21,6)	3 (%7,1)	
İnfiltratif	142 (%87,1)	40 (%78,4)	39 (%92,9)	
Tümör paterni				**0,007¶**
Predominant foliküler	49 (%30,1)[a]	10 (%19,6)	4 (%9,5)[a]	
Predominant papiller	91 (%55,8)[b]	35 (%68,6)	36 (%85,7)[b]	
Mixture papiller + foliküler	21 (%12,9)	5 (%9,8)	1 (%2,4)	
Solid-Trabeküler+Insular	2 (%1,2)	1 (%2,0)	1 (%2,4)	
Cerrahi sınır pozitifliği	39 (%23,9)	17 (%33,3)	9 (%21,4)	0,328‡
Ekstratiroidal yayılım	34 (%20,9)	10 (%19,6)	8 (%19,0)	0,957‡
Ekstranodal yayılım				0,875‡
Yok	101 (%76,5)	33 (%78,6)	22 (%73,3)	
Var	31 (%23,5)	9 (%21,4)	8 (%26,7)	
pT				0,432‡
T1-2	139 (%85,3)	44 (%86,3)	39 (%92,9)	
T3-4	24 (%14,7)	7 (%13,7)	3 (%7,1)	
pN				0,359‡
Nx	9 (%5,5)	2 (%3,9)	4 (%9,5)	
N0	87 (%53,4)	21 (%41,2)	19 (%45,2)	
N1	67 (%41,1)	28 (%54,9)	19 (%45,2)	
İlgili odaktaki mitoz sayısı **	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,781¥
Lenfositik tiroidit birlikteliği	87 (%53,4)	31 (%60,8)	25 (%59,5)	0,566‡
Psammom body	88 (%54,0)	22 (%43,1)	19 (%45,2)	0,307‡

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde gösterildi. † Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Pearson'un χ^2 testi, ¶ Fisher Freeman Halton testi, ¥ Kruskal Wallis testi. a: Negatif grup ile H-skor >100 olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,012), b: Negatif grup ile H-skor >100 olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Tablo-40'a göre pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi ile değerlendirilen olgular içerisinde H-skor negatif, 1-100 arasında olan ve 100'den büyük olan gruplar arasında sırasıyla; yaş ortalamaları, cinsiyet, tümör alt tipi, maksimum tümör boyutu, multifokalite, tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstra nodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı, lenfositik tiroidit birlikteliği ve psammom body açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Öte yandan H-skor düzeylerine göre tümör paterni dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,007) söz konusu farka neden olan durum; H-skor negatif olan gruba göre H-skor >100 olan grupta predominant foliküler paternin daha nadir (p=0,012), predominant papiller paternin ise daha sık (p<0,001) görülmüş olmasıdır.

Tablo-41'de pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi ile değerlendirilen olgular içerisinde HSCORE düzeylerine göre lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım bulguları verilmiştir.

Tablo-41: Pan-TRK immünhistokimyasal incelemesi ile değerlendirilen PTK olguları içerisinde HSCORE düzeylerine göre LVİ, PNİ, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım bulguları

Parametreler	**Negatif (n=163, %63,7)**	**H-skor 1-100 (n=51, %19,9)**	**H-skor >100 (n=42, %16,4)**	**p-değeri**
LVİ				0,198†
Yok	83 (%50,9)	19 (%37,3)	18 (%42,9)	
Var	80 (%49,1)	32 (%62,7)	24 (%57,1)	
PNİ				0,451†
Yok	143 (%87,7)	43 (%84,3)	39 (%92,9)	
Var	20 (%12,3)	8 (%15,7)	3 (%7,1)	
Lenf nodu metastazı				0,204†
Yok	64 (%48,5)	15 (%34,9)	11 (%36,7)	
Var	68 (%51,5)	28 (%65,1)	19 (%63,3)	
Rekürrens				0,714†
Yok	109 (%85,8)	34 (%81,0)	28 (%82,4)	
Var	18 (%14,2)	8 (%19,0)	6 (%17,6)	
Sağkalım				>0,999‡
Hayatta	160 (%98,2)	50 (%98,0)	42 (%100,0)	
Exitus	3 (%1,8)	1 (%2,0)	0 (%0,0)	

† Pearson'un χ^2 testi, ‡ Fisher Freeman Halton testi.

PTK olguları içerisinde H-SCORE negatif, 1-100 arasında olan ve 100'den büyük olan gruplar arasında sırasıyla; lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens ve sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi

bir farklılık görülmemiştir (p>0,05)

4.4. ÇALIŞMA GRUBUNA AİT FISH İNCELEME BULGULARI

Çalışmamızda pan-TRK immünohistokimyasal antikoruyla HSCORE düzeyi 100'ün üzerinde olan olgular pozitif kabul edilmiştir. HSCORE'u 100'ün üzerinde olan 42 olgunun 34'üne FISH inceleme uygulanmış 1 olguda sağlıklı sinyal alınamamıştır. Diğer 33 olgunun 5'inde (3 *NTRK1* - 2 *NTRK3*) FISH incelemeyle *NTRK* füzyonu saptanmıştır. *NTRK* füzyonu saptanan olguların FISH inceleme detayları ve klinikopatolojik bulguları Tablo-42 ve Tablo-43'te gösterilmiştir.

Tablo-42: NTRK füzyonu saptanan olguların FISH inceleme detayları

Hasta No	FISH incelemesi detayları
Hasta-1	HSCORE: 294 Kullanılan prob: Zytolight SPEC ***NTRK3*** Dual-Color Break Apart Probe (ZYTOVISION) Kullanılan kit: Zytolight FISH-Tissue Implemantation Kit (ZYTOVISION) 100 tümör hücresi sayılmıştır. Total Kırılma sinyali gösteren hücre sayısı: 69 (100 hücrede % 69). Total Normal sinyal gösteren hücre sayısı: 31 (100 hücrede % 31). Polizomik hücre saptanmamıştır. Önerilen Kesinti Değeri: %15%'den büyük
Hasta-2	HSCORE: 196 Kullanılan prob: Zytolight SPEC ***NTRK1*** Dual-Color Break Apart Probe (ZYTOVISION) Kullanılan kit: Zytolight FISH-Tissue Implemantation Kit (ZYTOVISION) 100 tümör hücresi sayılmıştır. Total Kırılma sinyali gösteren hücre sayısı: 18 (100 hücrede % 18). Total Normal sinyal gösteren hücre sayısı: 82 (100 hücrede % 82). Polizomik hücre saptanmamıştır. Önerilen Kesinti Değeri: %15%'den büyük
Hasta-3	HSCORE: 180 Kullanılan prob: Zytolight SPEC ***NTRK1*** Dual-Color Break Apart Probe (ZYTOVISION) Kullanılan kit: Zytolight FISH-Tissue Implemantation Kit (ZYTOVISION) 100 tümör hücresi sayılmıştır. Total Kırılma sinyali gösteren hücre sayısı: 17 (100 hücrede % 17). Total Normal sinyal gösteren hücre sayısı: 83 (100 hücrede % 83).

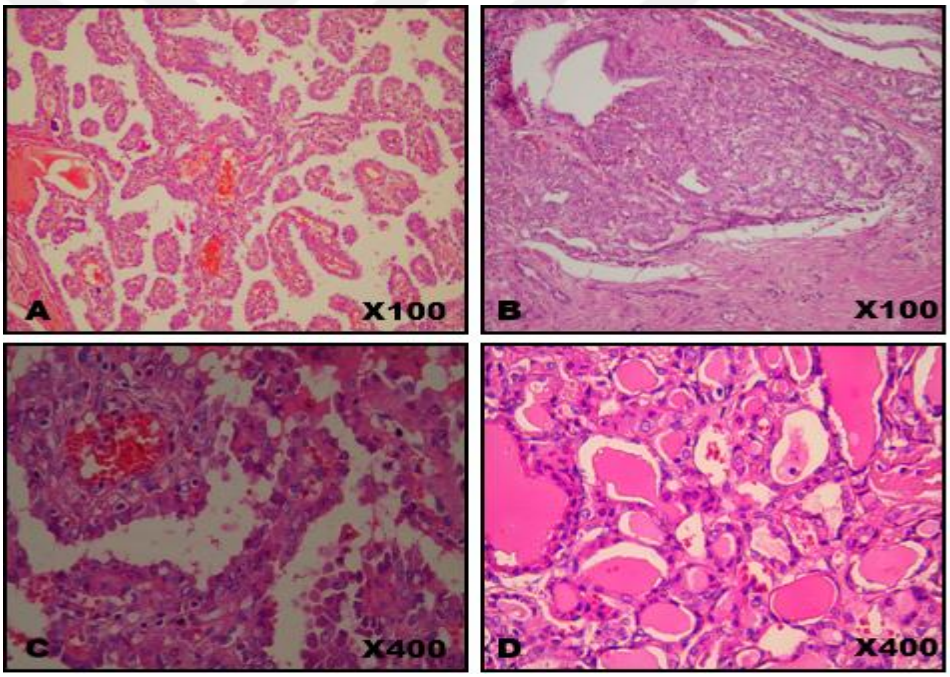
	Polizomik hücre oranı %1'dir. Önerilen Kesinti Değeri: %15%'den büyük
Hasta-4	HSCORE: 285 Kullanılan prob: Zytolight SPEC ***NTRK3*** Dual-Color Break Apart Probe (ZYTOVISION) Kullanılan kit: Zytolight FISH-Tissue Implemantation Kit (ZYTOVISION) 82 tümör hücresi sayılmıştır. Total Kırılma sinyali gösteren hücre sayısı: 42 (82 hücrede %51). Total Normal sinyal gösteren hücre sayısı: 40 (82 hücrede %49). Polizomik hücre saptanmamıştır. Önerilen Kesinti Değeri: %15%'den büyük
Hasta-5	HSCORE: 150 Kullanılan prob: Zytolight SPEC ***NTRK1*** Dual-Color Break Apart Probe (ZYTOVISION) Kullanılan kit: Zytolight FISH-Tissue Implemantation Kit (ZYTOVISION) 100 tümör hücresi sayılmıştır. Total Kırılma sinyali gösteren hücre sayısı: 17 (100 hücrede %17). Total Normal sinyal gösteren hücre sayısı: 83 (100 hücrede %83). Polizomik hücre saptanmamıştır. Önerilen Kesinti Değeri: %15%'den büyük

Tablo-43: FISH incelemeyle *NTRK* füzyonu saptanan olguların klinikopatolojik bulguları

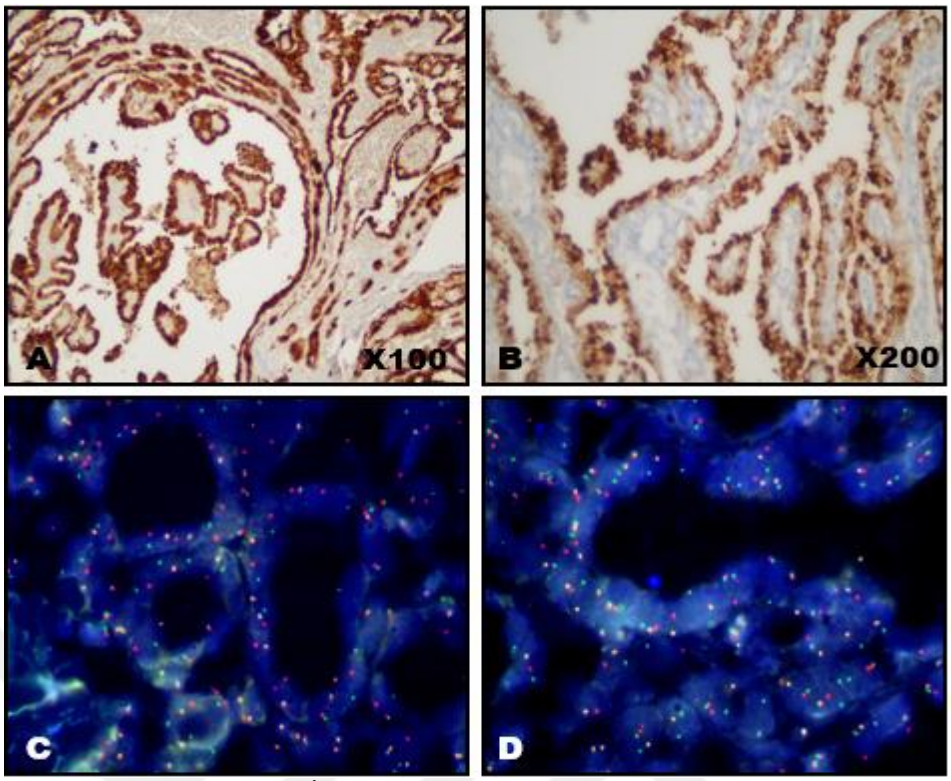
Parametreler	**Hasta-1**	**Hasta-2**	**Hasta-3**	**Hasta-4**	**Hasta-5**
NTRK	*NTRK3*	*NTRK1*	*NTRK1*	*NTRK3*	*NTRK1*
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
Tanı Yaşı	51	28	42	17	33
Alt Tip	K	E	K	K	K
Multifokal/Bilateral	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Yerleşim Yeri	Sağ Lob	Sol Lob	Sağ Lob	Sol Lob	Sağ Lob
Tümör Çapı (mm)	15	30	21	35	35
Tümör Sınırları	İnfiltratif	Enkapsüle	İnfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif
Tümör paterni	%70 P, %30 F	%100 P	%95 P, %5 F	%40 P, %60 F	%95 P, %5 F
CS	Negatif	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif
LVİ	Yok	Var	Var	Var	Var
PNİ	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Mitoz Sayısı (2 mm2'de)	0	0	0	1	1
Extratiroidal yayılım	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Lenf nodu metastazı	Yok	Yok	Var	Var	Var
Ekstranodal yayılım	Yok	Yok	Var	Var	Var
pT	1b	2	2	2	2
pN	0a	0a	1a	1b	1b
Uzak Metastaz	N/A	N/A	N/A	Yok	Yok
Rekürrens Varlığı	N/A	N/A	N/A	Yok	Var
Sağkalım	Hayatta	Hayatta	Hayatta	Hayatta	Hayatta
Lenfositik tiroidit	Var	Var	Yok	Yok	Var
Psammom body	Var	Var	Yok	Yok	Var
***NTRK* HSCORE**	294	196	180	285	150

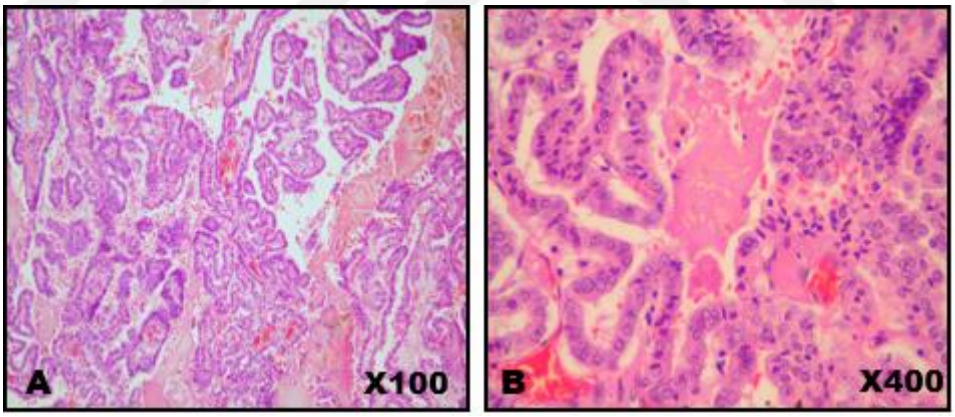
FISH incelemeyle *NTRK* füzyonu saptanan olguların HE, immünohistokimysal inceleme ve FISH inceleme fotoğrafları aşağıda gösterilmiştir.



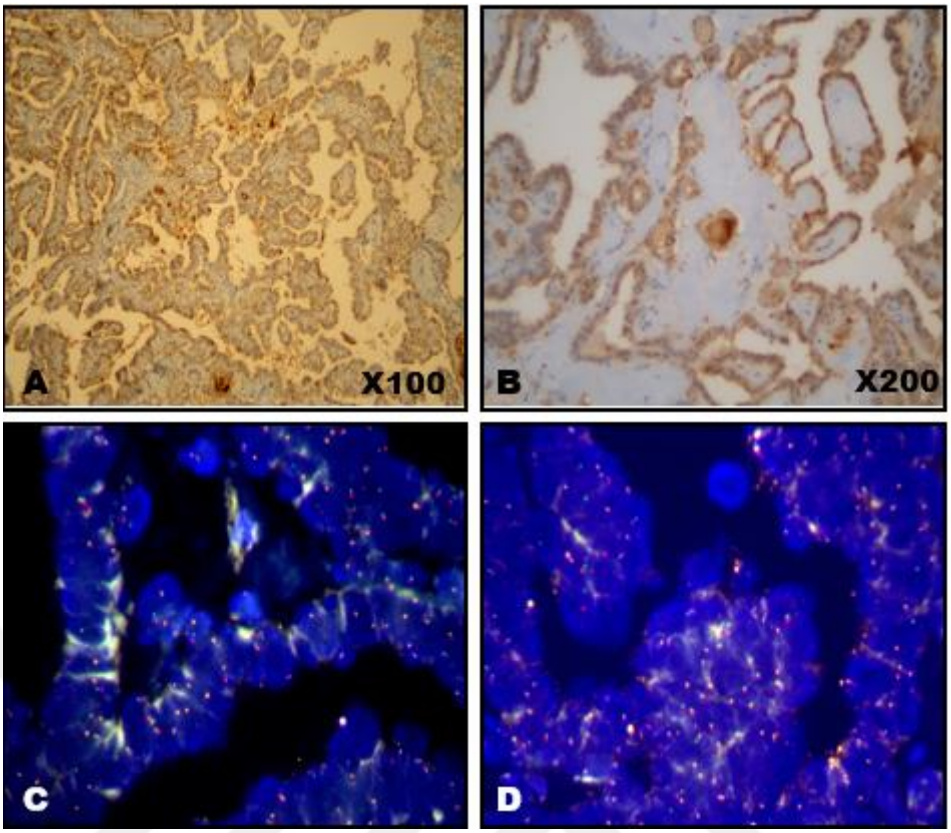
Şekil 12: Hasta-1: PTK olgusunun histopatolojik görünümü (papiller (A-C) ve foliküler (B-D) gelişim paterni



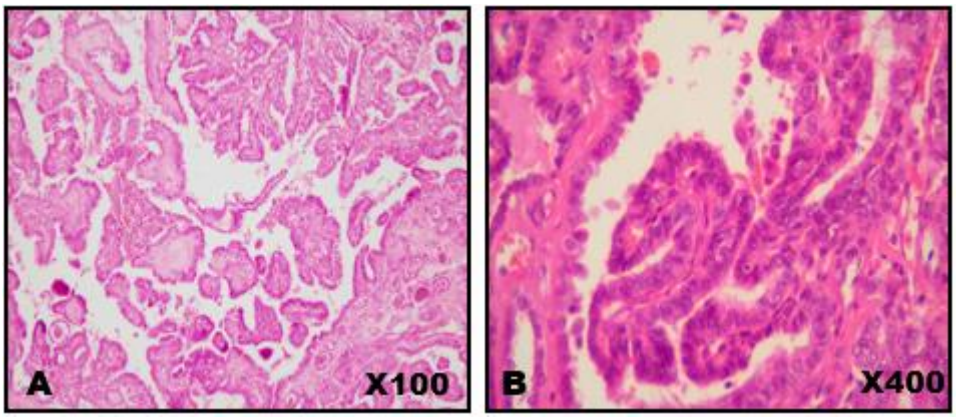
Şekil 13: Hasta-1: pan-TRK İmmünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK3* füzyonu



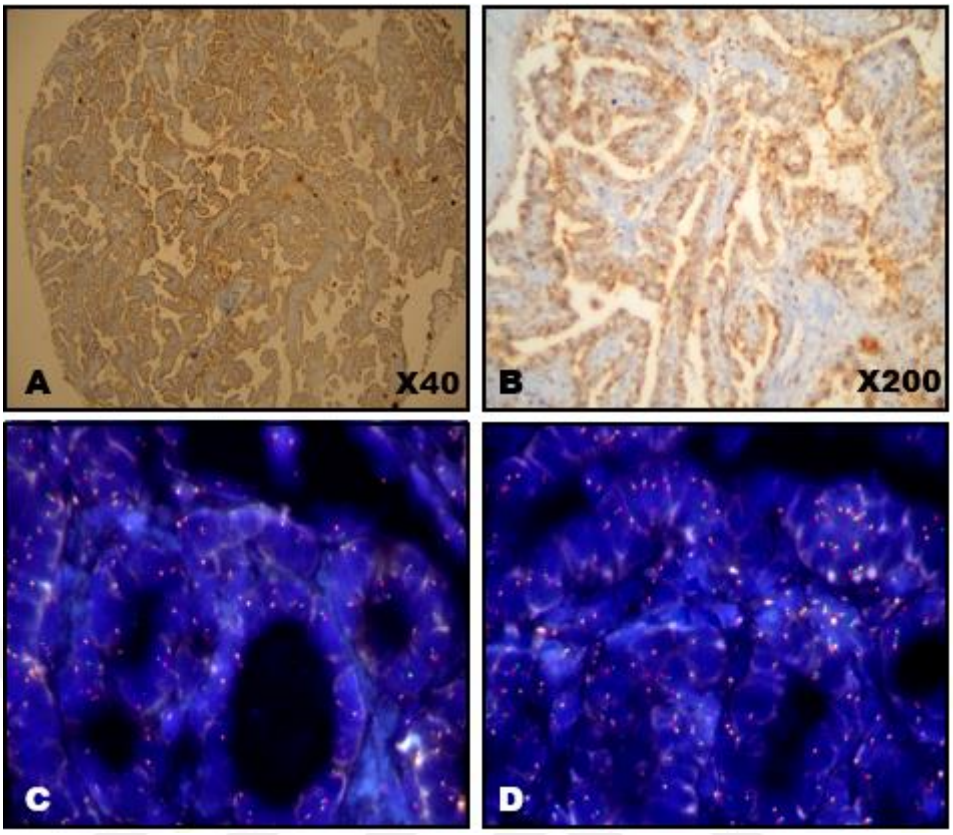
Şekil 14: Hasta-2: PTK olgusunun histopatolojik görünümü (predominant papiller patern)



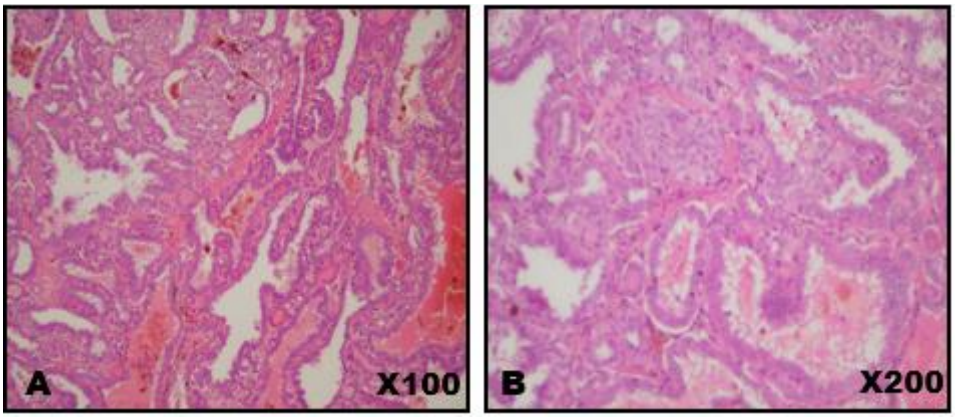
Şekil 15: Hasta-2: pan-TRK İmmünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu



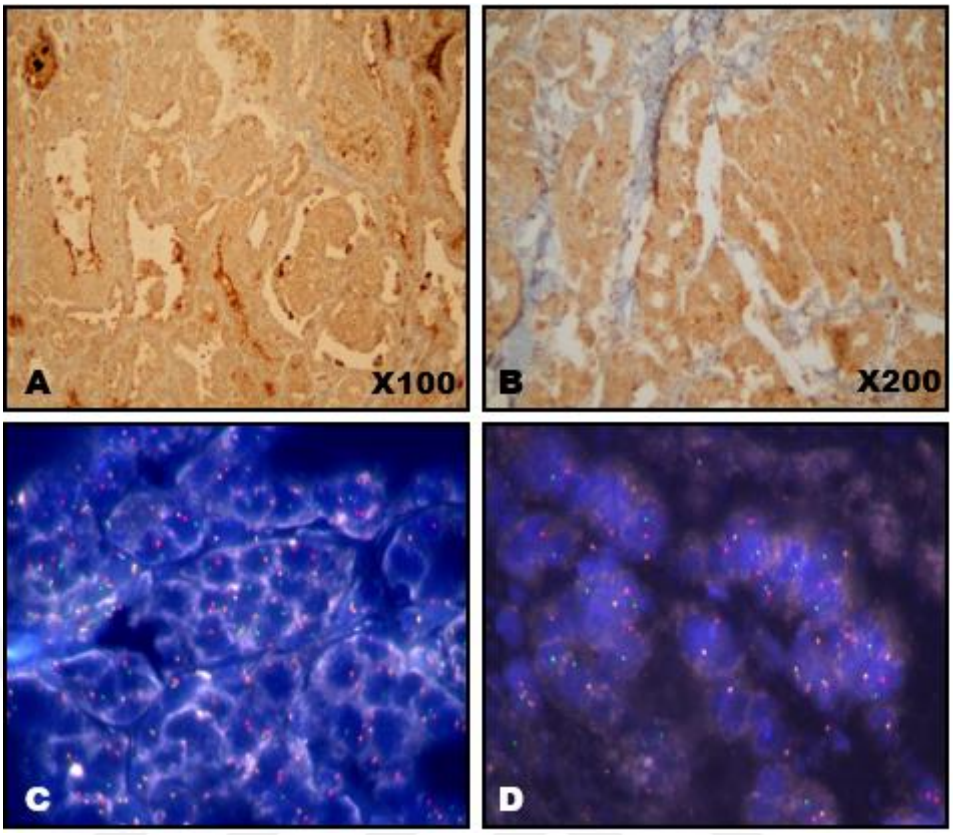
Şekil 16: Hasta-3: PTK olgusunun histopatolojik görünümü (predominant papiller patern)



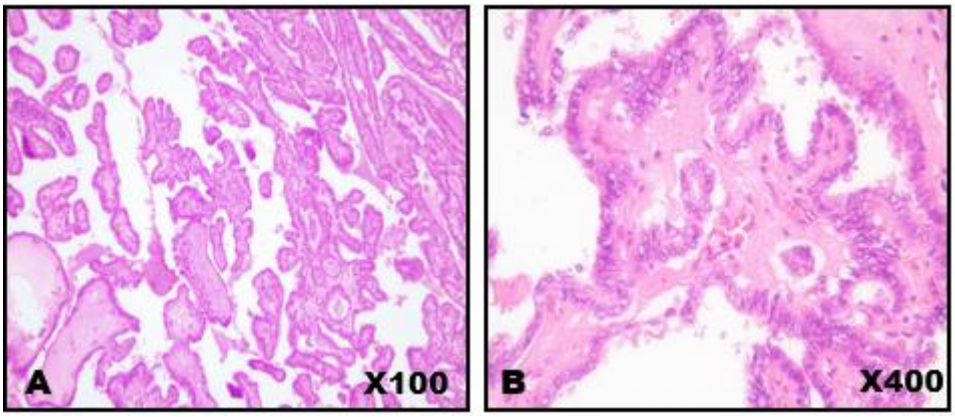
Şekil 17: Hasta-3: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu



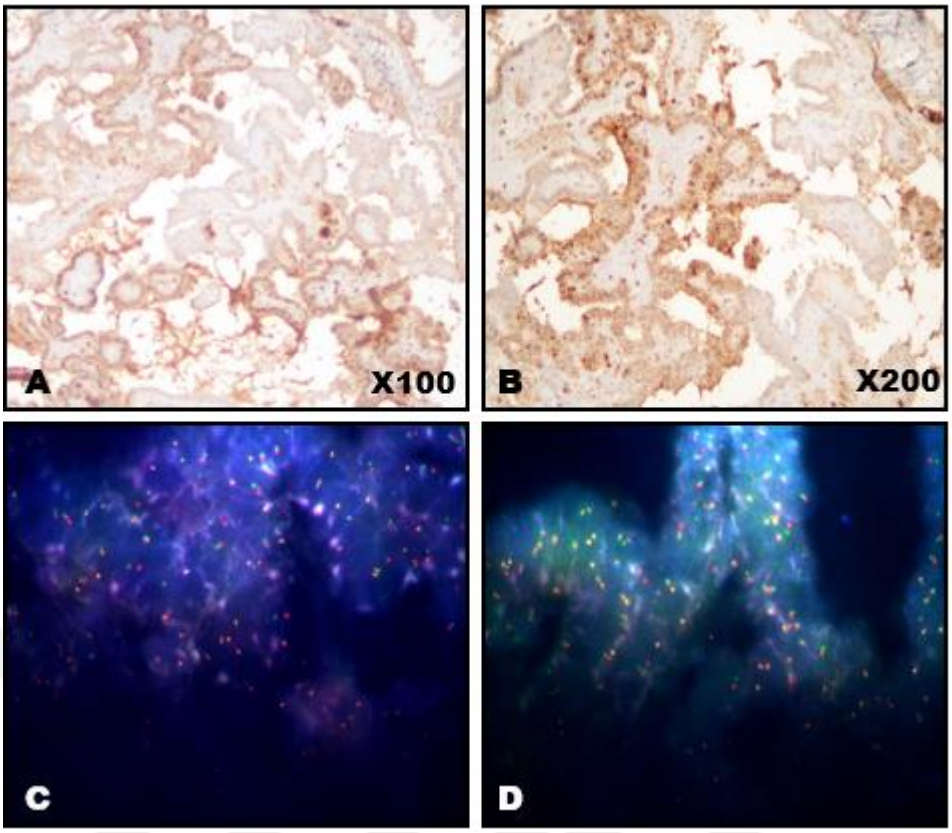
Şekil 18: Hasta-4: PTK olgusunun histopatolojik görünümü (papiller ve folliküler patern bir arada)



Şekil 19: Hasta-4: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK3* füzyonu



Şekil 20: Hasta-5: PTK olgusunun histopatolojik görünümü (papiller patern)



Şekil 21: Hasta-5: pan-TRK immünohistokimyasal incelemesi ve FISH ile *NTRK1* füzyonu

5. TARTIŞMA

Tiroid kanserleri küresel kanser vakalarının %3-4'ünü oluşturmaktadır (2). Son 40 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya genelinde dramatik bir şekilde artış göstermiştir. Dünya genelinde kanser tanıları arasında tiroid karsinomları genel popülasyonda 10. sırada; Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda 13. sırada, kadınlar arasında 6. sırada yer almaktadır (3,4). GLOBOCAN verilerine göre Türkiye'de ise genel popülasyonda %5,9'lik oranla 5.sırada, kadın popülasyonunda ise %10.9'luk oranla 2.sırada yer almaktadır (4). Tümör insidansındaki artışı küçük ve lokalize tümörlerde tanı yöntemlerinin yaygın kullanımına, teknolojinin

gelişmesiyle tanıda hassasiyetin artmasına ve aşırı tanıya; öte yandan büyük, ileri evre tümörlerin ve mortalitenin artışını ise etyolojik faktörlerin insidansının artışına bağlamak yanlış bir yaklaşım olmamaktadır (3). J.Lortet-Tieulent ve ark. araştırmasında tiroid karsinomunun görülme sıklığında, özellikle kadınlarda coğrafi bölgelere göre önemli derecede farklılık saptamıştır. Güney Kore Cumhuriyeti, kadınlar arasında en yüksek insidans oranlarına (100.000 kadın başına 149,8 yeni vaka) sahip olan ülke olup; Kıbrıs, İtalya, Kanada, İsrail, ABD, ve Fransa, Kosta Rika , Türkiye ve Brezilya'da da yüksek insidanslar gözlenmiştir (6). Bu durumun nedenleri arasında etnik farklılıklar, çevresel etkenler, sağlık hizmetlerinin kalitesi ve sağlık hizmetine erişim durumu düşünülebilir. Tiroid karsinomları yaşamın her döneminde görülse de, en sık 3-5.dekatta izlenmektedir (9). Kadınlarda erkeklerden 3-4 kat daha yaygındır. Cinsiyet farklılığının sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak cinsiyet hormonları ile ilişkili olabildiği düşünülebilir. Cinsiyet farklılıkları daha çok, küçük papiller tiroid karsinomlarında ortaya çıkmaktadır. Agresif tümör tiplerinde kadın ve erkek oranları benzerdir (7). Etyolojik faktörler arasında, özellikle çocukluk çağında iyonize radyasyon ile karşılaşma, iyot alımı, ailesel yatkınlık, hormonal durum (özellikle cinsiyet hormonları), beden kitle indeksinin yüksek olması sayılabilir (8,10).

Tiroid karsinomu insidansı yüksek olan bir tümör olsa da, oldukça iyi prognozlu ve mortalite oranları düşük bir tümördür. GLOBOCAN verilerine göre %0.4 ‘lük bir mortalite oranına sahiptir (4). Tiroid karsinomlarının yaklaşık % 80-85’ini oluşturan PTK’lerde 10 yıllık sağkalım %97 civarındandadır; ancak az diferansiye ve anaplastik tiroid karsinomları oldukça kötü prognoza sahiptir (13,14). Anaplastik tiroid karsinomlarında survi ortalama 6 aydır (15).

Çoğu tiroid karsinomunun karsinogenezinde mitojenle aktive olan protein kinaz (MAP kinaz) hücresel yolağını kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve translokasyonlar yer almaktadır. *BRAF V600E* mutasyonu, *RAS* proto-onkogen mutasyonu, *p53* tümör süpresör geninin inaktive edici mutasyonu, *RET* proto-onkogeninin germ line mutasyonu ve *TERT* promoter mutasyonları en yaygın tanımlanmış mutasyonlardır (17,18). *NTRK* füzyonları da saptanan mutasyonlardan biridir ve füzyona karşı FDA onaylı hedefe yönelik ilaç bulunduğundan, olgularda bu füzyonun gösterilmesinin klinik olarak da karşılığı bulunmaktadır (522,523).

DSÖ 2022 yılındaki son sınıflandırmasında tiroid karsinomları için tümör

hücrelerinin kökenine, patolojik özelliklerine, moleküler mekanizmalara ve biyolojik davranışa dayanan bir sınıflandırma şeması sunarak tiroid tümörlerine daha ayrıntılı ancak karmaşık bir yaklaşım getirmiştir. Yeni sınıflandırmada, hücresel ve moleküler profillerdeki farklılıklar nedeniyle isimlendirme farklılıkları ve gruplandırmada yer değişiklikleri dikkati çekmiştir. Buna göre foliküler hücre kökenli tümörler tiroid neoplazilerinin büyük kısmını oluşturmakta olup; benign, düşük riskli ve malign olarak ayrılmıştır (21).

Benign grupta, foliküler adenomun yanısıra, papiller yapı içeren foliküler adenom, onkositik adenom ve foliküler nodüler hastalık gibi antiteler yer almaktadır. Malign neoplaziler grubunda yapılan temel değişiklik, invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinomun artık papiller karsinomun bir alt tipi değil, ayrı bir tümör tipi olarak sınıflandırılması ve PTK'nin diğer bir alt tipi olan kribriform morular papiller tiroid karsinomunun ise histopatolojik ve moleküler farklılıkları nedeniyle histogenezi belirsiz tiroid tümörleri grubuna taşınmasıdır. Ek olarak yeni sınıflandırma 1 cm'den küçük olan PTK'lerin mikro PTK alt tipi olarak değerlendirilmesini ve 1 cm'den küçük olan tümörlerinin hepsinin histopatolojiden bağımsız olarak düşük riskli olarak kabul edilmesini önermemektedir. Bu sınıflandırmanın belki de getirdiği en önemli değişikliklerden birisi de, daha önce çoğu tiroid tümöründe sınıflandırmayı etkilemeyen mitoz sayısının ve nekroz varlığının önem kazanması ve sınıflandırmayı etkilemesidir. Buna göre 2 mm²'de 5 ve üzerinde mitoz içeren veya nekroz bulunan diferansiye tümörler yeni bir antite olan yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu olarak değerlendirilmektedir. Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu ve eski sınıflandırmalarda da bulunan az diferansiye tiroid karsinomu, bu sınıflandırmada benzer klinik ve prognostik özellikleri nedeniyle, folikül epiteli kaynaklı yüksek dereceli karsinomlar adında yeni bir grupta yer almaktadır. Yeni sınıflandırmada mitoz sayısı ve nekroz varlığı MTK'lerde de önem kazanmıştır. MTK'ler mitoz sayısı, nekroz ve Ki-67 proliferasyon indeksine göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak derecelendirilmiştir. Ayrıca yeni kategoriler olan "tükürük bezi tipi tiroid karsinomları" ve "histogenezi belirsiz tiroid tümörleri" de bu sınıflandırmada tanıtılmıştır. Eski adıyla malign teratom olarak bilinen tümör de tiroblastom olarak ifade edilmiştir. DSÖ'nün diğer sistemlerdeki yeni baskılarında olduğu gibi, tiroidde görülen mezenkimal tümörler ve hematopoetik tümörler ilgili bölümlere taşınmıştır

(19,20).

Ek olarak bu sınıflandırmada yöntemsel bir değişiklik de bulunmaktadır. Mitoz sayısının daha önceleri 10 BBA'nda sayılması önerilirken, patologlar arasında standardizasyon olması açısından 2 mm²'de sayılması ve "hot spot" alanın seçilmesi önerilmektedir. Görüldüğü üzere yeni sınıflandırmada köklü değişiklikler mevcuttur ve bu değişikliklerin prognostik parametrelere ve tedaviye nasıl yansıyacağı henüz bilinmemektedir (19,21).

Çalışmamızda, patoloji arşivimizde bulunan 628 düşük riskli ve malign tiroid neoplazisini DSÖ'nün getirmiş olduğu değişiklikler ışığında tekrar değerlendirerek, tanı farklılıklarını, bunların klinik ve prognostik verilere yansımasını ortaya koymayı amaçladık. Bu çalışmada yeni DSÖ sınıflandırmasına göre olgular yeniden tanımlanmıştır ve bir grup değişiklik ortaya çıkmıştır. Olgular DSÖ, AJCC ve kabul görmüş güncel bilgilerden yararlanılarak klinik ve patolojik parametrelerle ayrıntılı şekilde yeniden değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 628 olgudan, 25'inde tanı değişikliğine gidilmiştir (bknz. Tablo-35 ve Tablo-36). Tanı değişikliklerinin büyük bir kısmı mitoz sayısı ve nekroz varlığı nedeniyle gerçekleşmiş; 11 diferansiye tiroid karsinomu olgusu mitoz ve/veya nekroz nedeniyle yeni sınıflandırmaya göre YDDTK grubuna dahil olmuştur. Kapsüllü ve foliküler lezyonlar patoloji pratiğinde her zaman tartışmalı olmuştur ve tiroid neoplazilerinde patologlar arasında tanı uyuşmazlıklarının en sık gözlendiği lezyonlardır. Çalışmamızda da 2 EFVPTK ve 3 kapsüllü PTK mikrokarsinom olgusu NİFTP olarak tanı alırken, benzer şekilde 1 kapsüllü PTK mikrokarsinom olgusu İEFVPTK tanısı almıştır. Konvansiyonel PTK ve NİFTP birlikteliği bulunan 1 olguda ise, NİFTP lezyonu çalışmamızda minimal invaziv alt tip İEFVPTK olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun tersi olarak, 1 İEFVPTK tanısı almış olguda, PTK olarak tanı değişikliğine gidilmiştir. Ayrıca vaka serimizde bulunan 1 FT-UMP olgusu NİFTP olarak, diğer 1 FT-UMP olgusu ise minimal invaziv alt tip FTK olarak değerlendirilmiştir. Nükleer detayların değerlendirilmesinin dokunun tespiti ya da patologlar arasında farklılıkla değişebilmesi nedeniyle NİFTP tanısı bulunan bir olgu FA ve bir PTK olgusu FTK olarak yorumlanmıştır. 1 olguda ise primer tümöre eşlik eden NİFTP saptanmıştır. Diğer taraftan DSÖ'nün son sınıflandırmasında tiroidin skuamöz hücreli karsinomları ATK olarak değerlendirildiği için vaka serimizde

bulunan 1 tiroid skuamöz hücreli karsinom olgusu ATK tanısı almıştır.

Çalışmamız bize göstermiştir ki, tiroid tümörlerinin histopatolojik incelenmesinde mitoz sayısı ve nekroz varlığı oldukça önem taşımaktadır. Ayrıca patologlar arasında görüş farklılığının belirgin olduğu, karmaşık gibi görünen kapsüllü foliküler paternli lezyonlarda DSÖ'nün tanımlamalarına dikkat edilmelidir.

2022 yılındaki son DSÖ sınıflandırmasında bazı tanılarda yer değişiklikleri ve yeni antiteler olduğundan, çalışmamızda bulunan olguların istatiksel verilerinin literatürlerle farklılık içerebileceğini öngörmekteyiz. Bu bağlamda son sınıflandırmayı baz alan yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız yeni sınıflandımaya göre yapıldığından ve geniş bir grubu içerdiğinden ortaya koyduğumuz ayrıntılı klinikopatolojik parametrelerin literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Lam ve ark'nın 2005 yılındaki 30 yılı ve 1035 olguyu içeren geniş ölçekli çalışmasında çalışmasında tiroidin malign epitelyal tümörlerinin %72.8'ini PTK'ler, %14.4'ünü FTK'ler, %2.5'ini PDTK'ler, %4.2'sini ATK'ler ve %2.6'sını MTK'ler, %0.5'ini skuamöz hücreli karsinomlar, %0.2'sini timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinomlar oluşturmuştur (524). Diğer bir çalışmada Samargandy ve ark. 285 tiroid tümörü olgusunun %88.07'sini PTK, %6.3'ünü FTK, %2.8'ini PDTK, %2.1'ini OK, %0.7'si NİFTP olarak saptamıştır (525). Başka bir çalışmada Pambinezhuth ve ark.'nın 518 tiroid kanseri vakasından oluşan serisinde, olguların %83.06'sı PTK %5.2'si FTK, %1.15'i OK, %0.58'i ATK ve %1.54'ü MTK'dir (526). Ülkemiz kaynaklı bir çalışmada Tuncel ve ark. tiroid karsinomu olgularının %64.3'ünde PTK, %16.8'inde FTK, %5.1'inde MTK, %3.4'ünde ATK, %8.4'ünde ise mikst papiller ve foliküler tipler, %1.7'sinde ise lenfoma tespit etmiştir (527).

Çalışmamızdaki hasta sayısı 628'dir; ancak 30 adet hastada 2 tümör tipinin eş zamanlı tespit edilmesi nedeniyle çalışmadaki tümör sayısı 658 olarak belirlenmiştir. Yeniden değerlendirme sonrası tümörlerin % 83,9'u (n=527) PTK, %6.7'si (n=42) NİFTP, %3'ü (n=19) MTK, %2.5'i FTK (n=16), %2.5'i İEFVPTK (n=16), %1.9'u (n=12) YDDTK, %1.6'sı (n=10) UMP, %0.1'i OTK (n=6), %0.8'i PDTK (n=5) ve %0.8'i (n=5) ATK olarak sınıflandırılmıştır. Vaka serimizde HTT, mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom, histogenezi belirsiz tiroid tümörleri, tükrük bezi tipi tiroid karsinomları, tiroidin timik tümörleri ve embriyonel tiroid neoplazileri

gruplarına dahil olgu gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki tümör tiplerinin görülme sıklığı, FTK haricinde, Pambinezhuth ve ark.'nın çalışmasındaki tümör oranlarına ve DSÖ'nün belirtmiş olduğu oranlara benzer niteliktedir (9,526). Vaka serimizdeki FTK olgularının görülme sıklığı, literatürdeki bazı çalışmalara göre düşük olsa da, X.Yu ve ark.'nın çalışmasında FTK'nin görülme sıklığı tarihsel süreçte giderek azalmış ve en yakın tarihteki olguları içeren grup III olgularda %4.3 olarak saptanmıştır. Söz konusu çalışmada, FTK olgularının frekansının son yıllarda azalma eğiliminde olduğu ifade edilmiştir (528). Çalışmamız da FTK olgu sayısının düşüş eğilimini destekler niteliktedir. Bu durumun sebeplerinden biri de İEFVPTK olmak üzere; FT-UMP, WDT-UMP gibi diğer foliküler lezyonların tanımlanması olabilir. Ayrıca mitoz ve nekroz içeren FTK'lerin folikül epiteli kaynaklı yüksek dereceli karsinom grubuna dahil olması da diğer olası bir nedendir.

Tiroid kanserlerinde, farklı tümör tiplerine bağlı olarak ortalama tanı yaşı değişkenlik göstermektedir. Literatürdeki geniş seriler incelendiğinde, PTK'lerde ortalama tanı yaşının farklı çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte, 39-47 arasında olduğu görülmüştür (524,525,529). FTK'lerde ortalama tanı yaşı birtakım çalışmalarda 47-48 olarak kaydedilirken; İEFVPTK olgularında ortalama tanı yaşı çeşitli çalışmalarda 42.8-52.5 olarak tespit edilmiştir (78,530–532). Literatürdeki veri tabanlarından ya da yayınlardan yapılan çalışmalarda, OTK'lerin ortalama tanı yaşının 55.42-57.6 arasında olduğu gözlenmiştir (240,246,533). MTK vakalarının ortalama tanı yaşı, Cosway ve ark'nın yaptığı meta-analizde 50.1 ile 58.9 arasında değişirken, Ríos ve ark.'nın çalışmasına göre sporadik MTK'lerin %74'ü, ailesel MTK'lerin %14'ü 40 yaş ve üzerindedir (534,535). PDTK'lerde ortalama tanı yaşı bir çalışmada 52 olarak belirlenirken, diğer bir çalışmada olguların %75'inin 45 yaş ve üzeri olduğu gözlenmiştir (275,536). ATK'lerde ise, ülkemiz kaynaklı bir çalışmada Türkmenoğlu ve ark. ortalama tanı yaşını 66.15 olarak saptamış; diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar izlenmiştir (537,538). Foliküler hücre kökenli düşük riskli neoplazilerden NİFTP için ortalama tanı yaşı bir çalışmada 45.9 tespit edilmiş, diğer bir çalışmada olguların %52.5'inin 45 yaş ve altında olduğu görülmüştür. FT-UMP ve WDT UMP olgularında ortalama tanı yaşı birtakım çalışmalarda, 51-54.1 arasındadır (78,92,539,540).

Çalışmamızdaki tiroid tümörlerinin ortalama tanı yaşı PTK'lerde 44.6,

FTK'lerde 42.2, İEFVPTK'lerde 50.4, OTK'lerde 51, PDTK'lerde 59.4, YDDTK'lerde 58, ATK'lerde 64.4, MTK'lerde 58.1, NİFTP'lerde 48.2, UMP'lerde 40.5 olarak saptanmıştır. Olguların ortalama tanı yaşı bahsedilen çalışmalarla ve literatürle uyumlu görünmektedir (9,92,240,246,275,524,525,529–534,536–538,541).

Diferansiye tiroid karsinomları genellikle kadınlarda 2-3 kat daha sık görülürken; PDTK, ATK gibi daha agresif tümörlerde kadın/erkek oranları birbirine daha yakındır (9). PTK'lerde K/E oranı literatüre göre 2-4 arasında değişmektedir. Oranlar değişken olmakta birlikte, kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (524,527,529,542). Görülme sıklığındaki kadın baskınlığı FTK'lerde de devam etmektedir ve çeşitli çalışmalarda K/E oranı 3-4 olarak belirlenmiştir (528,530,531). Benzer şekilde İEFVPTK'lerde de belirgin kadın baskınlığı mevcuttur (78,532). OTK olgularında da kadın baskınlığı devam etmekte olup; çeşitli çalışmalarda K/E oranı 2-3 olarak belirlenmiştir (240,246,533). C hücre kökenli MTK'lerde de, folikül epiteli kökenli tümörlerde olduğu gibi, görülme sıklığında kadın baskınlığı mevcut olup; K/E oranı 1.5-4 arasında değişmektedir (535,543,544). PDTK'lerde ise çeşitli çalışmalarda cinsiyet dağılımları farklılık göstermiştir ve K/E oranı açısından genelleme yapmak zor görünmektedir. Bir çalışmada olguların %69.6'sının kadın, %30.4'ünün erkek; diğer çalışmada %32'sinin kadın, %68'inin erkek; diğer bir çalışmada ise %48'inin kadın, %58'inin erkek olduğu görülmüştür (260,275,536). ATK'lerde ise kadın ve erkek cinsiyet prevelansları birbirine çok yakındır. Ülkemiz kaynaklı bir çalışmada Türkmenoğlu ve ark. K/E oranı 1.17 olarak tespit etmiş, diğer bir çalışmada benzer oran saptanmıştır (537,538). Folikül epiteli kökenli düşük riskli tiroid tümörlerinde (NİFTP, FT-UMP, WDT-UMP) de görülme sıklığındaki kadın baskınlığı dikkat çekmektedir (78,92,539,540).

Çalışmamızda PDTK harici tüm tümör gruplarında, görülme sıklıklarında kadın baskınlığı tespit edilmiştir. PTK olgularının %72.3'ünün, FTK olgularının %56.3'ünün kadın, İEFVPTK olgularının %81.3'inin, OTK olgularının %100'ünün, PDTK olgularının %20'sinin, YDTK olgularının %75'inin, ATK olgularının %80'inin, MTK olgularının %52.6'sının, NİFTP olgularının %76.2'sinin ve UMP olgularının %80'inin kadın olduğu gözlenmiştir. Vaka serimizdeki K/E oranı FTK olgularında literatüre göre hafif düşük bulunurken; OTK ve ATK olgularında ise literatüre göre yüksektir. PDTK olgularında ise belirgin erkek baskınlığı dikkati

çekmektedir. Ancak bu tümör gruplarında olgu sayımızın kısıtlı olması nedeniyle bu oranlar olasılıkla literatürü yansıtmamaktadır.

Çalışmamızda ortalama tümör boyutu PTK'lerde 1.1 cm, FTK'lerde 2.5 cm, İEFVPTK'lerde 2.15 cm, OTK'lerde 3.75 cm, PDTK'lerde 2.85 cm, YDTK'lerde 4.3 cm, MTK'lerde 1.5 cm, NİFTP'lerde 1 cm ve UMP'lerde 2.75 cm olarak saptanmıştır. ATK olgularında ise genellikle tiroidektomi yapılamaması nedeniyle tümör boyutu tespit edilememiştir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde PTK olgularında ortalama tümör çapı 1-1.7 cm arasında değişmektedir (524,529,545). Diğer bir tümör grubu olan FTK'lerde ortalama tümör boyutu 3 cm civarındadır (530,531). Literatüre göre İEFVPTK olgularında ortalama tümör çapı 2.5 cm civarındayken; OTK olgularında hafif daha büyük olup, 3-3.6 cm arasında değişmektedir (78,240,246,532). Benzer tümör boyutları MTK olgularında da izlenmekte olup; çeşitli çalışmalarda ortalama tümör çapı 2.7-2.9 cm olarak tespit edilmiştir (543,544). Agresif tümör tipleri olan PDTK'ler ve ATK'lerde ortalama tümör çapları daha büyüktür. Birtakım araştırmalarda PDTK'lerde tümör çapı genellikle 5 cm'nin üzerinde, ATK'lerde 6.4-8 cm arasında olduğu gözlemlemiştir (9,285,295,538). Düşük riskli gruptan NİFTP olgularında ortalama tümör boyutu değişkenlik göstermektedir ve literatürdeki çalışmalara göre 1.86-4 cm arasındadır (532,539,541). Yine düşük riskli grupta yer alan FT-UMP ve WDT-UMP olgularında ortalama tümör çapları 3.2-3.9 cm olarak gözlenmiştir (92,540). Çalışmamızdaki tümör çapları PDTK, MTK ve NİFTP haricinde literatürle benzer görünmektedir (240,246,524,530–532,541,545). Bu üç tümör grubunda ortalama tümör çapları literatüre göre düşük saptanmıştır (532,541,543,544). Bu durumun nedeni olarak ülkeler arasındaki sağlık sistemlerindeki farklılıklar ve cerrahi yaklaşımların farklı olması öncelikle düşünülmüştür.

Çalışmamızda multifokalite/bilateralite oranları PTK'lerde %38.9, FTK'lerde %6.3, İEFVPTK'lerde %18.8, OTK'lerde %33.3, YDDTK'lerde %33.3, MTK'lerde %21.1 olarak izlenmiştir. PDTK, NİFTP ve UMP olgularında multifokalite görülmezken; ATK olgularında tiroidektomi yapılmaması nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır.

Tümör multifokalitesi PTK'lerde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur ve literatürde %18-87 oranında görülmektedir (529,542,546,547). Bir çalışmada

FTK'lerde multifokalite oranı %15.9-21.1 arasında saptanmıştır (528). Diğer diferansiye tiroid karsinomlarında multifokaliteye daha az rastlanırken; daha agresif klinik sergileyen PDTK ve ATK'lerde "satellit" nodül, intraparankimal multinodüler yayılıma rastlanmaktadır (9). Sporadik MTK'lerde ise literatürdeki çalışmalara göre bilateralite oranı %5-5.6, multifokalite oranı %15-16 olarak gösterilmiştir (301,548) . Düşük riskli tiroid tümörlerinde ise multifokalite dikkat çekici bir özellik değildir (9). Çalışma grubumuzdaki tümörlerin büyük bölümünü oluşturan PTK'lerde multifokalite/bilateralite oranları literatürle uyumludur. Diğer tümör tiplerinde olgu sayısı kısıtlı olduğundan multifokalite/bilateralite oranları hakkında sağlıklı yorum yapılamamıştır.

Tiroid karsinomlarında multifokalite olasılığı yanısıra, birden fazla tümör tipinin birlikte görülmesi beklenebilir (549,550). Çalışmamızda 628 olgunun 30'unda iki farklı tümör tipi birlikte görülmüştür En sık PTK-NİFTP birlikteliği saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 527 PTK olgusunun %36.2'sinde lenfovasküler invazyon, %30.9'unda (lenf nodu eksize edilen olguların %42.3'ünde) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Ülkemiz kaynaklı çalışmalarda PTK olgularında lenfovasküler invazyon sıklığı %3.3-9.3 arasında, lenf nodu metastazı sıklığı %6.7-8.2 olarak arasında değişmektedir (545,551). Daha geniş ölçekli çalışmalarda vasküler invazyon oranı %12.2-30.3, lenf nodu metastazı oranı %22.8-46.4 olarak belirlenmiştir. Vaka serimizdeki PTK olgularında lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı oranları geniş ölçekli çalışmalardan Yang ve ark.'nın çalışmasına benzer niteliktedir (529,542). Çalışmamızda lenfatik invazyon ve anjioinvazyon birlikte değerlendirilmiş, FTK olgularının %31.3'ünde lenfovasküler invazyon saptanırken, lenf nodu rezeke edilen hiçbir olguda lenf nodu metastazı gözlenmemiştir. Bu durum FTK'lerin hematojen metastaz yapma eğilimini desteklemektedir ve literatürdeki düşük lenf nodu metastazı oranları ile uyumludur (9,528,531). Benzer şekilde İEFVPTK olgularımızda lenfovasküler invazyon oranı %25 saptanırken, lenf nodu rezeke edilen hiçbir olguda lenf nodu metastazı tespit edilmemiştir. 2022 yılı DSÖ sınıflandırmasında bilindiği üzere, İEFVPTK olguları çoğu özelliği bakımından FTK'lere daha yakın profil sergilemektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar da bu durumu desteklemektedir (19,20). Çalışmamızda OTK'lerin %50'sinde lenfovasküler invazyon izlenmiş; ancak hiçbir olguda lenf nodu metastazı tespit edilmemiştir. Literatürü incelediğimizde OTK'lerde

lenf nodu metastazı oranı çeşitli çalışmalarda %4.4-9 olarak gösterilse de, olgu sayımız kısıtlı olduğundan literatürle karşılaştırmak hatalı olabilir (240,246,533). Çalışmamızdaki yüksek dereceli tümör grubundan PDTK'lerde lenfovasküler invazyon oranı %100, lenf nodu eksize edilen olgularda lenf nodu metastazı oranı %33.3; YDDTK'lerde ise lenfovasküler invazyon oranı %75, lenf nodu eksize edilen olgularda lenf nodu metastazı oranı %42.9 saptanmıştır. Literatüre göre PDTK'lerde vasküler invazyon oranı %60-90 ve lenf nodu metastazı oranı %15-65 arasında değişmektedir. Bu tümör grupları açısından vaka serimizdeki olgu sayısı az olsa da, bulgularımız tümörlerin literatürdeki agresifliğini yansıtmaktadır (9,19,275,536). Diğer bir tümör grubunda, MTK olgularımızda lenfovasküler invazyon oranı %42.1, lenf nodu eksize edilen olgularda lenf nodu metastazı oranı %41.2 olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda MTK'lerdeki lenfovasküler invazyon oranı %28-63, lenf nodu metastazı oranı %14-46.52'dir. Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı oranlarımız literatürle uyumludur (535,543). ATK'ler tiroidin en agresif tümörüdür ve literatüre göre ATK olgularının büyük bölümünde lenfovasküler invazyon ve tanı anında bölgesel lenf nodu metastazı izlenmektedir. ATK'lerdeki lenf nodu metastazı oranı ülkemiz kaynaklı bir çalışmada %62 oranında izlenirken, başka bir çalışmada %37.6 oranında tespit edilmiştir (9,285,536). Çalışmamızdaki ATK olgularında ise olguların kliniği nedeniyle cerrahi eksizyon yapılamadığından mevcut parametreler değerlendirilemiştir. Hiçbir düşük riskli tiroid neoplazisinde (NİFTP, FT-UMP, WDT-UMP) tanımının da gerektirdiği üzere, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ve izlenmemiştir.

Çalışmamızda ekstratiroidal yayılım (mikroskopik ve/veya "gross") oranları PTK'lerde %11.4, PDTK'lerde %40, YDDTK'lerde %33.3 ve MTK'lerde %10.5 izlenirken; hiçbir FTK, İEFVPTK, OTK, NİFTP, WDT-UMP ve FT-UMP olgusunda ekstratiroidal yayılım saptanmamıştır. ATK'lerde ise, olguların kliniği nedeniyle cerrahi eksizyon yapılamadığından ekstratiroidal yayılım değerlendirilememiştir.
Literatürdeki çalışmalara göre PTK olgularında ekstratiroidal yayılım %7.8-79.5 gibi geniş bir skalada değişmektedir (529,542,545). Çalışmamızdaki PTK olgularımızdaki ekstratiroidal yayılım oranı ise Özdemir ve ark.'nın çalışması ile uyumludur (545). FTK olgularında ise ekstratiroidal yayılım oranları çeşitli çalışmalarda %2.2-10.5 olarak tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler olgu sayımız kısıtlı olsa da, Diaz ve

ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir (528,531). OTK'lerde literatüre göre ekstratiroidal yayılım oranı %14.3-24 arasında değişmektedir (240,246,533). Olgu sayımız yetersiz olduğundan literatürle kıyaslamak hatalı olacaktır. Literatürde PDTK'ler için yüksek ekstratiroidal yayılım oranları gösterilmektedir. Bir çalışmada PDTK'lerde %69 oranında mikroskopik veya "gross" ekstratiroidal yayılım saptanmıştır (275) Çalışmamızdaki PDTK'lerdeki ve YDDTK'lerdeki ekstratiroidal yayılım oranları literatürle benzer nitelikte olup, bu tümörlerin agresifliğini yansıtmaktadır (19). Literatürdeki bir çalışmada MTK'lerdeki ekstratiroidal yayılım oranı %40.67 olarak gözlenmiştir. MTK olgularımızdaki ekstratiroidal yayılım oranlarımız daha düşüktür, ancak kıyaslama için daha geniş serilere ihtiyaç vardır. (543). Çalışmamızda hiçbir düşük riskli tiroid neoplazisinde (NİFTP, FT-UMP, WDT-UMP) tanımının da gerektirdiği üzere, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım saptanmamıştır (9).

Çalışmamızda olgularımızın patolojik evrelemesinde AJCC'nin 8. baskısından faydalanılmıştır. PTK olgularımızda erken evrelerin baskın olduğu görülmüştür. Olguların %83.2'si pT1-pT2 ve %62.8'si pN0 evresindedir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalara benzer niteliktedir. Literatürde geniş serilerde PTK olgularının büyük kısmının pT1-pT2 ve/veya evre I-II ve pN0 evresinde olduğu görülmektedir (529,542,547). Vaka serimizdeki FTK olgularının %87.5 'i pT1-pT2 ve %87.5'i pN0 evresindedir. Literatürdeki bir çalışmada FTK'lerde pT1 oranı %27.6, pT2 oranını %48.4, pT3 oranını %24 olarak belirlenmiştir. Mevcut çalışmaya göre olgularımızın daha erken olduğu görülmektedir , ancak daha geniş serilere ihtiyaç bulunmaktadır (123). Çalışmamızda İEFVPTK olgularının tümü pT1-pT2 evresindeyken; %93.7'si pN0 evresindedir. Elde ettiğimiz veriler literatürü yansıtmakta olup; bir çalışmada İEFVPTK olgularının %94'ünün pT1-pT2 ve %89'unun pN0 evresinde olduğu görülmüştür (91). OTK olgularımızda ise pT evrelemesi açısından dengeli bir dağılım dikkati çekmekte olup; olguların %33.3'ü pT1a, %33.3'ü pT2 ve %33.3'ü pT3a evresinde; % 83.4'ü pN0 evresindedir. Literatürdeki bir çalışmada OTK olgularının %65.8'i pT1-pT2 ve %97.1'inin pN0 evresinde olduğu tespit edilmiştir. Olgu sayımız az olsa da vaka serimizdeki OTK olgularının pT ve pN evreleri mevcut çalışmaya yakın görünmektedir (533). PDTK olgularımızın önemli kısmı (%60'ı) pT3-pT4 evresinde ve %40'ı pN0, %20'si pN1 ve

%40'ı pNx evresindedir. Literatürdeki çalışmalarda da PDTK'lerde genellikle ileri evreler baskındır; pT3-pT4 oranı %80 civarı ve pN1 oranı %35-40'ı arasındadır. Çalışmamızdaki olgularda bahsedilen çalışmalara göre ileri pT evre oranı daha az olduğu gözlenirken, lenf nodu evrelemesi benzerdir (260,275). Çalışmamızda MTK olgularının %94.7'si pT1-pT2 ve %63.1'i pN0 evresindedir. Literatürdeki birtakım çalışmada da MTK olgularında %57.7-73 oranında pT1-pT2 evresi ve %46.52-53 oranında pN1 evresinde saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilerde literatürdeki çalışmalara göre daha erken pT evreleri saptanırken; pN evreleri benzerdir; ancak olgu sayımız genelleme yapmak için kısıtlıdır (535,543). NİFTP, FT-UMP ve WDT-UMP olgularına AJCC patolojik evreleme yapmayı önermediğinden, ATK olgularında ise yeterli veri bulunmadığından bu tümör gruplarında patolojik evreleme yapılmamıştır.

Çalışmamızda PTK olgularında nüks oranı %13.6, uzak metastaz oranı %0.5 ve mortalite oranı %0.9 saptanmıştır. PTK için nüks oranı çeşitli çalışmalarda %9.4-28, metastaz oranı %6-8.4 ve mortalite oranı %2.2-3.5 arasında olup; nüks oranımız literatürle uyumlu iken, uzak metastaz ve mortalite oranımız literatüre göre hafif düşüktür. Bu durum etnik sebeplere ya da sağlık sistemlerindeki yaklaşımlara bağlı olabilir (9,529,542,552,553). FTK olgularımızdaki nüks oranı %8.3 tespit edilmiş, ancak hiçbir olguda uzak metastaz ve mortalite izlenmemiştir. Literatürde bulunan bazı çalışmalarda FTK'lerde nüks oranının %6-12.1, uzak metastaz oranının %4.5-8.2 ve mortalite oranının %2 civarı olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz veriler nüks açısından uyumludur; ancak metastaz ve mortalite açısından farklılık göstermektedir (528,530,531). Bu durum sağlık sistemlerindeki farklılıklar, etnik nedenler veya olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızdaki OTK olgularında nüks oranı %20 olup; hiçbir olguda uzak metastaz ve mortalite saptanmamıştır. Literatüre göre OTK olgularında uzak metastaz oranı %2-3, 5 yıllık sağkalım oranı %91-95.4 civarıdır. Olgu sayımız yetersiz olduğu için kıyaslama yapmak sağlıklı olmayabilir (240,533). Çalışmamızdaki İEFVPTK olgularının %7.1 oranında nüks, %6.3 oranında mortalite tespit edilmiş olup; uzak metastaz gözlenmemiştir. Literatürdeki bazı çalışmalara göre İEFVPTK'lerde nüks oranının %7 civarı, metastaz oranının %5-15.4 ve mortalite oranının %2-11.5 arasında olduğu gösterilmiştir. Elde ettiğimiz veriler metastaz harici literatürle benzer niteliktedir (78,554). Çalışmamızda PDTK olgularının %60'ında nüks ve uzak metastaz saptanırken, mortalite oranı %20'dir.

Literatürde bulunan çalışmalarda ise PDTK olgularında %17-18 civarında nüks, %28.6-38 oranında uzak metastaz ve %29.7-%44 oranında mortalite gözlenmiştir. Uzak metastaz ve nüks oranımız literatüre göre yüksekken, mortalite oranımız düşüktür; bu durum olgu sayısının azlığı ve bazı olgular için takip süresinin kısalığına bağlanabilir (260,275,536). YDDTK'lerde %33.3 oranında nüks, %20 oranında uzak metastaz ve %8.3 oranında mortalite saptanmıştır. Literatürde yeni tanımlanan bu antitenin nüks, metastaz ve mortalite oranlarının PDTK'lere benzer olduğu ifade edilmektedir ve çalışmamızdaki bu oranlar literatüre yakındır (19). Çalışmamızda MTK'lerde %14.3 oranında nüks, %21.4 oranında uzak metastaz ve %10.5 oranında mortalite tespit edilmiştir. Literatürde bir çalışmada olguların %62.5'sinde biyokimyasal ya da klinik aktif hastalık, %37.5'inde uzak metastaz ve %15.6'sında mortalite tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz verilerde, mortalite oranları mevcut çalışmayla benzer iken, metastaz oranı daha düşüktür (555). ATK olgularımızda, verisi bulunan olguların %100'ünde nüks ve uzak metastaz varlığı dikkati çekmiştir. Mortalite oranı %60 'dır. Literatürdeki birtakım çalışmaya göre ATK olgularında %37 civarı lokal nüks, %24-46'sında uzak metastaz ve %69-97'sinde mortalite izlenmiştir (537,538,556). Çalışmamızdaki mevcut veriler ülkemiz kaynaklı Türkmenoğlu ve ark.'nın çalışmasına benzer görünmektedir (537). Çalışmamızda düşük riskli tümör grubundan hiçbir olguda nüks, uzak metastaz ve mortalite saptanmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca PTK olgularında lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve nüks gibi prognoz gösteren ve prognoza etki edebilecek faktörlerin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda PTK olgularında lenfovasküler invazyon görülen grubun yaş ortalaması, kadınların oranı, İFVPTK ve enkapsüle tümör alt tiplerinin görülme sıklığı ve foliküler gelişim paterni istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) iken; erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstra tiroidal yayılım, ekstra nodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı, papiller gelişim paterni ve psammom cismi görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Literatürde PTK olgularında lenfovasküler invazyon ile klinikopatolojik parametreleri inceleyen birtakım çalışmalar bulunmaktadır. Cheng ve ark.'nın çalışmasına göre lenfovasküler izlenen gruptaki hastalar daha genç yaşta olduğu,

tümör boyutunun daha büyük olduğu, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı oranları daha yüksek olduğu foliküler alt tipin daha az izlendiği görülmektedir (557). Başka bir çalışmada Kim ve ark. lenfovasküler invazyon ile ; ekstratiroidal yayılım, lateral lenf nodu metastazı ve nüks oranlarında istatiksel anlamlılık saptarken; cinsiyet, yaş, tümör boyutu, multifokalite, tümörün histolojik alt tipi, santral lenf nodu metastazı, uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit etmemiştir (558).

Çalışmamızda PTK olgularında perinöral invazyonun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmış, perinöral invazyon izlenen grupta maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Literatürde PTK'lerde perinöral invazyon araştıran kısıtlı çalışma mevcuttur ve perinöral invazyon prognostik bir faktör olabileceğinden daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Limberg ve ark.'nın çalışmasında ortalama yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri benzer olan PTK olgularında, perinöral izlenen grupta izlenmeyen gruba göre lenfovasküler invazyon sıklığı, mikroskopik ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı ve ekstranodal invazyon istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edilirken; nüks açısından gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (559).

Çalışmamızda PTK olgularında lenf nodu metastazı ile klinikopatolojik parametreler kıyaslandığında, lenf nodu metastazı görülen grupta yaş ortalaması, kadınların oranı, İFVPTK tümör alt tipinin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) iken; erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, papiller gelişim paterni, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstra tiroidal yayılım, ekstra nodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı ve psammom cismi görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).

Ülkemiz kaynaklı bir çalışmada PTK olgularında, Can ve ark. lenf nodu metastazı izlenen olgularda daha genç yaş (<45 yaş), erkek cinsiyet, tümör boyutunun 10 mm'den büyük olması, infiltratif tümör sınırı, konvansiyonel alt tip, ekstratiroidal yayılımı daha yüksek oranlarda belirlemiş ve istatiksel olarak anlamlı görmüşlerdir.

Başka bir Türkiye kaynaklı çalışma olan Buyruk ve ark.'nın çalışmasında ise santral ve lateral lenf nodu metastazı ile 45 yaşından küçük hasta yaşı, kapsüler invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenfovasküler invazyon ve bilateralite ile ilişkilendirilmiş ve bu parametreler bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (560).

Çalışmamızda PTK olgularında rekürrens ile ilişkili klinikopatolojik parametreler incelendiğinde, rekürrens görülen grupta erkeklerin oranı, maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Literatürdeki PTK'lerde rekürrens ve klinikopatolojik parametreleri değerlendiren birkaç çalışma mevcut olup; Grogan ve ark.'nın çalışmasında ileri hasta yaşı (45-60 yaş ve >60 yaş), foliküler alt tip, lenf nodu metastazı, pozitif lenf nodu sayısının fazlalığı, "gross" ekstratiroidal yayılım, TNM evresi (pT1b ve pT4; pN1a ve pN1b; klinik evre 4A, 4C) ve uzak metastazın nüks ile ilişkisi olduğu gösterilmişken; cinsiyet ve multifokalite ile nüks açısından anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (552). Diğer bir çalışmada Ito ve ark. ileri hasta yaşı (>55), erkek cinsiyet, tümör boyutu(>2 cm), lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılımı nüks için belirleyici özellikler olarak saptamıştır. Çalışmada ekstranodal yayılımın nüks üzerinde etkili olmasa da, mortalite için belirleyici bir faktör olduğu ifade edilmiştir (561).

NTRK füzyonları, yetişkin tiroid karsinomlarında %2.3 ile %3.4 arasında izlenirken, pediatrik tiroid karsinomlarında yetişkinlere göre yaklaşık sekiz kat daha sık görülmektedir (%18.3 ile %25.9 arası). Literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle, bu füzyona sahip tümörlerin klinik ve prognostik özelliklerinin tam olarak anlaşılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (13). Bu yönden çalışmamız literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *NTRK* füzyonunun tanısında ve taramasında immünohistokimyasal yöntem ve FISH yöntemi birlikte kullanılmıştır. 256 papiller tiroid karsinomu olgusu, 3 az diferansiye tiroid karsinomu olgusu, 4 anaplastik tiroid karsinomu olgusu ve 7 yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu olgusuna olgusuna pan-TRK immünohistokimyasal antikoru çalışılmış, sonrasında antikorun boyanma yüzdesi ve kuvvetine göre skorlama (HSCORE) yapılmıştır. PTK dışındaki diğer tümör grupları olan PDTK olgularının 3'ünde, ATK olgularının 1'inde ve

YDDTK olgularının 3'ünde HSCORE 100'ün altında olup, zayıf boyanma olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların zemin boyanmasından ayrımı güç olduğu için yalancı pozitiflik olabileceği ön planda düşünülmüştür. Pan-TRK immünohistokimyasal antikoru çalışılan 256 PTK olgusunun 93'ünde (%36.32) pozitivite saptanmış, olguların 51'inde (%19.9) HSCORE'un 100'ün altında, 42'sinde (%16.4) HSCORE'un 100'ün üzerinde olduğu görülmüştür. HSCORE 100'ün altında olanları nonspesifik boyanmadan ayırt etmek güç olduğu için, sadece 100'ün üzerindeki olgular (orta ve güçlü pozitivite) pozitiflik kabul edilmiştir. Çalışmamızda pan-TRK pozitif kabul edilen 42 olgunun 34'ine FISH yöntemi ile NTRK1 ve NTRK3 probları uygulanmıştır. 34 olgunun 33'ünde sağlıklı sinyal içeren yeterli hücre sayısına ulaşılmıştır. Çalışılan 33 olgunun 5'inde (3 NTRK1 füzyonu, 2 NTRK3 füzyonu) FISH ile kesinti değerinin üzerinde (%15 ve üzeri) pozitiflik tespit edilmiştir. Bu oran oldukça düşük olup; pan-TRK antikorunun duyarlılığının düşük (sensitivite 0.152, %95 güven aralığında 0.069-0.342) olduğunu göstermektedir. 5 FISH pozitif olgunun HSCORE'ları 150 ve 294 arasında tespit edilmiştir (orta ve güçlü pozitivite).

Literatürde tiroidlerde panTRK immünohistokimyasal çalışması ile yapılan çalışma sayısı azdır. Van Bockstal ve ark.'nın solid insan tümörlerini içeren 9 laboratuvarı kapsayan geniş çaplı bir çalışmasında 2,669 solid tümörün 212'sinde panTRK antikoru pozitifliği saptanmıştır. Ancak bu olguların RNA sekanslama çalışmasında sadece %8'inin (n=22) pozitif olduğu görülmüştür. Bu çalışmada küçük bir tiroid olgu serisi de mevcuttur. Yazarlar 26 tiroid tümöründe 7 olgunun İHK ile pozitif olduğunu bildirmektedir; ancak 7 olgunun sadece 1'inde RNA sekanslama ile pozitivite görülmüştür (562). 2022 yılında yapılan diğer bir çalışmada Macerola ve ark farklı bir yaklaşım benimsemişlerdir. Moleküler yöntemler ile tespit edilmiş 26 füzyon pozitif ve 28 füzyon negatif tiroid tümörüne immünohistokimyasal inceleme yapmışlardır. NTRK füzyonu negatif 28 tiroid olgusunun 3'ünde (%10.7) pan-TRK pozitivitesi saptamışlardır. Diğer yandan NTRK füzyonu taşıyan 26 olgunun 4'ünde %15.4'ünde panTRK ekspresyonunu negatif olarak saptamışlardır (563).

Solomon ve ark.'na ait diğer geniş çaplı bir çalışmada 33997 insan tümörü *NTRK* mutasyonu yönünden araştırılmıştır. Olguların içerisinde tiroid karsinomları da yer almaktadır ve araştırmacılar çalışmada yer alan 571 tiroid tümörünün 13'ünde (%2.28) *NTRK* füzyonları saptamışlardır. Seçili tiroid karsinomlarında

immünohistokimyasal inceleme ve moleküler yöntemlerin korelasyonu incelemişlerdir. Bu çalışmada tiroid olgularında pan-TRK immünohistokimyasal incelemesinin sensitivitesi %81.8, spesifitesi ise %100 olarak bulunmuştur (514).

Çalışmamızda, *NTRK* füzyonu pozitif olan 5 olguda yüksek İHK'sal panTRK pozitivitesi görülmüştür; ancak pan-TRK immünohistokimyasal inceleme sonucu orta ve yüksek olan olguların sadece 5'inde (%15.1) FISH ile pozitivite saptanması yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum yalancı pozitiflik olabileceği gibi farklı biyolojik nedenlere de bağlı olabilir. Pan-TRK antikoru NTRK proteinin C terminal bölgesini tanıyan bir antikor olduğundan füzyon olmadan amplifikasyon ve post-translasyonal mekanizmalar ile gerçek NTRK protein artışını da gösteriyor olabilir. Bu durumun biyolojik önemi ve tedaviye yansıması bilinmemektedir. Çalışmamız göstermiştir ki, immünohistokimyasal incelemede belli bir kesinti değerinin üzerine moleküler inceleme yapmak ulaşılabilirlik, maliyet ve efektivite açısından değerli olabilir. Meme tümörlerinin cERB-B2 skorlaması gibi, panTRK immünohistokimyasal incelemesinin standardize edilmesi ile tiroid karsinomları gibi *NTRK* füzyonunun sık görülmediği tümörlerde pratik ve uygulanabilir bir yaklaşım gerçekleştirilebilir. Bu bağlamda özellikle cerrahi tedavi ve RAİ iyot tedavisine direnç gösteren tiroid karsinomu olgularında veya diğer organların solid tümörlerinde tedaviye sağlayacağı fayda tartışılmazdır.

Çalışmamızdaki FISH ile pozitiflik saptanan 5 olguya ait klinik ve patolojik bulgular Tablo-43'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda *NTRK* füzyonu pozitif olgularımızın üçü *NTRK1* , ikisi *NTRK3* pozitifliği göstermektedir. Literatürde ise tiroid karsinomlarında *NTRK3* füzyonunun baskın olduğu çeşitli çalışmalarda görülmektedir (523,564,565). Tiroid karsinomlarında *NTRK* 2 füzyonu ise literatürde çok nadir görüldüğünden çalışmamıza alınmamıştır (566).

Çalışmamızda FISH ile pozitiflik saptanan 4 olgunun yaşları 17, 42, 28, 51 ve 33 olup; ortalama tanı yaşı 34.2'dir.

Literatürden elde edilen verilere göre *NTRK* füzyonu taşıyan tiroid kanserli hastaların ortalama tanı yaşı farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Pekova ve ark'nın çalışmasında, 59 olgunun ortalama tanı yaşı 32.8 ± 16.0 olarak

belirlenmiştir (13). Wu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, NTRK füzyonu taşıyan 128 PTK olgusunun %87.5'inde tanı yaşı 18 ile 55 yaş arasında bulunurken, %3'ü 18 yaş altındadır (565). Chu ve ark'nın çalışmasında ise, ortalama tanı yaşı 42 olup, bu olguların sadece biri 18 yaş altındadır (567). Lee ve ark'nın araştırmasında, tanı anındaki yaşların 20 ile 68 arasında değiştiği ve ortalama tanı yaşının 43.6 olduğu görülmüştür (564). Son olarak, Fazeli ve ark'nın çalışmasında ise, tanı yaşı ortalama 27.4 olup, bu olguların %44'ü pediatrik vakalardan oluşmaktadır (568). Pediatrik vakaların literatürde daha sık olduğuna dair bilgi olmakla birlikte, bu konuda fikir birliği oluşmamıştır (13).

Çalışmamızda tümör agresivitesini gösteren özellikler arasında FISH pozitif 5 olgunun 4'ünde (%80) lenfovasküler invazyon, 3'sinde (%60) lenf nodu metastazı ve ekstranodal yayılım izlenmişken; hiçbir olguda ekstratiroidal yayılım tespit edilmemiştir.

NTRK gen füzyonları olan kanserlerin ne kadar agresif olduğu konusunda literatürde bulunan çalışmalarda fikir birliği bulunmamaktadır. Chu ve ark, *NTRK* gen füzyonlarını agresif klinik davranış ve yüksek metastaz oranlarıyla ilişkilendirmiştir. Yayınladıkları bir çalışmada, 10 adet *NTRK* gen füzyonu pozitif PTK olgusunun tamamında lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı; %60'ında uzak metastaz saptamışlardır (569). Diğer çalışmalarında ise *NTRK* gen füzyonu pozitif 18 olgunun %61.1'inde ekstratiroidal yayılım ve %77.8'inde lenf nodu metastazı tespit etmişlerdir (569). Fazeli ve ark. PTK/PDTK olgularının %77'sinde uzak metastaz saptamıştır (568). Wu ve ark. ise çalışmasında kapsüler invazyonu değerlendirmiş ve olguların %78.13'ünde kapsül invazyonu gösterilmiştir; ayrıca olguların %53.91'inde lenf nodu metastazı mevcuttur (569). Bu sonuçlarla uyumsuz olarak, Pekova ve ark. çalışmasında olguların % 40.7'sinde ekstratiroidal yayılım, %23.5'inde intravasküler invazyon, %54.2'sinde lenf nodu metastazı ve %6.8'inde uzak metastaz tespit edilmiştir (13). Lee ve ark. kohortunda ise *NTRK* füzyonu pozitif hiçbir olguda ekstratiroidal yayılım bulunmamaktadır. Lenfatik invazyon olguların %8'inde gösterilmiştir ve lenf nodu metastazı %42 olguda izlenmiştir (564).

Bilgilerimize göre *NTRK* füzyonu pozitif saptanan olgularımızın izlem bulgularında bir olguda (%20) nüks tespit edilmişken, hiçbir olguda metastaz ve ölüm saptanmamıştır. Ancak pozitif olgu sayımız prognoz açısından yorum yapmak için

yetersizdir.

Literatürde *NTRK* gen füzyonu pozitif olan tiroid karsinomları hakkında kısıtlı yayınlar bulunmaktadır ve bu tümörler hakkında prognostik veri sağlayan yayın daha da azdır. Mevcut yayınlarda da *NTRK* füzyonunun prognoza etkisi açısından fikir birliği bulunmamaktadır. Chu ve ark. 11 olgudan oluşan vaka serilerinde, olguların yalnızca %18.2'sinde tam iyileşme sağlanırken, %81.8'inde ise rekürrens/hastalıklı sağkalım tespit etmiştir (458,567). Ancak Lee ve ark.'nın çalışmasında, NTRK pozitif 12 olgunun hiçbirinde nüks izlenmemiş, başlangıçta akciğer metastazı bulunan 1 olgu ise stabil seyretmiştir (564). Diğer bir çalışmada Seethala ve ark. 12 olgunun tamamının hastalıksız veya stabil olduğunu göstermiştir (391). Geniş ölçekli bir çalışma olan ve 59 *NTRK* füzyonu pozitif olguyu içeren Pekova ve ark.'nın çalışmasında nüks bildirilmezken, 1 PDTK olgusunda tedaviyi tolere edemediğinden ve 2 PTK olgusunda polimorbidite nedeniyle eksitus gerçekleşmiştir (13). Literatürdeki prognostik verilerdeki farklılık bazı çalışmalarda seçili popülasyonun (ileri evre ve veya/RAİ tedavisine direnç gösteren olgular) incelenmesine bağlı olabilir; ancak elde edilen veriler ışığında *NTRK* füzyonunun prognoza nasıl yansıdığı hakkında henüz bir netlik sağlanamamıştır.

Çalışmamızda histopatolojik incelemede *NTRK* füzyonu taşıyan 5 olgunun 1'inde foliküler patern baskınlığı, diğer 4'ünde papiller patern baskınlığı izlenmiştir. Ancak *NTRK* füzyonu taşıyan tiroid tümörlerinin genellikle foliküler gelişim paternine sahip olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (391,501). Lee ve ark. NTRK füzyonu pozitif 12 olgunun %58'inde %50'nin üzerinde foliküler gelişim paterni tespit etmişlerdir. Ek olarak bu çalışmada olguların %17'sinde %70 ve üstünde solid-trabeküler-insular gelişim paterni saptanmıştır (564). Chu ve ark çalışmasında olguların çoğunluğunda baskın foliküler patern ve aralarda dağılmış papillalar dikkati çekmiştir (567). Pekova ve ark. çalışmasında olguların %47.5'inde baskın foliküler patern, %30.5'inde foliküler ve papiller patern, %13.6'sında baskın papiller patern, %3.4'ünde uzun hücreli histoloji, %1.7 'sinde berrak hücreli histoloji saptamıştır (13). Çalışmalarda, özellikle baskın folliküler patern ve foliküler patern içinde dağılmış papiller yapılar *NTRK3*'te daha belirgindir (13,567). Ancak *NTRK* füzyonu ile morfolojik özelliklerin ilişkisi hala net değildir.

Çalışmamızda FISH pozitif 5 olgunun 2 tanesinde multifokalite mevcuttur.

NTRK füzyonu taşıyan olgularda multifokalite oranı Pekova ve ark. çalışmasında %44.1, Wu ve ark.çalışmasında %28.91'dir. Vaka sayısımız oldukça az olsa da Pekova ve ark.'nın çalışması ile uyumludur (13,565).

Çalışmamızda FISH ile pozitiflik saptanan 5 olgunun tümü kadın cinsiyettedir. Literatürdeki çalışmalarda da *NTRK* füzyonu bulunan olgularda kadın cinsiyet baskınlığı mevcuttur. Literatürdeki çalışmalarda K/E oranı 3-4/1 olarak gözlenmiştir. Pekova ve ark.'nın çalışmasında *NTRK* pozitif tiroid karsinomlarında kadın-erkek oranı 3.5:1 ve benzer şekilde Chu ve ark.'nın çalışmasında K/E oranı 3.8'dir (13,564,565,567). Başka bir çalışmada ise olguların %58'i kadın, %42'si erkeklerden oluşmakta olup; kadın ve erkek oranları daha yakındır (568).

Çalışmamızda *NTRK* füzyonu saptanan 5 olgunun 4'ü infiltratif sınırlı iken, 1 olgu enkapsüle sınırlıdır. Tümör sınırlarının değerlendirmesini inceleyen literatürde birkaç çalışma mevcuttur. Lee ve ark. çalışmasında *NTRK* füzyonu içeren PTK'lerde daha az oranda (%33) infiltratif sınır gözlenmiş, Chu ve ark. çalışmasında ise olgularda genellikle multinodüler sınır tespit edilmiştir. Seethala ve ark. çalışmasında da diğer iki çalışmayı destekler nitelikte füzyon pozitif tümörlerin %50'sinin multinodüler sınırlı; %50'sinin enkapsüle/iyi sınırlı olduğu görülmüştür (391,564,567).

Çalışmamızda pan-TRK immünohistokimyasal antikorunun HSCORE'larının da klinik ve histopatolojik parametrelere yansıması değerlendirilmiştir. Her ne kadar yalancı pozitiflikten ayırmak güç olsa da, NTRK proteini düzeyi ile korelasyon gösterebileceğinden HSCORE düzeyleri ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir; ancak predominant papiller patern haricinde istatiksel olarak bir farklılık saptanamamıştır. Ayrıca bu bulgu literatürle uyumsuz olup; *NTRK* ilişkili tümörlerin daha sık foliküler patern gösterdiğine ilişkin yayınlar mevcuttur.

Sonuç olarak tez çalışmamızda kliniğimizde bulunan tiroid tümörleri DSÖ'nün 2022 yılı sınıflandırmasında göre yeniden değerlendirilmiş ve yeniden değerlendirme sonrasında bazı olgularda tanı değişikliğine gidilmiştir. Tanı değişikliklerinin önemli kısmı mitoz artışı ve nekroz varlığı nedeniyle gerçekleşirken, kapsüllü foliküler lezyonların değerlendirilmesindeki farklılıklar da dikkati çekmiştir. Çalışmamız göstermiştir ki, tiroid tümörlerinin histopatolojik incelenmesinde mitoz artışı ve nekroza dikkat edilmelidir. Ayrıca patologların foliküler paternli lezyonların ayrımında DSÖ'nün belirlemiş olduğu net kriterleri göz önünde bulundurması

gerekmektedir.

Çalışmamızda ayrıca tiroid tümörlerinin karsinogenezinde yer alan ve hedefe yönelik tedavi geliştirilmiş olan *NTRK* füzyonunun tanı ve taraması açısından yöntem geliştirilmesi planlanmıştır. Ek olarak *NTRK* füzyonu ilişkili tümörlerin klinikopatolojik özellikleri ortaya konulmuştur. Elde ettiğimiz verilere göre immünohistokimyasal inceleme *NTRK* füzyonunu tespit etmede tek başına sensitivitesi düşük bir yöntemdir; ancak moleküler yöntemle korele edilen olgularımızda, immünohistokimya ile orta-yüksek boyanmalar saptanması ve sonuç olarak literatürde tiroid tümörlerinde beklenen füzyon frekansına ulaşılması nedeniyle immünohistokimyasal inceleme umut verici olmuştur. İmmünohistokimyasal incelemede belli bir kesinti değerinin üzerine moleküler inceleme yapmak ulaşılabilirlik, maliyet ve efektivite açısından değerli olabilir. PanTRK immünohistokimyasal incelemesinin standardize edilmesi ile tiroid karsinomları gibi *NTRK* füzyonunun sık görülmediği tümörlerde pratik ve uygulanabilir bir yaklaşım gerçekleştirilebilir. Bu bağlamda özellikle cerrahi tedavi ve RAİ iyot tedavisine direnç gösteren tiroid karsinomu olgularında veya diğer organların solid tümörlerinde tedaviye sağlayacağı fayda tartışılmazdır.

6. SONUÇLAR

Mevcut çalışmada yaşları 13 ile 85 arasında değişen 628 düşük riskli ve malign tiroid neoplazisi olgusu yeniden sınıflandırılmıştır. Olguların yaş ortalaması 45,6±14,0 (yıl) olup; 174'ü (%27,7) erkeklerden, 454'ü (%72,3) ise kadınlardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda bulunan olgu sayısı 628'dir; ancak 30 olguda 2 tümör tipinin eş zamanlı tespit edilmesi nedeniyle çalışmadaki tümör sayısı 658 olarak tespit edilmiştir. Yeniden değerlendirme sonrası sıklık sırasına göre olguların % 83,9'u (n=527) PTK, %6.7'si (n=42) NİFTP, %3'ü (n=19) MTK, %2.5'i FTK (n=16), %2.5'i İEFVPTK (n=16), %1.9'u (n=12) YDDTK, %1.6'sı (n=10) UMP, %0.1'i OTK (n=6), %0.8'i

PDTK (n=5) ve %0.8'i (n=5) ATK olarak sınıflandırılmıştır. Vaka serimizde HTT, mikst medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinom, histogenezi belirsiz tiroid tümörleri, tükrük bezi tipi tiroid karsinomları, tiroidin timik tümörleri ve embriyonel tiroid neoplazileri gruplarına dahil olgu gözlenmemiştir.

527 PTK olgusunun yaşları 13 ile 85 arasında değişmektedir. Olguların yaş ortalaması 44,6±13,9 (yıl) olup, 146'sı (%27,7) erkeklerden, 381'i (%72,3) ise kadınlardan oluşmaktadır. Olguların 270'inde (%51,2) tümör sağ lob, 215'inde (%40,8) sol lob, 40'ında isthmus (%7,6), 1'inde (%0,2) piramidal lob ve 1'inde (%0,2) tiroglossal kanal yerleşimlidir. PTK'lerin en sık gözlenen alt tipi konvansiyonel (n=344, %65.3) alt tip olup; ardından İFVPTK (n=74, %14) ve enkapsüle alt tip (n=60, %11.4) gelmektedir. En az izlenen alt tipler ise diffüz sklerozan (n=2, %0.4), kolumnar (n=2 %0.4) ve hobnail (n=1, %0.2) alt tipleridir. PTK olgusunda ortalama tümör boyutu 11 mm'dir. Olguların büyük kısmını (n=235, %44,6) tümör boyutu 1 cm ve altında olan tümörler oluşturmaktadır. 205 (%38,9) olguda multifokalite/bilateralite, 461 (%87,5) olguda infiltratif tümör sınırları, 304 (%57,8) olguda predominant papiller gelişim paterni, 86 (%16,3) olguda cerrahi sınır pozitifliği, 60 (%11.4) olguda mikroskopik veya "gross" ekstratiroidal yayılım, 191 (%36,2) olguda lenfovasküler invazyon, 40 (%7,6) olguda perinöral invazyon, 277 (%52,6) olguda lenfositik tiroidit birlikteliği ve 192 (%36,4) olguda psammom tipi kalsifikasyon tespit edilmiştir. Olguların önemli kısmı (n=235 %44,6) pT1a ve 222 (%42,1) pN0a evresindedir. Dosya bilgisine ulaşılabilen olgular içerisinde 378'inin (%99,5) uzak metastazı yokken, 2 olguda (%0,5) uzak metastaz belirlenmiştir. Benzer şekilde 330 olguda (%86,4) rekürrens görülmezken, 52 olguda (%13,6) rekürrens mevcuttur. Öte yandan 5 olgu (%0,9) eksitustur.

PTK olgularında lenfovasküler invazyon görülen olguların yaş ortalaması, kadınların oranı, predominant foliküler patern, İFVPTK ve enkapsüle tümör alt tiplerinin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p<0,05$) iken; erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, predominant papiller patern, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı ve psammom body görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Lenfovasküler invazyon görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer

özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

PTK olgularında PNİ görülen grupta, görülmeyen gruba göre maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı parametrelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). PNİ görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

PTK olgularında lenf nodu metastazı görülen grupa lenf nodu metastazı görülmeyen gruba göre yaş ortalaması, kadınların oranı, İFVPTK tümör alt tipinin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük ($p<0,001$) iken, erkeklerin oranı, konvansiyonel tümör tipi, maksimum tümör boyutu, infiltratif tümör sınırları, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi, ilgili odaktaki mitoz sayısı ve psammom body görülme sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında tümör paternlerinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,013$), söz konusu farka neden olan durum; lenf nodu metastazı görülen grupta predominant papiller patern görülme sıklığının daha fazla, predominant foliküler paternin görülme sıklığının ise daha az olmasıdır ($p=0,010$ ve $p=0,003$). Lenf nodu metastazı görülen ve görülmeyen gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

PTK olgularında rekürrens görülen grupta, rekürrens görülmeyen gruba göre erkeklerin oranı, maksimum tümör boyutu, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, ekstranodal yayılım, pT evresi, pN evresi ve ilgili odaktaki mitoz sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Gruplar arasında incelenen diğer özellikler yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

PTK grubu içerisinde dosya kaydına ulaşılabilen 380 olgudan sadece 2'sinde uzak metastaz saptanmış olup, denek sayısı yeterli olmadığı için uzak metastaz görülen ve görülmeyen grupları ayırt etmede olguların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin etkileri incelenememiştir. Benzer şekilde PTK grubu içerisinde sağkalım

açısından da 527 olgudan sadece 5'i eksitus olduğu için mortalite üzerinde olguların demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerinin etkileri incelenememiştir.

16 FTK olgusunda ortalama tanı yaşı 42,2±10,8 olup; 9 olgu (%56,3) kadın ve 7 olgu erkek (%43,8) cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 25 mm olarak belirlenmiştir. Tümör olguların 11'inde (%68,8) sağ lob, %4'ünde (%25) sol lob, 1'inde isthmus (%6.3) yerleşimlidir. 1 olguda (%6.3) multifokalite/bilateralite, 5 olguda (%31.2) lenfovasküler invazyon, 1 olguda (%6.3) perinöral invazyon ve 2 olguda (%12,5) lenfositik tiroidit gözlenirken; cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 5'i (%31,3) enkapsüle anjionvaziv, 11'i (%68,7) minimal invaziv alt tipte ve olguların 15'i (%93.7) predominant foliküler gelişim paterni, %6.7'si solid-trabeküler-insular gelişim paterni göstermektedir. Olguların 1'i (%6,3) pT1a, 5'i (%31,3) pT1b, 8'i (%50,0) pT2 ve 2'si (%12,5) pT3 evresindeyken; 2'si (%12,5) pNx, 6'sı (%37,5) pN0a ve 8'i (%50,0) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%8,3) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. Hiçbir FTK olgusunda eksitus tespit edilmemiştir.

16 İEFVPTK olgusunda ortalama tanı yaşı 50,4±11,7 olup; 13 olgu (%81,3) kadın ve 3 olgu erkek (%18,8) cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 21,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör olguların 9'unda (%56,3) sol lob, 6'sında (%37,5) sağ lob ve 1'inde isthmus (%6.3) yerleşimlidir. 3 olguda (%18,8) multifokalite/bilateralite, 4 olguda (%25) lenfovasküler invazyon, 1 olguda (%6,3) cerrahi sınır pozitifliği ve 8 olguda (%50) lenfositik tiroidit gözlenirken; perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 4'ü (%25) enkapsüle anjionvaziv, 12'si (%75) minimal invaziv alt tiptedir. Olguların 3'ü (%18,8) pT1a, 5'i (%31,3) pT1b, 8'i (%50,0) pT2 evresindeyken; 2'si (%12,5) pNx, 10'u (%62,5) pN0a ve 4'ü (%25) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%7,1) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. 1 olguda (%6,3) mortalite tespit edilmiştir.

6 OTK olgusunda ortalama tanı yaşı 51,0±4,4 olup; olguların tümü (n=6 %100) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 37,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör, olguların 3'ünde (%50) sol lob ve 3'ünde (%50) sağ lob

yerleşimlidir. 2 olguda (%33,3) multifokalite/bilateralite, 3 olguda (%50) lenfovasküler invazyon ve 2 olguda (%33.3) lenfositik tiroidit gözlenirken; perinöral invazyon, cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı gösteren hiçbir olgu mevcut değildir. Olguların 3'ü (%50) enkapsüle anjionvaziv, 3'ü (%50) minimal invaziv alt tiptedir. Olguların 2'ü (%33,3) pT1a, 2'si (%33,3) pT2, 2'si (%50,0) pT3a evresindeyken; 1'i (%16,7) pNx, 4'ü (%66,7) pN0a ve 1'i (%16,7) pN0b evresindedir. Dosya verilerine ulaşılabilen olgular arasından 1 olguda (%20) nüks saptanırken, hiçbir olguda metastaz gelişmemiştir. Takip süresince hiçbir olguda eksitus tespit edilmemiştir.

5 PDTK olgusunda ortalama tanı yaşı 59,4±10,7 olup; olguların 4'ü (%80,0) erkek cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 28,5 mm olarak belirlenmiştir. Tümör, olguların 3'ünde (%60) sol lob ve 2'sinde (%40) sağ lob yerleşimlidir. Olguların tümünde (n=5 %100) lenfovasküler invazyon ve 2 olguda (n=%40) ekstratiroidal yayılım saptanırken, perinöral invazyon, multifokalite ve cerrahi sınır pozitifliği gösteren olgu mevcut değildir. Lenf nodu eksize edilen olguların 1'inde (%33,3) lenf nodu metastazı ve ekstranodal yayılm saptanmıştır. Olguların 2'ü (%40) pT2, 1'i (%20) pT3a, 2'si (%40) pT4b evresindeyken; 2'si (%40) pNx, 2'si (%40) pN0a ve 1'i (%20) pN1b evresindedir. 3 olguda (%60) nüks ve uzak metastaz tespit edilmiş, 1 olguda (%20) eksitus saptanmıştır.1 olguda (%20) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

12 YDDTK olgusunda ortalama tanı yaşı 58,0±11,4 olup; olguların 9'u (%75) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 43 mm olarak belirlenmiştir. Tümör yerleşim yeri verisi bulunan 11 olgunun 6'sında (%54,5) sol lob ve 5'inde (%45,5) sağ lob yerleşimlidir. 4 olguda (%33,3) multifokalite, verisi bulunan 11 olgunun 5'inde (%45,5) cerrahi sınır pozitifliği, 4 olguda (%33,3) mikroskopik veya "gross" ekstratiroidal yayılım, 7 olguda (%58,3) nekroz, 9 olguda (%75) lenfovasküler invazyon, 3 olguda (%25) perinöral invazyon, lenf nodu eksize edilen olguların 3'ünde (%42,9) lenf nodu metastazı ve ekstranodal yayılım saptanmıştır. Olguların 1'i (%9,1) pT1a, 3'ü (%27,3) pT1b, 5'i (%45,5) pT3a, 2'si (%18,2) pT3b evresindeyken; 1'i (%9,1) pNx, 4'ü (%36,3) pN0a, 4'ü (%36,3) pN0b ve 3'ü (%27,3) pN1b evresindedir. Nüks bilgilerine ulaşılabilen olguların 2'sinde (%33,3) nüks saptanmıştır. Benzer şekilde metastaz verilerine ulaşılabilen olguların

1'inde (%20) uzak metastaz tespit edilmiştir. 1 olguda (%8,3) ise eksitus gözlenmiştir. 3 olguda (%25) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

Çalışmada 5 adet ATK olgusu bulunmaktadır. Mevcut olgular genellikle biyopsi örneklerinden oluştuğu için, ATK olgularından geniş istatiksel değerlendirme yapılamamıştır. 48-84 yaşları arasındaki 5 ATK olgusunda ortalama tanı yaşı 64,4±15,8'dir. 4 olgu (%80) kadın, 1 olgu (%20) erkek cinsiyettedir. Dosya kaydına ulaşılabilen 2 olgunun 2'sinde de uzak metastaz ve nüks saptanmıştır. 5 olgunun 3'ünde eksitus gelişmiştir.

19 MTK olgusunda ortalama tanı yaşı 58,1±12,8 olup; olguların 10'u (%52,6) kadın cinsiyettedir. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 15 mm olarak belirlenmiştir. Tümör 11 olguda (%57,9) sağ lob, 8 olguda (%42,1) sol lob yerleşimlidir. 4 olguda (%21,1) multifokalite/bilateralite, 6 olguda (%31,6) cerrahi sınır pozitifliği, 2 olguda (%10,5) peritiroidal yağ doku invazyonu, 1 olguda (%5,3) nekroz, 8 olguda (%42,1) lenfovasküler invazyon, 3 olguda (%15,8) perinöral invazyon, lenf nodu eksize edilen olguların 7'sinde (%41,2) lenf nodu metastazı ve 4'ünde (%23,5) ekstranodal yayılım saptanmıştır. Olguların 8'i (%42,1) pT1a, 8'i (%42,1) pT1b, 2'si (%10,5) pT2, 1'i (%5,3) pT3a evresindeyken; 10'u (%52,6) pN0a, 2'si (%10,5) pN0b, 1'i (%5,3) pN1a ve 6'sı (%31,6) pN1b evresindedir. Nüks bilgilerine ulaşılabilen olguların 2'sinde (%14,3) nüks saptanmıştır. Benzer şekilde metastaz verilerine ulaşılabilen olguların 3'ünde (%21,4) uzak metastaz tespit edilmiştir. 2 olguda (%10,5) ise eksitus gözlenmiştir. 5 olguda (%26,3) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

42 NİFTP olgusunda ortalama tanı yaşı 48,2±13,8'dir. 10 olgu (%23,8) erkek ve 32 olgu (%76,2) kadın cinsiyettedir. Tümör yerleşim yeri 27 olguda (%64,3) sağ lob, 14 olguda (%33,3) sol lob, 1 olguda (%2,4) isthmustur. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 10 mm iken; olguların %54,8'ini 1 cm ve altındaki tümörler oluşturmaktadır. 34 olguda (81,9) mitoz sayısı 0 iken, 8 olguda (%19) mitoz sayısı 1'dir. 31 olguda (73,8) nükleer skor 2 ve 11 olguda (%26,2) nükleer skor 3 olarak tespit edilmiştir. Hiçbir olguda lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, nüks, uzak metastaz ve eksitus gözlenmemiştir.17 olguda (%40,5) tümöre lenfositik tiroidit eşlik etmektedir.

Çalışmamızda NİFTP olgularında, nükleer skor ile tümör boyutunun ve mitoz

sayısının ilişkisi değerlendirildiğinde nükleer indeksi 2 olan grubun medyan tümör boyutu 7 mm (25.yüzdelik=4 mm, 75.yüzdelik=13 mm) iken, nükleer indeksi 3 olan grubun medyan tümör boyutu 25 mm (25.yüzdelik=12 mm, 75.yüzdelik=29 mm) olup; nükleer indeksi 2 olan olgulara göre 3 olan olguların medyan tümör boyutları istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (p<0,001). Nükleer indeksi 2 olan olguların 21'inde (%67,7) tümör boyutu ≤1 cm iken, 9'unda (%29,0) 1.01-2.00 cm arası, 1'inde (%3,2) ise 4 cm'den büyüktür. Nükleer indeksi 3 olan olguların ise 2'sinde (%18,2) tümör boyutu ≤1 cm, 2'sinde (%18,2) 1.01-2.00 cm arası, 6'sında (%54,5) 2.01-4.00 cm arası, 1'inde (%9,1) ise 4 cm'den büyüktür. Nükleer indeksi 2 olan olguların 27'sinde (%87,1) mitoz sayısı 0 iken, 4'ünde (%12,9) mitoz sayısı 1 olup; çekirdek indeksi 3 olan olguların ise 7'sinde (%63,6) mitoz sayısı 0 iken, 4'ünde (%36,4) mitoz sayısı 1 olup; çekirdek indeksi ile mitoz sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,174).

10 malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü olgusunda ortalama tanı yaşı 40,5±13,8'dir. 2 olgu (%20) erkek ve 8 olgu (%80) kadın cinsiyettedir. Tümör yerleşim yeri 4 olguda (%40) sağ lob, 5 olguda (%50) sol lob, 1 olguda (%10) isthmustur. Maksimum tümör boyutunun ortalaması 27,5 mm iken; olguların %70'ini 2,01-4,00 cm çapındaki tümörler oluşturmaktadır. Tümörde ortalama mitoz sayısı 1 olarak belirlenmiştir. Hiçbir olguda lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ekstratiroidal yayılım, nüks, uzak metastaz ve eksitus gözlenmemiştir.

Pan-TRK antikoru ile immünohistokimyasal inceleme yapılan 256 PTK olgusundan HSCORE düzeyi 100'ün üzerinde olan 42 olgu pozitif kabul edilmiştir. Pozitif kabul edilen 42 olgu arasından FISH inceleme yapılan 34 olgudan 33'ünde sağlıklı ve yeterli sinyal alınmıştır. 33 olgunun 5'inde (3 *NTRK1* füzyonu, 2 *NTRK3* füzyonu) FISH ile kesinti değerinin üzerinde (%15 ve üzeri) pozitiflik tespit edilmiştir. Çalışmaya göre panTRK antikorunun duyarlılığının düşük (sensitivite 0.152, %95 güven aralığında 0.069-0.342) olduğu görülmüştür. 5 FISH pozitif olgunun HSCORE'ları 150 ve 294 arasında tespit edilmiştir (orta ve güçlü pozitivite).

Sonuç olarak büyük bölümünü erişkin hastaların oluşturduğu 256 PTK olgusunun 5'ünde (%1.95) immünohistokimyasal inceleme ve FISH inceleme birlikte kullanılarak *NTRK* füzyonu saptanmıştır. Elde ettiğimiz değer literatürle uyumludur. İmmünohistokimyasal inceleme *NTRK* füzyonunu saptama açısından tek başına

sensitivitesi düşük bir yöntemdir; ancak skorlama/standardizasyon geliştirildiği takdirde ulaşılabilirlik ve maliyet açısından oldukça faydalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tek merkezli bir çalışma olması ve tiroid karsinomlarının doğası (önemli kısmının PTK olgularından oluşması) nedeniyle PTK harici diğer tümör gruplarında olgu sayısının az görünmesidir. Ayrıca nüks ve metastaz verilerinde dosya kaydına ulaşılabilen olgular değerlendirilmiş, dosya kaydına ulaşılmayan olgular olmuştur. Ek olarak nüks, metastaz ve mortalite değerlendirilmesinde bazı olgularda takip süreleri nispeten daha kısadır.

7. KAYNAKLAR

1. Lee K, Anastasopoulou C, Chandran C, Cassaro S. Thyroid Cancer. StatPearls [Internet]. 2022 Oct 6 [cited 2023 Apr 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459299/
2. Pstrag N, Ziemnicka K, Bluyssen H, Wesoły J. Thyroid cancers of follicular origin in a genomic light: In-depth overview of common and unique molecular marker candidates. Mol Cancer. 2018;17(1):1–17.
3. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer Progress and Priorities Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022;31(7):1284–97.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36

Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

5. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. Cureus [Internet]. 2019 Feb 24 [cited 2023 Apr 9];11(2). Available from: /pmc/articles/PMC6483114/
6. Lortet-tieulent J, Franceschi S, Maso LD, Vaccarella S. Thyroid Cancer " Epidemic " also Occurs in Low- and Middle-income countries. Int J Cancer. 2018;
7. Leclair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared with a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. JAMA Intern Med. 2021;181(10):1351–8.
8. Limaiem F, Rehman A, Anastasopoulou C, Mazzoni T. Papillary Thyroid Carcinoma. StatPearls [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Apr 9]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536943/
9. Lloyd R V, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization Classification of Tumours. 2016.
10. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Etiology of Thyroid Cancer (C73) in Central and South America. Int Agency Res Cancer [Internet]. 2016;7:1–9. Available from: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm,accessed[date].
11. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. 2011 [cited 2023 Apr 9]; Available from: www.modernpathology.org
12. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. Am Heal Drug Benefits [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 9];8(1):30. Available from: /pmc/articles/PMC4415174/
13. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. NTRK Fusion Genes in Thyroid Carcinomas : Clinicopathological Characteristics and Their Impacts on Prognosis. 2021;
14. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Fukushima M, Higashiyama T, Miya A. Overall Survival of Papillary Thyroid Carcinoma Patients: A Single-Institution Long-Term Follow-Up of 5897 Patients. World J Surg [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2023 Apr 12];42(3):615–22. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-018-4479-z
15. Nachalon Y, Stern-Shavit S, Bachar G, Shvero J, Limon D, Popovtzer A. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg. 2015;141(12):1128–32.
16. Alawadhi R, Matalkah A, Alzaabi S, Ahmed N, Alduaij A, Sabri A, et al. Epidemiology and Surgical Characteristics of Thyroid Cancer in United Arab Emirates: Review of 100 Consecutive Patients. J Diabetes Endocr Pract. 2020;03(02):79–83.
17. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet [Internet]. 2013;381(9871):1058–69. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60109-9

18. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: Genetic alterations and molecular biomarker investigations. Int J Med Sci. 2019;16(3):450–60.
19. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms [Internet]. Vol. 33, Endocrine Pathology. Springer US; 2022. 27–63 p. Available from: https://doi.org/10.1007/s12022-022-09707-3
20. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. Endocr Relat Cancer. 2023;30(2).
21. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. Endocrinol Metab. 2022;37(5):703–18.
22. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2022 May 25]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/
23. Balasubramanian T. Anatomy of thyroid gland Surgeon's perspective. Online J Otolaryngol. 2015;5(3.5):1–5.
24. McDougall IR. Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. London: Springer-Verlag London Limited; 2006. 21–55 p.
25. Mehel, Dursun Mehmet; Celebi M. Tiroid Bezi Anatomisi ve Fizyolojisi. In: Müderrisi, Togay; Muz, Sami Engin; Kesici, Gülin Gökçen; İslamoğlu Y, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Temel Yaklaşım ve Yönetim. Akademisyen Yayınevi; 2019.
26. William B. Stewart and Lawrence J. Rizzolo. Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007. p. 13–20.
27. Goodman HM. Thyroid Gland. Basic Med Endocrinol [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2023 Apr 8];43–59. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123739759000033
28. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz M, Moreno E, de León EL. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. Int J Otolaryngol Head & Neck Surg. 2018;07(04):160–88.
29. Binboga, Sinan; Gemici, Eyup; Binboga E. Thyroid Anatomy. In: Engin O, editor. Knowledges on Thyroid Cancer. 2019.
30. Khan Y. Histology , Thyroid Gland Histology , Thyroid Gland. 2020;(July).
31. Mescher AL. Junqueiras Basic Histology Text and Atlas 14th Edition. In: Junqueiras Basic Histology Text and Atlas 14th Edition. 15th Editi. McGraw-Hill Education; p. 429.
32. Grigorova M, Sherwin BB. Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: A correlational study.
33. Walls G V., Mihai R. Thyroid gland embryology, anatomy, and physiology. Endocr Surg Child. 2017;2(9):3–15.
34. Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid gland: Anatomy and physiology [Internet].

2nd ed. Encyclopedia of Endocrine Diseases. Elsevier Inc.; 2018. 382–390 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7

35. Holt EH, Lupsa B, Lee GS, Bassyouni H, Peery HE. Thyroid gland. Goodman's Basic Med Endocrinol [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 9];75–99. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128158449000038
36. Giannetta E, Guarnotta V, Altieri B, Sciammarella C, Guadagno E, Malandrino P, et al. Calcitonin in thyroid and extra-thyroid neuroendocrine neoplasms: The two-faced Janus. Eur J Endocrinol. 2020;183(6):R197–215.
37. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. Endocrine. 2023;80:470–6.
38. Mete O, Asa SL, Baloch ZW, Erickson L, Ezzat S, Rotstein L, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland. Coll Am Pathol. 2023;AJCC-UICC(December):1–37.
39. Sthapak E, Gajbe UL, Wanjari SP, Upadhyaya VD, Kumar B. Thyroid agenesis: A case report with review of literature. World J Endocr Surg. 2012;4:99–101.
40. Auckland AK. Heterotopic Thyroid. J Diagnostic Med Sonogr. 2004;20(2):120–3.
41. Thompson LD. Thyroglossal duct cyst. Ear, Nose Throat J. 2017;96(2):54–5.
42. Fridrihsone I, Strumfa I, Strumfs B, Vanags A, DainisBalodis, Jakovlevs A, et al. Thyroid Nodules in Diagnostic Pathology: From Classic Concepts to Innovations. Histopathol - An Updat [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2023 Apr 12]; Available from: https://www.intechopen.com/chapters/62764
43. Yoo MH, Kim HJ, Choi IH, Mok J, Park HK, Byun DW, et al. Differential Diagnosis of Thyroid Follicular Neoplasm from Nodular Hyperplasia by Shear Wave Elastography. 2019;25(June):10–9.
44. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, Luque De Leon E, Muñoz M. Management Approach to Thyroid Nodules. Int J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12];7:214–27. Available from: https://doi.org/10.4236/ijohns.2018.74023
45. Baloch ZW, Livolsi VA. Symposium Article FINE-NEEDLE ASPIRATION OF THYROID NODULES : Endocr Pract. 2004;10(3):234–41.
46. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. 2017;27(4):481–3.
47. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management. 2016;26(1):1–133.
48. Baloch ZW, Livolsi VA. 10 Thyroid Pathology. :109–45.
49. Norris JJ FF. Follicular Adenoma - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. StatPearls. 2022 [cited 2023 Apr 14]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559320/

50. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland. Oncologist [Internet]. 2011 May 1 [cited 2023 Apr 14];16(5):585. Available from: /pmc/articles/PMC3228182/
51. Baloch ZW, LiVolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. Am J Clin Pathol [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 14];117(1):143–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11789719/
52. Laksmi LI, Hilda S, Hilda S. Characteristics of follicular adenoma patients at H . Adam Malik General Hospital , Medan , during the 2017-2020 period. 2022;16(1):14–8.
53. de Melo GM, de Andrade Bezerra N, Nicolellis LP, Fontainha BC, de Souza e Souza RA. Thyroid lipoadenoma: A case report of a rare condition. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80(6):542–3.
54. Pusiol T, Zorzi MG, Morichetti D. Coexistence of atypical adenoma, adenoma with bizarre nuclei and follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid. Indian J Pathol Microbiol [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Apr 14];56(4):399. Available from: https://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2013;volume=56;issue=4;spage=399;epage=401;aulast=Pusiol
55. Hysek M, Jatta K, Stenman A, Darai-Ramqvist E, Zedenius J, Hoög A, et al. Signet ring cell variant of follicular thyroid carcinoma: Report of two cases with focus on morphological, expressional and genetic characteristics. Diagn Pathol. 2019;14(1):1–8.
56. Val-Bernal JF, Martino M. Clear cell change in follicular adenoma of the thyroid. A diagnostic challenge. Rom J Morphol Embryol. 2020;61(1):219–26.
57. Teaching HN, Hospital CS. Spindle Cell Metaplasia in Follicular Adenoma of the Thyroid Gland : Case Report and Review of the Literature. 2004;51(5):457–61.
58. Pazmino PS-, Hallo A, Lincango- E, Garcia C. Black thyroid : a benign finding. 2021;1–2.
59. Hicks DG, Livolsi VA, Neidich JA, Puck JM, Kant JA. Clonal Analysis of Solitary Follicular Nodules in the Thyroid. 1990;13(3):553–62.
60. Belge G, Roque L, Soares J, Bruckmann S, Thode B, Fonseca E, et al. Cytogenetic Investigations of 340 Thyroid Hyperplasias and Adenomas Revealing Correlations between Cytogenetic Findings and Histology. Cancer Genet Cytognet. 1998;4608(97).
61. Schröder S, Hüsselmann H, Böcker W. Idv A Case report Lipid-rich cell adenoma of the thyroid gland Report of a peculiar thyroid tumour *. Vichows Arch A Pathol Anat. (1984):105–8.
62. Suster S. Thyroid tumors with a follicular growth pattern: Problems in differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(7):984–8.
63. Suster S. Controversies Regarding the Interpretation of Follicular Tyroid Nodules. Arch Pathol Labaratory Med. 2019;143:1472–6.
64. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PHG, Ph D, Wong M, Streja L, et al. Follicular Thyroid Carcinoma : Histology and Prognosis. Am Cancer Soc. 2004;100(6):1107–326.
65. Hamza A, Khawar S, Alrajjal A, Salehi S. Annals of Diagnostic Pathology Processing the

entire capsule in thyroid follicular lesions improves diagnostic accuracy. Ann Diagn Pathol [Internet]. 2019;39:21–4. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.12.007

66. Mai KT, Landry DC, Thomas J, Burns BF, Commons AS, Yazdi HM, et al. Follicular adenoma with papillary architecture : a lesion mimicking papillary thyroid carcinoma. 2001;25–32.
67. Kim YJM, Hong, Hyun Sook MD, PhD*; Jeong SHM, Lee, Eun Hye MD P, Kwak, Jeong Ja MD P. Papillary Thyroid Carcinoma Arising Within a Follicular Adenoma. Ultrasound Quareterly. 2016;00(00):1–4.
68. Faisal S, Arwa A, Abba A, Abdulghaffar A, Mohammedamin A, Gadir A, et al. CASE REPORT A case of papillary hyperplasia of thyroid misdiagnosed as papillary thyroid carcinoma : Case report and review of literature. 2021;(September):1–4.
69. Pusztaszeri MP, Krane JF, Cibas ES, Daniels G, Faquin WC. FNAB of Benign Thyroid Nodules With Papillary Hyperplasia. Cancer Cytopathol. 2014;122(9):635–710.
70. Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12(May):1–11.
71. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. Cancers (Basel). 2021;13–26.
72. Bajaj A. Fuchsia and Roseate - Hürthle Cell Adenoma. Acta Sci Clin Case Reports. 2023;4(2):1–3.
73. Asa SL. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. J Clin Pathol. 2004;57(August 2003):225–32.
74. Mete O, Asa SL. Oncocytes, Oxyphils, Hürthle, and Askanazy Cells: Morphological and Molecular Features Of Oncocytic Thyroid Nodules. Endocr Pathol. 2010;16–24.
75. Hatefi Y. THE MITOCHONDRIAL ELECTRON TRANSPORT AND OXIDATIVEPHOSPHORYLATION SYSTEM. Annu Rev Biochem. 1985;54:1015–69.
76. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The Thyroid Hurthle (Oncocytic) Cell and Its Associated Pathologic Conditions A Surgical Pathology and Cytopathology Review. Arch Pathol Labaratory Med. 2008;132(8):1241–50.
77. Rossi ED, Faquin WC, Baloch Z, Fadda G, Thompson L, Larocca LM, et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): Update and Diagnostic Considerations — a Review. Endocrin Pathol. 2019;30:155–62.
78. Nikiforov YE, Seethala RR, Giovanni T, Baloch ZW, Fulvio B, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. Jama Oncol. 2016;15213(8):1023–9.
79. Kakudo K, El-naggar AK, Hodak SP, Khanafshar E, Nikiforov YE, Nos V, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in thyroid tumor classification. Pathol Int. 2018;1–7.
80. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear

features (NIFTP): a review for clinicians. Endocrin Relat cancer. 2019;26(May):259–66.
81. Bychkov A, Jung CK, Liu Z, Kakudo K. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features in Asian Practice : Perspectives for Surgical Pathology and Cytopathology. Endocrin Pathol. 2018;29:276–88.
82. Zajkowska K, Kopczyński J, Góźdź S, Kowalska A. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : a problematic entity. Endocrin Connect. 9(3):47–58.
83. Thompson L. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma : A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. Mod Pathol [Internet]. 2016;29(7):698–707. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.65
84. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Kim TH, Lim Y, Choi1 JS. Role of Ultrasound in Predicting Tumor Invasiveness in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Tyroid Radiol Nucl Med. 2017;27(9):1177–84.
85. Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F. Cytological diagnoses associated with non - invasive follicular thyroid neoplasms with papillary - like nuclear features , (NIFTP) according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : a systematic review and meta - analysis . Tyroid. 2018;29(2):222–8.
86. Nikiforov YE. ROLE OF MOLECULAR MARKERS IN THYROID NODULE MANAGEMENT : THEN AND NOW. Endocr Pract. 2017;23(8):979–89.
87. Macerola E, Proietti A, Basolo F. Noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a new entity. Gland sugery. 2020;9(3):47–53.
88. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, Khanafshar E, Mete O, Sadow PM, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : a review for pathologists. Mod Pathol [Internet]. 2018;31(1):39–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.130
89. Reinke RH, Larsen SR, Mathiesen JS, Godballe C, Londero SC. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features is Rare : A Population Based Study of Incidence. Head Neck Pathol [Internet]. 2019;0(0):144–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01032-2
90. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd R V, Seethala RR, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. Jama Oncol. 2018;5–6.
91. Cho U, Mete O, Kim M, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma : the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive. Mod Pathol [Internet]. 2017;30(6):810–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2017.9
92. Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C, Butori C, Loubatier C, Ilie M, et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential : frequency and diagnostic reproducibility. Virchows Arch.

2009;455:21–33.
93. Liu Z, Zhou G, Nakamura M, Koike E, Li Y, Ozaki T, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical, and molecular appraisal. Cancer Sci. 2010;(16).
94. Rosai J. Handling of Thyroid Follicular Patterned Lesions. Endocrin Pathol. 2005;16(4):279–84.
95. Williams ED. Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. 2000;1–4.
96. Nishigami K, Liu Z, Taniguchi E, Koike E, Ozaki T, Mori I, et al. Cytological features of well-differentiated tumors of uncertain malignant potential : Indeterminate cytology and WDT-UMP. Endocrin J. 2012;59(6):483–7.
97. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-nejjari Z, Catana R, Borson-Chazot F, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: Morphologic and imunohistochemical analysis of 29 cases. Sci direct. 2015;211(4):320–5.
98. Papotti M, Rodriguez J, Pompa R De, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. Mod Pathol [Internet]. 2005;18(4):541–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3800321
99. Fontaine J, Mirebeau PD, Franc B, Triau S, Rodien P, Houlgatte R, et al. Microarray analysis refines classification of non-medullary thyroid tumours of uncertain malignancy. Nature. 2008;27:2228–36.
100. Arora N, Scognamiglio T, Lubitz CC, Moo TA, Kato MA, Zhu B, et al. Identification of Borderline Thyroid Tumors by Gene Expression Array Analysis. Cancer. 2009;115:5421–31.
101. Carney JA, John R, Goellner JR. Hyalinizing Trabecular Adenoma of the Tyroid Gland. Am Jounal Surg Pathol. 1987;11(8):583–91.
102. Ergün S, Akıncı O, Öztürk T, Karataş A. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. Turk J Surg. 2018;34:149–51.
103. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd R V, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing Trabecular Tumors of the Thyroid Gland are Almost all Benign. Am Jounal Surg Pathol. 2008;32(12):1877–89.
104. Gowrishankar S, Pai SA, Carney JA. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. Histopathology. 2008;52(4):529–31.
105. Thompson LDR. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Ear, Nose Throat J. 2011;90(9):416–7.
106. Podany P, Gilani SM. Hyalinizing trabecular tumor: Cytologic, histologic and molecular features and diagnostic considerations. Ann Diagn Pathol [Internet]. 2021;54(July):151803. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151803
107. Aquila MD, Gravina C, Cocomazzi A, Capodimonti S, Musarra T, Sfregola S, et al. A Large Series of Hyalinizing Trabecular Tumors : Cytomorphology and Ancillary Techniques on Fine Needle Aspiration. Cancer Cytopathol. 2019;127(6):341–413.

108. Diana E, Mauro R, William P, Luigi F, Larocca M, Pantanowitz L. The Diagnosis of Hyalinizing Trabecular Tumor : A Difficult and Controversial Thyroid Entity. Head Neck Pathol [Internet]. 2020;14(3):778–84. Available from: https://doi.org/10.1007/s12105-019-01083-5
109. Kim T, Oh YL, Kim KM, Shin JH. Diagnostic dilemmas of hyalinizing trabecular tumours on fine needle aspiration cytology : a study of seven cases with BRAF mutation analysis. 2011;407–13.
110. Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F, Bussolati G. Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid. Histopathology. 1997;31(6):525–33.
111. Sheu S, Vogel E, Worm K, Grabellus F, Schwertheim S, Schmid KW. Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid — differential expression of distinct miRNAs compared with papillary thyroid carcinoma. Histopathology. 2010;56:632–40.
112. Nikiforova MN, Nikitski A V, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, et al. GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. Tyroid. 2019;29(2):1–40.
113. Lee SM, Policarpio-Nicolas MLC. Thyroid paraganglioma. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(8):1062–7.
114. Thompson LDR. Thyroid gland follicular carcinoma. Ear, Nose Throat J. 2015;94(3):100–2.
115. Parameswaran R, Shulin Hu J, Min En N, Tan WB, Yuan NK. Patterns of metastasis in follicular thyroid carcinoma and the difference between early and delayed presentation. Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(2):151–4.
116. Rı´os A, Rodrı´guez JM, Parrilla P. Treatment of Thyroid Follicular Carcinoma. CIRUGI´A ESPAN˜ OLA. 2015;93(10):611–8.
117. Veiga LHS, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. Thyroid. 2013;23(6):748–57.
118. Dong W, Zhang H, Zhang P, Li X, He L, Wang Z, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. Med Sci Monit. 2013;19(1):49–53.
119. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. Mod Pathol. 2011;24(12):1545–52.
120. Cong H, Li T, Chen G, Liang Z, Liang J, Lin Y. Missed initial diagnosis of malignant struma ovarii containing follicular thyroid carcinoma: Metastatic pulmonary recurrence 17 yr after ovariectomy. Int J Gynecol Pathol. 2015;34(5):445–9.
121. Li W, Song Q, Lan Y, Li J, Zhang Y, Yan L, et al. The value of sonography in distinguishing follicular thyroid carcinoma from adenoma. Cancer Manag Res. 2021;13:3991–4002.
122. Sobrinho-Simoes M, Eloy C, Magalha˜es J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. Mod Pathol. 2011;24:10–8.

123. Crea C De, Raffaelli M, Sessa L, Ronti S, Fadda G, Bellantone C, et al. Actual Incidence and Clinical Behaviour of Follicular Thyroid Carcinoma : An Institutional Experience. Hindawi Publ Corp Sci World J. 2014;2014:1–7.
124. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, Yabuta T, Kihara M. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma : Extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. Endocr J. 2013;60(5):637–42.
125. Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell – derived thyroid carcinomas : a clinicopathologic study of. Hum Pathol [Internet]. 2015;46(12):1789–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.08.015
126. Esapa CT, Johnson SJ, Kendall-taylor P, Lennard TWJ, Harris PE. Prevalence of Ras mutations in thyroid neoplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;50(4):529–35.
127. James A. Fagin, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. New Engl J o f Med. 2016;371(11):1054–67.
128. Raman P, Koenig RJ. PAX8-PPAR γ fusion protein in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(10):616–23.
129. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Human Cancer Biology Genetic Alterations and Their Relationship in the Phosphatidylinositol 3-Kinase / Akt Pathway inThyroid Cancer. Hum Cancer Biol. 2007;13(4):1161–71.
130. Wang Y, Hou P, Yu H, Wang W, Ji M, Zhao S, et al. High Prevalence and Mutual Exclusivity of Genetic Alterations in the Phosphatidylinositol-3-Kinase / Akt Pathway in Thyroid Tumors. 2019;92(October 2015):2387–90.
131. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. 2016;23(3):143–55.
132. Bebb DG, Banerji S, Blais N, Desmeules P, Gill S, Grin A, et al. Canadian consensus for biomarker testing and treatment of trk fusion cancer in adults. Curr Oncol. 2021;28(1):523–48.
133. Sayar I, Peker K, Gelincik I, Demirtas L, Isik A. Clear cell variant of follicular thyroid carcinoma with normal thyroid-stimulating hormone value : a case report. J Med Case Rep. 2014;8(160):2–4.
134. Kushihashi Y, Ikeda K, Egawa S, Saito Y, Kurasaa Y, Moria T, et al. Case Report of a Clear-Cell Variant of Follicular Thyroid Carcinoma. Int J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;9:68–77.
135. Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. Clear cell change in primary thyroid tumors.pdf. Am J Surg Pathol. 1985;9(10):705–22.
136. Romero-rojas AE, Diaz-perez JA, Mastrodimos M, Chinchilla SI. Follicular Thyroid Carcinoma with Signet Ring Cell Morphology : Fine-Needle Aspiration Cytology ,. Endocrin Pathol. 2013;24:239–45.
137. Cameselle-teijeiro J, Pardal F, Eloy C, Ruiz-Ponte C, Celestino R, Castro P, et al. Follicular thyroid carcinoma with an unusual glomeruloid pattern of growth ☆. Hum Pathol.

2008;39:1540–7.

138. Giusiano-courcambeck S, Secq V, Denizot A, Micco C De, Garcia1 S. Pure Spindle Cell Follicular Carcinoma of the Thyroid. Tyroid. 2008;18(9):1023–6.
139. Mehrzad R, Nishino M, Nucera C, Dias-santagata D, Hennessey J V., Hasselgren P-O. Invasive follicular variant of papillary thyroid cancer harboring the NRAS mutation Q61K and presenting with bone metastasis — A case report. Int J Surg Case Rep [Internet]. 2017;38:180–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.06.067
140. Thompson L. Update on follicular variant of papillary thyroid carcinoma with an emphasis on new terminology : noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary- like nuclear features. Diagnostic Histopathol [Internet]. 2016; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.009
141. Fu G, Polyakova O, Macmillan C, Ralhan R, Wal PG. Programmed Death - Ligand 1 Expression Distinguishes Invasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma from Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features. EBioMedicine. 2017;18:50–5.
142. Neill CJO, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2011;37(2):181–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2010.11.005
143. Lloyd R V, Erickson LA, Casey MB, Lam KY, Lohse CM, Asa SL, et al. Observer Variation in the Diagnosis of Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(10):1336–40.
144. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JKC, Delellis RA, Heffess CS, Livolsi VA, et al. Interobserver and Intraobserver Variation Among Experts in the Diagnosis of Thyroid Follicular Lesions With Borderline Nuclear Features of Papillary Carcinoma. Am J Clin Pathol. 2008;130(5):736–44.
145. Johnson DN, Furtado L V., Long BC, Zhen CJ, Wurst M, Mujacic I, et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasms With PapillaryLike Nuclear Features (NIFTPs) Are Genetically and Biologically Similar to Adenomatous Nodules and Distinct From Papillary Thyroid Carcinomas With Extensive Follicular Growth. Coll Am Pathol. 2018;142(7):838–50.
146. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. Diagnostic value of differential expression of CK19, galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. Endocr Pathol. 2006;17(3):225–34.
147. Barut F, Kandemir NO, Bektas S, Bahadir B, Keser S, Ozdamar SO. Universal markers of thyroid malignancies: Galectin-3, HBME-1, and Cytokeratin-19. Endocr Pathol. 2010;21(2):80–9.
148. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and

differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167–214.
149. Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: An update. Mod Pathol. 2011;24:S1–9.
150. Hunt JL. Radiation Induced Thyroid Diseases. Pathol Case Rev. 2009;14(6):224–30.
151. Cooper DGW, Howard ER, Miilar RA, Adams AK. Neoplasms in persons treated with X-rays in infancy for thymic enlargement. J Pediatr Surgery,. 1967;2(4):381–2.
152. Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, Eguchi H, Kusunoki Y. Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors : Current progress in molecular epidemiology studies. Mutat Res. 2008;659:109–17.
153. Takahashi T, Schoemaker MJ, Trott KR, Simon SL, Fujimori K, Nakashima N, et al. The Relationship of Thyroid Cancer with Radiation Exposure from Nuclear Weapon Testing in the Marshall Islands. J Epidemiol. 2003;13(2):99–107.
154. Shah JP. Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Histology, and Diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2017;13(4):3–6.
155. Nelson BL, Thompson LDR. Papillary thyroid carcinoma. ENT-Ear, Nose Throat J ·. 2004;83(10):675–6.
156. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules : Predictive Value of Ultrasound and Color-Doppler Features. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(5):1941–6.
157. Bomeli SR, Lebeau SO, Ferris RL. Evaluation of a Thyroid Nodule. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43(2):229–38.
158. Lin J. Thyroid Cancer in Thyroid Nodules Diagnosed Using Ultrasonography and Fine Needle Aspiration Cytology. J Med Ultrasound [Internet]. 2010;18(3):91–104. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0929-6441(10)60014-8
159. Pusztaszeri M, Auger M. Update on the Cytologic Features of Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Diagn Cytopathol. 2017;45(8):714–30.
160. Gömeç M, Gedikli MA, Ertürk SA, Hasbek Z. Is the Multifocality Rate in Thyroid Cancer Patients Increasing Over the Years. East J Med. 2023;28(2):314–9.
161. Prabhu SC, Umashankar T. Scoring system for papillary thyroid carcinoma - a histopathological study. 2018;4(8):610–6.
162. Stenman S, Linder N, Lundin M, Haglund C, Arola J, Lundin J. A deep learning-based algorithm for tall cell detection in papillary thyroid carcinoma. PLoS One [Internet]. 2022;17(8):1–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272696
163. Proietti A, Signorini F, Giannini R, Poma AM, Macerola E, Torregrossa L, et al. Outcomes of the Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in Patients with Different Ages: A 17-Year Mono-Institutional Experience. Cancers (Basel). 2023;15(7):1–10.
164. Ganly I, Ibrahimpasic T, Rivera M, Nixon I, Palmer F, Patel SG, et al. Prognostic Implications of Papillary Thyroid Carcinoma with Tall-Cell Features. Tyroid. 2014;24(4):662–70.
165. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant. Tyroid. 2008;18(11):1179–81.

166. Feng J, Shen F, Cai W, Gan X, Deng X, Xu B. Survival of aggressive variants of papillary thyroid carcinoma in patients under 55 years old: a SEER population-based retrospective analysis. Endocrine. 2018;61(3):499–505.
167. Lang BHH, Wong CKH. Validation and Comparison of Nomograms in Predicting Disease-Specific Survival for Papillary Thyroid Carcinoma. World J Surg. 2015;39(8):1951–8.
168. Lang LbHH, Wong CKH, Yu HW, Lee KE. Postoperative nomogram for predicting disease-specific death and recurrence in papillary thyroid carcinoma. Head Neck. 2015;38(S1):1256–63.
169. Morris LGT, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I, Al MET. Tall-Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma : A Matched-Pair Analysis of Survival. Tyroid. 2010;20(2):153–8.
170. Xia F, Jiang B, Chen Y, Du X, Peng Y, Wang W, et al. Prediction of novel target genes and pathways involved in tall cell variant papillary thyroid carcinoma. Med (United States). 2018;97(51).
171. Wang X, Cheng W, Liu C, Li J. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Current evidence on clinicopathologic features and molecular biology. Oncotarget. 2016;7(26):40792–9.
172. Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H, Capper D, Moch H, Komminoth P, et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: New diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. Endocr Relat Cancer. 2015;22(3):419–29.
173. Chen JH, Faquin WC, Lloyd R V., Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol. 2011;24(5):739–49.
174. Jung CK. Papillary thyroid carcinoma variants with tall columnar cells. J Pathol Transl Med. 2020;54:123.
175. Wenig BM, Thompson LDR, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: A clinicopathologic study of 16 cases. Cancer. 1998;82(4):740–53.
176. Bongiovanni M, Mermod M, Canberk S, Saglietti C, Sykiotis GP, Pusztaszeri M, et al. Columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma: Cytomorphological characteristics of 11 cases with histological correlation and literature review. Cancer Cytopathol. 2017;125(6):389–97.
177. R A, R M, L C, J B, F C, D C, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Hobnail Variant : A Report of Two Cases and Literature Review. Am J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;3(2):1–5.
178. Spyroglou A, Kostopoulos G, Tseleni S, Toulis K, Bramis K, Mastorakos G, et al. Hobnail Papillary Thyroid Carcinoma, A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14:1–13.
179. Bychkov A, Jung CK. Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. In 2019.
180. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-santagata D, Faquin WC, et al.

Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma : An Institutional Case Series and Molecular Profile. Tyroid. 2014;24(6):958–65.

181. Teng L, Deng W, Lu J, Zhang J, Ren X, Duan H, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma : molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma , poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma. Oncotargetget. 2017;8(13):22023–33.
182. Cavaco D, Martins AF, Cabrera R, Vilar H, Leite V. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma : outcomes of 33 cases. Eur Thyroid J. 2022;11(1).
183. Thompson LDR, Wieneke JA, Heffess CS. Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma : A Clinicopathologic and Immunophenotypic Analysis of 22 Cases. Endocr Pathol. 2005;16(4):1–18.
184. AL-Qahtani KH, Asiri M Al, Tunio MA, Aljohani NJ, Bayoumi Y, AlShakwer W. Diffuse Sclerosing Variant Papillary Thyroid Carcinoma: Clinicopathological and Treatment Outcome Analysis of 44 Cases. Kuvait Med J. 2015;47(3):225–30.
185. King A, Lam Y, Lo CY, Edin F. Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Carcinoma of the Thyroid : A 35-Year Comparative Study at a Single Institution Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Carcinoma of the Thyroid : A 35-Year Comparative Study at a Single Institution. Ann Surg Oncol. 2006;13(2):1–6.
186. Sunny AM, Sankar S. Multifocal Diffuse Sclerosing Papillary Thyroid Carcinoma : A Rare Variant with Diagnostic Challenges. Saudi J Pathol Microbiol,. 2022;7(1):20–3.
187. Kim HS, Han B-K, Shin JH, Ko EY, Sung CO, Oh YL, et al. Papillary Thyroid Carcinoma of a Diffuse Sclerosing Variant : Ultrasonographic Monitoring from a Normal Thyroid Gland to Mass Formation. Korean J Radiol. 2010;11(5):579–82.
188. Pasqualino Malandrino, Russo M, Regalbuto C, Pellegriti G, Moleti M, Caff A, et al. The Outcome Of The Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Cancer: A Meta– Analysis. Pasqualino. Thyroid. 2016;26(0):1285–1292.
189. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2017;176(4):433–41.
190. Ohashi R. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: An under-recognized entity. Endocr J. 2020;67(3):241–8.
191. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd R V. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: Incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. Am J Surg Pathol. 2001;25(12):1478–84.
192. Ohashi R. Solid/Trabecular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. In: Thyroid FNA Cytology. 2019. p. 249–53.
193. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. Adv Ther. 2020;37(7):3112–28.

194. Vural Ç, Kiraz U, Turan G, Özkara SK, Sözen M, Çetinarslan B. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: An analysis of 28 cases with current literature. Ann Diagn Pathol. 2021;52.
195. Segal K, Har-el G, Avidor I, Shvero J, Lubin E, Sıdı J. Clear cell carcinoma of the thyroid. Head Neck Surg. 1986;313–9.
196. Dizbay Sak S. Variants of papillary thyroid carcinoma: Multiple faces of a familiar tumor. Turk Patoloji Derg. 2015;31:34–47.
197. SCHRÖDER S, BÖCKER W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. Histopathology. 1986;10(1):75–89.
198. Shimizu K, Nagahama M, Kitamura Y, Chin K, Kitagawa W, Shibuya T, et al. Clinicopathological study of clear-cell tumors of the thyroid: An evaluation of 22 cases. Surg Today. 1995;25(12):1015–22.
199. Mishra A, Jayalakshmi V, Chaturvedi UP, Chikhale NP, Patel RD, Cherian S. Oncocytic Variant of Papillary Thyroid Carcinoma and Associated Lymphocytic Thyroiditis: A Case Report with Review of Literature. Int J Head Neck Surg. 2013;4(2):89–91.
200. Lukovic J, Petrovic I, Liu Z, Armstrong SM, Brierley JD, Tsang R, et al. Oncocytic Papillary Thyroid Carcinoma and Oncocytic Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Uptake, and Response to Radioactive Iodine Therapy, and Outcome. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12(December):1–11.
201. Carr AA, Yen TWF, Ortiz DI, Hunt BC, Fareau G, Massey BL, et al. Patients with oncocytic variant papillary thyroid carcinoma have a similar prognosis to matched classical papillary thyroid carcinoma controls. Thyroid. 2018;28(11):1462–7.
202. Leong KW, Suhaimi SNA, Tan GC, Wong YP. Papillary Thyroid Carcinoma with Spindle Cell Metaplasia: A Rare Encounter. Diagnostics. 2022;12(4):1–8.
203. Woenckhaus C, Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Abdulkader I, Reyes-Santías R, Sobrinho-Simões M. Spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma [8]. Histopathology. 2004;45(4):424–7.
204. Ma X, Xia C, Liu H, Zhu W. Primary thyroid spindle cell tumors: Spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma? Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(10):13528–31.
205. Villalba Ferrer F, García Coret MJ, Ríos Agudo A, Alcalá García del Río G, Villalba Segarra A. Warthin-like, a rare variant of papillary thyroid cancer. Cir Esp. 2020;98(10):637–8.
206. Shilpa G, Yashaswini R, Prasad CBR, Kumar Km. Warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma: A diagnosis not to be missed. Clin Cancer Investig J. 2015;0(0):0.
207. Yeo MK, Bae JS, Lee S, Kim MH, Lim DJ, Lee YS, et al. The warthin-like variant of papillary thyroid carcinoma: A comparison with classic type in the patients with coexisting hashimoto's thyroiditis. Int J Endocrinol. 2015;2015.
208. Toniato A, Brusoni M, Mirabella M, Pomba L, Mourmouras V, Scapinello A, et al. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis-like stroma: A case report and review of the literature. BMC Endocr Disord [Internet]. 2023;23(80). Available from: https://doi.org/10.1186/s12902-

023-01337-y

209. Parkhi M, Chatterjee D, Bardia A, Kanaval AJ, Sood A, Saikia UN, et al. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma: A rare variant. Autops Case Reports. 2021;11.

210. Zhou L, Shi L, Jiang Z, Xie L. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma and β-catenin gene mutations: report of a recurrent case. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2018;11(5):2879–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31938411%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6958303

211. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2011;7(10):569–80. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2011.142

212. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer [Internet]. 2013;13(3):184–99. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrc3431

213. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. Cell. 2014;159(3):676–90.

214. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, et al. Correlation Between Genetic Alterations and Microscopic Features , Clinical Manifestations , and Prognostic Characteristics of Thyroid Papillary Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2006;30(2):216–22.

215. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma. J Natl Cancer Institute,. 2003;95(8):625–7.

216. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, et al. BRAF mutations and RET / PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. Oncogene. 2003;22(29):4578–80.

217. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. J Clin Oncol. 2014;32(25):2718–26.

218. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1130–6.

219. Liu T, Wang N, Cao J, Sofiadis A, Dinets A, Zedenius J, et al. The age-and shorter telomere-dependent tert promoter mutation in follicular thyroid cell-derived carcinomas. Oncogene. 2013;1–7.

220. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimpasic T, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: Higher prevalence in advanced ORMS of the disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013;

221. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. Endocr Relat Cancer. 2013;20(4):603–10.

222. Tanaka A, Matsuse M, Saenko V, Nakao T, Yamanouchi K, Sakimura C, et al. TERT mRNA

Expression as a Novel Prognostic Marker in Papillary Thyroid Carcinomas. Thyroid. 2019;29(8):1105–14.

223. Paulsson JO, Mu N, Shabo I, Wang N, Zedenius J, Larsson C, et al. TERT aberrancies: A screening tool for malignancy in follicular thyroid tumours. Endocr Relat Cancer. 2018;25(7):723–33.
224. Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret / PTC Mutations Are Common in Sporadic Papillary Thyroid Carcinoma of Children and Young Adults. J Clin Endocrinolgy Metab. 2000;85(3):1170–5.
225. Ricarte-Filho J, Li S, Garcia-Rendueles M, Montero-Conde C, Voza F, Knauf J, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Invest. 2013;123(11):4935–44.
226. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, Mukai M, Takahashi K, Taga M, et al. RET / PTC Rearrangements Preferentially Occurred in Papillary Thyroid Cancer among Atomic Bomb Survivors Exposed to High Radiation Dose. Cancer Res. 2008;68(17):7176–82.
227. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational Profile of Advanced Primary and Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancers Reveals Distinct Pathogenetic Roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. Cancer Res. 2009;69(11):4885–93.
228. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. J Clin Endocrinolgy Metab. 2013;98(11):1852–60.
229. Kjellman P, Lagercrantz S, Höög A, Wallin G, Larsson C, Zedenius J. Gain of 1q and Loss of 9q21 . 3-q32 Are Associated With a Less Favorable Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma. Genes, Chromosom Cancer. 2001;32(1):43–9.
230. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, et al. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma : distinct BRAF , RAS , and RET / PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. Oncogene. 2005;24:6646–56.
231. Astrom K, Cohen JE, Aston CE, Baysal BE. Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1 : evidence for an oxygen-sensing defect. Hum Genet. 2003;113(3):228–37.
232. Wreesmann VB, Sieczka EM, Socci ND, Hezel M, Belbin TJ, Childs G, et al. Genome-Wide Profiling of Papillary Thyroid Cancer Identifies MUC1 as an Independent Prognostic Marker. Cancer Res. 2004;64(11):3780–9.
233. Yip L, Kelly L, Shuai Y, Armstrong MJ, Nikiforov YE, Carty SE, et al. MicroRNA Signature Distinguishes the Degree of Aggressiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2011;18:2035–41.
234. Leslie JD, Kaplan EL, Mccormick M, Straus FH. Natural History, Treatment, and Course of Papillary Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):414–24.

235. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Prognostic Significance of Extrathyroid Extension of Papillary Thyroid Carcinoma: Massive but Not Minimal Extension Affects the Relapse-free Survival. World J Surg. 2006;30(5):780–6.
236. Rivera M, Ricarte-Filho J, Tuttle RM, Ganly I, Shaha A, Knauf J, et al. Molecular, Morphologic, and Outcome Analysis of Thyroid Carcinomas According to Degree of Extrathyroid Extension. Tyroid. 2010;20(10):1085–93.
237. Bullock M, Ren Y, Neill CO, Gill A, Aniss A, Sywak M, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of recurrence and death due to papillary thyroid carcinomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;85(2):283–90.
238. Melo M, Gaspar A, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT Promoter Mutations Are a Major Indicator of Poor Outcome in Differentiated Thyroid Carcinomas. J Clin Endocrinolgy Metab. 2014;99(5):754–65.
239. Teo KW, Yuan NK, Tan WB, Parameswaran R. Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer. Ann R Coll Surg Engl. 2017;99:479–84.
240. Coca-Pelaz A. Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland : Systematic Review and Meta-analysis. 2021;38(10):5144–64.
241. Syed A, Vanka SA, Escudero I, Ismail R, Krayem H. Oncocytic Cell Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and an Overview of the Diagnosis, Treatment Modalities, and Prognosis. Cureus. 2022;14(10):1–9.
242. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, Rivera M, Thomas C, Kachergus JM, et al. Clinical and molecular features of hürthle cell carcinoma of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(1):55–62.
243. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. Surgery. 2005;138(6):1152–8.
244. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: A single center experience. BMC Cancer. 2017;17(371):1–11.
245. Santana NO, Freitas RMC, Marcos VN, Chammas MC, Camargo RYA, Schmerling CK, et al. Diagnostic performance of thyroid ultrasound in Hürthle cell carcinomas. Arch Endocrinol Metab. 2019;63(3):300–5.
246. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: A population-level analysis of 3311 patients. Cancer. 2013;119(3):504–11.
247. Maizlin Z V., Wiseman SM, Vora P, Kirby JM, BAO ACMDF, Brown JA, et al. Hürthle Cell Neoplasms of the Thyroid Sonographic Appearance and Histologic Characteristics. Am Inst Ultrasound Med. 2008;27:751–7.
248. Renshaw AA. Hürthle cell carcinoma is a better gold standard than hürthle cell neoplasm for fine-needle aspiration of the thyroid: Defining more consistent and specific cytologic criteria. Am Cancer Soc. 2002;96:261–6.

249. Máximo V, Sobrinho-Simões M. Hürthle cell tumours of the thyroid . A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. Virchows Arch. 2000;437(2):107–15.
250. Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC, Worm K, Sien-Yi Sheu, Schmid KW. Follicular Histotypes of Oncocytic Thyroid Carcinomas Do Not Carry Mutations of the BRAF Hot-spot. World J Surg. 2008;32:722–8.
251. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological Patterns of Locoregional Recurrence in Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid Gland. Tyroid. 2012;22(7):690–4.
252. Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Larson SM, Robbins RJ, et al. Bone Metastases From Thyroid Carcinoma A Histopathologic Study With Clinical Correlates. Arch Pathol Lab Med. 1998;124(10):1440–7.
253. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation : prognostic factors and outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:87–93.
254. Ganly I, Filho JR, Eng S, Ghossein R, Morris LGT, Liang Y, et al. Genomic Dissection of Hurthle Cell Carcinoma Reveals a Unique Class of Thyroid Malignancy. J Clin Endocrinolgy Metab. 2013;1–11.
255. Maximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19 , a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death , is linked to (Hürthle cell) tumours of the thyroid. Br J Cancer. 2005;92:1892–8.
256. Metovic J, Vignale C, Annaratone L, Osella-abate S, Maletta F, Rapa I, et al. The Oncocytic Variant of Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Shows A Specific Immune-related Gene Expressıon Profile. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105.
257. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas Defined on the Basis of Mitosis and Necrosis A Clinicopathologic Study of 58 Patients. Cancer. 2006;106(6):1286–95.
258. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. Thyroid. 2019;29(3):311–21.
259. Bellini MI, Biffoni M, Patrone R, Borcea MC, Costanzo ML, Garritano T, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: Single centre experience and review of the literature. J Clin Med. 2021;10(22).
260. Kunte S, Sharett J, Wei W, Nasr C, Prendes B, Lamarre E, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Single Institution Series of Outcomes. Anticancer Res. 2022;42(5):2531–9.
261. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma : a clinician ' s perspective. Eur Throid J. 2022;11(2).
262. Roseland ME, Dewaraja YK, Wong KK. Advanced imaging and theranostics in thyroid cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2022;29(5):456–65.
263. Saglietti C, Onenerk AM, Faquin WC, Sykiotis GP, Ziadi S, Bongiovanni M. FNA diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. A review of the recent literature. Cytopathology. 2017;28(6):467–74.

264. Bongiovanni M, Sadow PM, Faquin WC. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma A Cytologic-histologic Review. Adv Anat Pathol. 2009;16(5):283–9.
265. Kim NR, Seok JY, Chung YS, Lee JH, Chung DH. Contribution of cytologic examination to diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. J Pathol Transl Med. 2020;54(2):171–8.
266. Khalifa M, Fathy A. Poorly Differentiated Cancer Thyroid, An overview. Minia J Med Res. 2021;32(4):4–6.
267. Bellini MI, Biffoni M, Patrone R, Borcea MC, Maria Ludovica Costanzo TG, Melcarne R, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: Single Centre Experience and Review of the Literature. J Clin Med Rev. 2021;10.
268. Albores-Saavedra J, Carrick K. Where to set the threshold between well differentiated and poorly differentiated follicular carcinomas of the thyroid. Endocr Pathol. 2004;15(4):297–305.
269. Rufini V, Salvatori M, Fadda G, Pinnarelli L, Castaldi P, Maussier ML, et al. Thyroid carcinomas with a variable insular component: Prognostic significance of histopathologic patterns. Cancer. 2007;110(6):1209–17.
270. Eloy C, Fereira L, Salgado C, Soares P, Sobrinho-Simões M. Poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. Turk Patoloji Derg. 2015;31(13):48–59.
271. Prete A, Matrone A, Gambale C, Torregrossa L, Minaldi E, Romei C, et al. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: Insights into genomics, microenvironment and new drugs. Cancers (Basel). 2021;13:1–18.
272. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid : validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. Mod Pathol [Internet]. 2010;23(9):1269–78. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.117
273. Maria Luisa, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma." Am J Surg Pathol. 1984;8(9):655–68.
274. Gnemmi V, Renaud F, Cao C Do, Salleron J, Lion G, Wemeau J, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas : application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. Histopathology. 2014;64:263–73.
275. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in Patients With Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. Endocr Care. 2014;99(4):1245–52.
276. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh JR, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma : The Turin Proposal for the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach. Am J Surg Pathol. 2007;31(8):1256–64.
277. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma – diagnostic implications and outcome. Histopathology. 2012;60(7):1045–51.
278. Dettmer MS, Perren A, Moch H, Komminoth P, Nikiforov YE, Nikiforova MN. MicroRNA profile of poorly differentiated thyroid carcinomas : new diagnostic and prognostic insights. J Mol Endocrinol. 2014;52(2):181–9.

279. Volante M, Rapa I, Gandhi M, Bussolati G, Giachino D, Papotti M, et al. RAS Mutations Are the Predominant Molecular Alteration in Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas and Bear Prognostic Impact. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):4735–41.
280. Alvarez Moreno JC, Muthukumarana P, Qiu S. NRAS Gene Mutation in Differentiated High-Grade Thyroid Carcinoma With Multiphenotypic Metastatic Pattern: A Case Report. Cureus. 2022;14(12):8–15.
281. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: An analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. Thyroid. 2021;31(6):933–40.
282. Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. Vol. 80, Histopathology. 2022. 322–337 p.
283. Jannin A, Escande A, Ghuzlan A Al, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. Cancers (Basel). 2022;14(4):1–25.
284. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: From clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2017;13(11):644–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.76
285. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma: Treatment outcome and prognostic factors. Cancer. 2005;103(7):1330–5.
286. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. Thyroid. 2021;31(3):337–86.
287. Onoda N, Sugitani I, Ito KI, Suzuki A, Higashiyama T, Fukumori T, et al. Evaluation of the 8th edition TNM classification for anaplastic thyroid carcinoma. Cancers (Basel). 2020;12(3):1–11.
288. Keelawat S, Bychkov A. Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid FNA Cytol. 2019;(May):385–98.
289. Keelawat S, Bychkov A. Current Status of Thyroid Fine-Needle Aspiration Practice in Thailand. J Pathol Transl Med. 2017;51:565–70.
290. Limlunjakorn P, Keelawat S, Bychkov A. Evaluation of Thyroid Fine Needle Aspiration Cytology by the Bethesda Reporting System : A Retrospective Analysis of Rates and Outcomes from the King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai. 2017;100(7):783–92.
291. Us-Krasovec M, Golouh R, Auersperg M, Oblak L-R, Besic N. Anaplastic Thyroid Carcinoma in Fine Needle Aspirates. Acta Cytol. 1996;40:953–8.
292. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. 2012;22(11):1104–39.

293. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Piana S. Update on Anaplastic Thyroid Carcinoma : Morphological , Molecular , and Genetic Features of the Most Aggressive Thyroid Cancer. Int J Endocrinol. 2014;
294. Talbott I, Jr PEW. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma : Practical immunohistochemistry and cytologic. Semin Diagn Pathol [Internet]. 2014;8:1–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2014.12.012
295. Lam K, Lo C, Chan K, Wan K. Insular and Anaplastic Carcinoma of the Thyroid A 45-Year Comparative Study at a Single Institution and a Review of the Significance of p53 and p21. Ann Surg. 2000;231(3):329–38.
296. Maniakas A, Zafereo M, Cabanillas ME. Anaplastic Thyroid Cancer: New Horizons and Challenges. Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(2):391–401.
297. Jaber T, Dadu R, Hu MI. Medullary thyroid carcinoma. Curr Opin. 2021;28(5):540–6.
298. Nishino M, Pusztaszeri MP. Medullary Thyroid Carcinoma. In: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. 2018. p. 157–75.
299. Jr WS, SL A, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Am Acad Pediatr. 2015;25(6):567–610.
300. Jayarajah U, Fernando A, Prabashani S, Fernando EA, Seneviratne SA. Incidence and histological patterns of thyroid cancer in Sri Lanka 2001-2010 : an analysis of national cancer registry data. BMC Cancer. 2018;18(163):1–7.
301. Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, Seneviratne S. Management of medullary carcinoma of the thyroid : a review. J İnternational Med Res. 2022;50(7).
302. Ceolin L, Amaro M, Benini AF, Ferreira CV, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery : advances , challenges , and perspectives. Endocr Relat Cancer. 2019;26(9):499–518.
303. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrinol Metab. 2021;36:514–24.
304. Weiss LM, Weinberg DS, Warhol MJ. Medullary Carcinoma Arising a in Thyroid with Hashimoto ' s Disease. Am Soc Clin Pathol. 1983;534–8.
305. Virginia AL, Feind CR. Incidental Medullary Thyroid Carcinoma in Sporadic Hyperparathyroidism An Expansion of the Concept of C-cell Hyperplasia ft. Am Soc Clin Pathol. 1979;71(5):595–9.
306. Raue F, Frank-raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2015;204:61–90.
307. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for. Ann Oncol. 2012;23(Supplement 7):110–9.
308. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1856–1883.
309. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer : evidence of a bad outcome of

cases with double RET mutations. 2016;729–34.
310. Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, Ray R. Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants : a review of 78 cases. Cytopathology. 2011;22:95–105.
311. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Diagn Cytopathol. 2000;22(6):351–8.
312. Bose S, Kapila K, Verma K. Medullary Carcinoma of the Thyroid : Diagnostic Cytopathol. 1992;8(1):28–32.
313. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, et al. Unraveling the Amyloid Associated with Human Medullary Thyroid Carcinoma. Endocrinology. 2004;145(12):5465–70.
314. Tisell L, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Molne J, Ahlman H, et al. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. Br J Cancer. 2003;89:2093–7.
315. Williams ED, Brown CL, Doniach I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. J Clin Pathol. 1966;19(2):103–13.
316. Diaz-cano SJ, Wolfe HJ. Germline RET 634 Mutation Positive MEN 2A-related C-Cell Hyperplasias Have Genetic Features Consistent with Intraepithelial Neoplasia. J Clin Endocrinolgy Metab. 2001;86(8):3948–57.
317. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Ph D, Haas OA, et al. Sporadic Versus Familial Medullary Thyroid Microcarcinoma A Histopathologic Study of 50 Consecutive Patients. Am Jounal Surg Pathol. 2001;25(10):1245–51.
318. Steenbergh PH, Hoppener JWM, Zandberg J, Ven WJM Van De, Jansz HS, C.J.M. L. Calcitonin gene related peptide coding sequence is conserved in the human genome and is expressed in medullary tyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 1984;59(2):358–60.
319. Nakazawa T, Cameselle-teijeiro J, Vinagre J, Soares P, Rousseau E, Eloy C, et al. C-Cell-Derived Calcitonin-Free Neuroendocrine Carcinoma of the Thyroid : The Diagnostic Importance of CGRP Immunoreactivity. Int J Surg Pathol 1. 2014;22(6):530–5.
320. Barbosa SL, Rodien P, Leboulleux S, Niccoli-sire P, Kraimps J, Caron P, et al. Case History Medullary Carcinoma of the Thyroid : A Retrospective Analysis and Review of the Literature. Tyroid. 2005;15(6):618–23.
321. Capella C, Bordi C, Monga G, Buffa R, Fontana P, Bonfanti S, et al. Multiple Endocrine Cell Types in Thyroid Medullary Carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1978;377(2):111–28.
322. Ronald A, Allyn H, Armen H, Cal- HJ. Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen as Tumor Markers in Medullary Thyroid Carcinoma. Am J Clin Pathol. 1978;70(4):587–94.
323. Nonaka D, Tang Y, Chiriboga L, Rivera M, Ghossein R. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. Mod Pathol. 2008;21:192–200.
324. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and

extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. Histopathol - An Updat. 2000;36:415–20.

325. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. Br J Cancer [Internet]. 2009;100(11):1777–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605056
326. Romei C, Ugolini C, Cosci B, Torregrossa L, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Low Prevalence of the Somatic M918T RET Mutation in Micro-Medullary Thyroid Cancer. Tyroid. 2012;22(5):476–81.
327. Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Vcelak J, Novak Z, Duskova J, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. Mol Cell Endocrinol. 2008;284:21–7.
328. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, et al. Evidence of a Low Prevalence of RAS Mutations in a Large Medullary Thyroid Cancer Series. Tyroid. 2013;23(1):50–7.
329. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. Endocrin Relat cancer. 2015;22(5):235–52.
330. Hu MI, Cote GJ. Medullary Thyroid Carcinoma : Who ' s on First ? Tyroid. 2012;22(5):451–3.
331. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High Prevalence of RAS Mutations in RET-Negative Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2014;96(5):863–8.
332. Grubbs EG, Ng PK, Bui J, Busaidy NL, Chen K, Lee JE, et al. RET fusion as a novel driver of medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):788–93.
333. Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee H, Kim K, et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. PLOS Genet. 2015;11(8):1–12.
334. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary Thyroid Cancer Syndromes and Genetic Testing. J Surg Oncol. 2015;111:51–60.
335. Modigliani E, Cohen R, Campos J-M, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. Clin e. 1998;48:265–73.
336. Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary Thyroid Cancer : Analyses of Survival and Prognostic Factors and the Role of Radiation Therapy in Local Control. Thyroid. 1996;6(4):305–10.
337. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer : A 10-Year Follow-Up Study. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):682–7.
338. Frank-raue K, Machens A, Leidig-bruckner G, Rondot S, Haag C, Schulze E, et al. Prevalence and Clinical Spectrum of Nonsecretory Medullary Thyroid Carcinoma in a Series of 839 Patients with Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid. 2013;23(3):294–300.

339. Rios A, Rodriguez JM, Acosta JM, Balsalobre MD, Torregrosa N, Sola J, et al. Prognostic Value of Histological and Immunohistochemical Characteristics for Predicting the Recurrence of Medullary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2010;17:2444–51.
340. Koperek O, Scheuba C, Cherenko M, Neuhold N, Micco C De, Schmid KW, et al. Desmoplasia in medullary thyroid carcinoma : a reliable indicator of metastatic potential. Histopathology. 2008;52:623–30.
341. Abraham DT, Low T, Hons M, Messina M, Jackson N, Gill A, et al. Medullary Thyroid Carcinoma : Long-Term Outcomes of Surgical Treatment. Ann Surg Oncol. 2011;18:219–25.
342. Mian C, Pennelli G, Barollo S, Cavedon E, Nacamulli D, Vianello F, et al. Combined RET and Ki-67 assessment in sporadic medullary thyroid carcinoma : a useful tool for patient risk stratification. Eur J Endocrinol. 2011;164:971–6.
343. Fonseca D, Arya SS, Bikkina P, P MV, Kodandapani S, Rao C, et al. Mixed medullary and follicular cell derived thyroid carcinoma-series of three cases. Res Sq. 2023;1–9.
344. Wong RL, Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Simultaneous medullary and differentiated thyroid cancer: A population-level analysis of an increasingly common entity. Ann Surg Oncol. 2012;19(8):2635–42.
345. Papotti M, Negro F, Carney JA, Bussolati G, Lloyd R V. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch. 1997;430(5):397–405.
346. Tohidi M, Pourbehi G, Bahmanyar M, Eghbali SS, Hormozi MK, Nabipour I. Case Report Mixed Medullary-Follicular Carcinoma of the Thyroid. Hindawi Publ Corp. 2013;2013:3–6.
347. Jain M, Verma D, Thomas S, Chauhan R. Mixed Medullary – Papillary Carcinoma Thyroid: An Uncommon Variant of Thyroid Carcinoma. J Lab Physicians. 2014;6(2):133–6.
348. Hanna AN, Michael CW, Jing X. Mixed Medullary-Follicular Carcinoma of the Thyroid: Diagnostic Dilemmas in Fine-Needle Aspiration Cytology. Diagn Cytopathol. 2010;39(11):862–5.
349. Luboshitzky R, Dharan M. Mixed Follicular-Medullary Thyroid Carcinoma : A Case Report. Diagn Cytopathol. 2003;30(2):122–4.
350. Nangue C, Bron L, Portmann L, Volante M, Ris H, Monnier P, et al. Mixed Medullary-Papillary Carcinoma Of The Thyroid : Report Of A Case And Review Of The Literature. Head Neck. 2009;968–74.
351. Sadow PM, Hunt JL. Mixed Medullary-follicular-derived Carcinomas of the Thyroid Gland. Adv Anat Pathol. 2010;17(4):282–5.
352. Volante M, Papotti M, Roth J, Saremaslani P, Speel EJM, Lloyd R V., et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma: Molecular evidence for a dual origin of tumor components. Am J Pathol. 1999;155(5):1499–509.
353. Bashier AMK, Abdulrahim M, Dawood S, Rashid F, Alawadi F. Mixed Medullary-Follicular Thyroid Cancer Treated with Surgery and Radioiodine Ablation : An Illustrative Case. Ibnosina J Med Biomed Sci. 2015;7(1):31–6.

354. Chambers M, Nosé V, Sadow PM, Tafe LJ, Kerr DA. Salivary - Like Tumors of the Thyroid : A Comprehensive Review of Three Rare Carcinomas. Head Neck Pathol [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s12105-020-01193-5
355. Jayakody NS, Faoury M, Fraser LR, Jogai S, Patel NN. Composite poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma of the thyroid and follicular variant of papillary thyroid carcinoma . Report of a case and review of the literature. J Surg Case Reports. 2019;4:1–4.
356. Wenig BM, Adair CF, Heffess CS. Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid Gland : A Report of Six Cases and a Review of the Literature of a Follicular Epithelial-Derived Tumor. Hum Pathol. 1995;26(10):1099–108.
357. Farhat NA, Faquin WC, Sadow PM. Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid Gland : A Report of Three Cases and Review of the Literature. Endocrin Pathol. 2013;24:229–33.
358. Baloch ZW, Ph D, Solomon AC, Livolsi VA. Primary Mucoepidermoid Carcinoma and Sclerosing Mucoepidermoid Carcinoma with Eosinophilia of the Thyroid Gland : A Report of Nine Cases. Mod Pathol. 2000;13(7):802–7.
359. Le Q Van, Ngo DQ, Xuan NQ. Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid : A Report of a Rare Case with Bone Metastasis and Review of the Literature. Case Reports Ocology. 2019;12:248–59.
360. Larson RS, Ph D, Wick MR. Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid : Diagnosis by Fine-Needle Aspiration Biopsy. Diagn Cytopathol. 1992;9(4):438–43.
361. Ramírez FV, Salaverri CO, Manzano OA, Ruíz HG, González-Cámpora R. Fine Needle Aspiration Cytology of High Grade Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid A Case Report. Acta Cytol. 2000;44(2):259–64.
362. Nath V, Parks GE, Baliga M, Shenoy EOH, Geisinger KR, Shenoy V. Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid with Concomitant Papillary Carcinoma : Comparison of Findings on Fine-Needle Aspiration Biopsy and Histology. Endocrin Pathol. 2014;25:427–32.
363. Bondeson L, Bondeson A-G, Thompson NW. Papillary Carcinoma of the Thyroid with Mucoepidermoid Features. Am J Clin Pathol. 1991;95(2):175–9.
364. Cameselle-teijeiro J, Sobrinho-simoes M. Cytomorphologic Features of Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid. Am J Clin Pathol. 1999;111(1):134–5.
365. Cameselle-teijeiro J, Ph D, Febles-pérez C, Sobrinho-simões M, Ph D. Cytologic Features of Fine Needle Aspirates of Papillary and Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid with Anaplastic Transformation A Case Report. Acta Cytol. 1997;41(4):1356–60.
366. Ando M, Nakanishi Y, Asai M, Maeshima A, Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland showing marked ciliation suggestive of its pathogenesis. Pathol Int. 2008;58:741–4.
367. Mizukami Y, Matsubara. F, Hashimoto T, Haratakre J, Terahata S, Noguchi M, et al. Primary Mucoepidermoid Carcinoma in the Thyroid Gland. Cancer. 1984;53(8):1741–5.
368. Prichard RS, Fingleton L, Lee JC, Gill AJ, Sywak MS, Robinson BG, et al. Mucoepidermoid

Carcinoma of the Thyroid : A Report of Three Cases and Postulated Histogenesis. Thyroidroid. 2012;22(2):205–9.

369. Minagawa A, M. Iitaka MS, Yasuda S, Kameyama K, Shimada S, Kitahama S, et al. A case of primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid : molecular evidence of its origin. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;57:551–6.
370. Jung YH, Kang MS. Composite Follicular Variant of Papillary Carcinoma and Mucoepidermoid Carcinoma of Thyroid Gland : A Case Report. Endocrinol Nutr Metab. 2010;25:1683–7.
371. Tirado Y, Williams MD, Hanna EY, Kaye FJ, Batsakis JG, El-naggar AK. CRTC1 / MAML2 Fusion Transcript in High Grade Mucoepidermoid Carcinomas of Salivary and Thyroid Glands and Warthin ' s Tumors : Implications for Histogenesis and Biologic Behavior. Genes Chromosom Cancer. 2007;46:708–15.
372. Warner E, Ofo E, Connor S, Odell E, Jeannon JP. Mucoepidermoid carcinoma in a thyroglossal duct remnant. Int J Surg Case Rep. 2015;13:43–7.
373. Castro V De, Soares P, Valdemar M, Silva P, Abrosimov A, Guiu XM, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. J Pathol. 2004;202:247–51.
374. Shindo K, Aishima S, Okido M, Ohshima A. A Poor Prognostic Case of Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid : A Case Report. Hindawi Publ Corp. 2012;10–5.
375. Ska A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Ryska A, Leivo I, et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands , Containing the ETV6-NTRK3 Fusion Gene : A Hitherto Undescribed Salivary Gland Tumor Entity. Am J Surg Pathol. 2010;34(5):599–608.
376. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours : Tumors of the Salivary Gland. Head Neck Pathol. 2017;
377. Desai MA, Mehrad M, Ely KA, Bishop JA, Netterville J, Aulino JM, et al. Secretory Carcinoma of the Thyroid Gland : Report of a Highly Aggressive Case Clinically Mimicking Undifferentiated Carcinoma and Review of the Literature. Head Neck Pathol [Internet]. 2018;124–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0995-2
378. Dettloff J, Seethala RR, Stevens TM, Brandwein-gensler M, Centeno BA, Otto K, et al. Mammary Analog Secretory Carcinoma (MASC) Involving the Thyroid Gland : A Report of the First 3 Cases. Head Neck Pathol. 2016;11(2):124–30.
379. Liao H, Khan A, Miron PM, Cornejo KM. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of the Thyroid Mimicking Locally Advanced Papillary Thyroid Carcinoma : A Rare Case Report. Int J Surg Pathol. 2017;
380. Farhat NA, Onenerk AM, Krane JF, Sam CME. Primary Benign and Malignant Thyroid Neoplasms With Signet Ring Cells Cytologic , Histologic , and Molecular Features. Am J Clin Pathol. 2017;00:1–8.
381. Wu EY, Lebastchi J, Marqusee E, Lorch JH, Krane JF, Barletta JA. A case of primary

secretory carcinoma of the thyroid gland with high-grade features. Histopathology. 2017;71(4):665–9.

382. Shaheen SRM, Barry GOM, Bocklage JWT. A Case of Primary Mammary Analog Secretory Carcinoma (MASC) of the Thyroid Masquerading as Papillary Thyroid Carcinoma : Potentially More than a One Off. Head Neck Pathol. 2016;
383. Dogan S, Wang L, Ptashkin RN, Dawson RR, Shah JP, Sherman EJ, et al. Mammary analog secretory carcinoma of the thyroid gland: A primary thyroid adenocarcinoma harboring ETV6–NTRK3 fusion. Mod Pathol [Internet]. 2016;29(9):985–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.115
384. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. Ann Oncol [Internet]. 2019;30(Supplement 8):VIII16–22. Available from: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz384
385. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. Cancer. 2016;122(7):1097–107.
386. Rubin BP, Chen C, Morgan TW, Xiao S, Grier HE, Kozakewich HP, et al. Congenital Mesoblastic Nephroma t (12 ; 15) Is Associated with ETV6-NTRK3 Gene Fusion Cytogenetic and Molecular Relationship to Congenital (Infantile) Fibrosarcoma. Am J Pathol [Internet]. 1998;153(5):1451–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65732-X
387. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. Nat Genet. 1998;18(2):184–7.
388. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002;2(5):367–76.
389. Asa SL, Mete O. An Unusual Salivary Gland Tumor Mimicking Papillary Thyroid Carcinoma : Mammary Analog Secretory Carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:1–5.
390. Drilon A, Li G, Dogan S, Gounder M, Shen R, Arcila M, et al. What hides behind the MASC : clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identi fi cation in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). Ann Oncol. 2016;00:1–7.
391. Seethala RR, Chiosea SI, Liu CZ, Nikiforova M, Nikiforov YE. Clinical and Morphologic Features of ETV6-NTRK3 Translocated Papillary Thyroid Carcinoma in an Adult Population Without Radiation Exposure. Am J Surg Pathol. 2017;41(4):446–57.
392. Quiroga-garza G, Lee JH, El-naggar A, Black JO, Amrikachi M, Zhai QJ, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid : more aggressive than previously reported. Hum Pathol [Internet]. 2015;46(5):725–31. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2015.01.012
393. Hirokawa M, Takada N, Abe H, Suzuki A, Higuchi M. Thyroid sclerosing mucoepidermoid

carcinoma with eosinophilia distinct from the salivary type. Endocr J. 2018;65(4):427–36.
394. Mao R, Shi L, Yan W, Li W, Li B, Li X. Anaplastic thyroid carcinoma combined with sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(42).
395. Agaimy A, Tögel L, Stoehr R, Meidenbauer N, Semrau S, Hartmann A, et al. NSD3-NUTM1-rearranged carcinoma of the median neck/thyroid bed developing after recent thyroidectomy for sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: report of an extraordinary case. Virchows Arch. 2021;479(6):1095–9.
396. Bondeson L, Bondeson AG. Cytologic features in fine-needle aspirates from a sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma with eosinophilia. Diagn Cytopathol. 1996;15(4):301–5.
397. Ames E, Campbell MJ, Afify A, Krane JF, Huang EC. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: Cytologic characterization of a rare distinct entity in the thyroid. Diagn Cytopathol. 2018;46(7):632–5.
398. Wiles AB, Kraft AO, Mueller SM, Powers CN. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: Case report of a rare lesion with novel genetic mutation. Diagn Cytopathol. 2019;47(6):589–93.
399. Pantola C, Kala S, Athar M, Thakur S. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: A cytological dilemma. J Cytol. 2016;37–9.
400. Shah AA, La Fortune K, Miller C, Mills SE, Baloch Z, Livolsi V, et al. Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: A clinicopathologic and molecular analysis of a distinct entity. Mod Pathol [Internet]. 2017;30(3):329–39. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.180
401. Albores-Saavedra J, Gu X, Luna MA. Clear Cells and Thyroid Transcription Factor ◦ Reactivity in Sclerosing Mucoepidermoid Carcinoma. Ann Diagn Pathol. 2003;7(6):348–53.
402. Sukumar JS, Sukumar S, Purohit D, Welch BJ, Balani J, Yan S, et al. Activating BRAF mutation in sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland : two case reports and review of the literature. J Med Case Rep. 2019;13(385):1–10.
403. Boyraz B, Sadow PM, Asa SL, Dias-Santagata D, Nosé V, Mete O. Cribriform-Morular Thyroid Carcinoma Is a Distinct Thyroid Malignancy of Uncertain Cytogenesis. Endocr Pathol [Internet]. 2021;32(3):327–35. Available from: https://doi.org/10.1007/s12022-021-09683-0
404. Cameselle-Teijeiro JM, Peteiro-González D, Caneiro-Gómez J, Sánchez-Ares M, Abdulkader I, Eloy C, et al. Cribriform-morular variant of thyroid carcinoma: a neoplasm with distinctive phenotype associated with the activation of the WNT/β-catenin pathway. Mod Pathol. 2018;31(8):1168–79.
405. Lam AKY, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: A distinctive type of thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2017;24(4):R109–21.
406. Levy RA, Hui VW, Sood R, Fish S, Markowitz AJ, Wong RJ, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: an indication to screen for occult FAP. Fam Cancer.

2014;13(4):547–51.

407. Yeoh ECK, Lim LC, Ng SB, Tan KY, Rajasoorya C. Cribriform Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma in a Patient with an Incidental Neck Lump: a Case Report and Review of the Literature. Endocr Pathol. 2014;25(3):302–6.
408. Dalal KM, Moraitis D, Iwamoto C, Shaha AR, Patel SG, Ghossein RA. Clinical Curiosity: Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Head Neck. 2006;28(15):471–6.
409. Fujimoto T, Hirokawa M, Ota H, Yabuta T, Fukushima M, Kobayashi K, et al. Characteristic sonographic features of cribriform papillary thyroid carcinoma for differentiation from other thyroid nodules. J Med Ultrason. 2015;42(1):83–7.
410. Alikhan M, Koshy A, Hyjek E, Stenson K, Cohen RN, Yeo KTJ. Discrepant serum and urine β-hCG results due to production of β-hCG by a cribriform-morular variant of thyroid papillary carcinoma. Clin Chim Acta [Internet]. 2014;438:181–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.026
411. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: Results from a European Cooperative Study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(1):286–92.
412. Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, Chan-Smutko G, Patel D, Shannon KM, et al. Prevalence of Thyroid Cancer in Familial Adenomatous Polyposis Syndrome and the Role of Screening Ultrasound Examinations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(3):367–73.
413. Lee JH, Shin JH, Lee HW, Oh YL, Hahn SY, Ko EY. Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. J Ultrasound Med. 2015;34(1):1–15.
414. Boonyaarunnate T, Olson MT, Bishop JA, Yang GCH, Ali SZ. Cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma: Clinical and cytomorphological features on fine-needle aspiration. Acta Cytol. 2013;57(2):127–33.
415. Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma—Cytological and Immunocytochemical Findings of 18 Cases. Diagn Cytopathol. 2010;38(12):890–6.
416. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. Histopathology. 1994;25(6):549–61.
417. Perrier ND, Van Heerden JA, Goellner JR, Williams ED, Gharib H, Marchesa P, et al. Thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. World J Surg. 1998;22(7):738–43.
418. Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: A clinical, pathological, and molecular genetics study. Am J Pathol [Internet]. 1999;154(1):127–35. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65259-5
419. Jung C-K, Choi Y-J, Lee K-Y, Bae J-S, Kim H-J, Yoon S-K, et al. The Cytological, Clinical, and Pathological Features of the Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma and Mutation Analysis of CTNNB1 and BRAF Genes. Tyroid [Internet]. 2009;19(8).

Available from: https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf
420. Giannelli SM, Mcphaul L, Nakamoto J, Gianoukakis AG. Familial Adenomatous Polyposis–Associated, Cribriform Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Harboring a K-RAS Mutation: Case Presentation and Review of Molecular Mechanisms. Thyroid. 2014;24(7):1184–9.
421. Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, et al. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Molecular Characterization of a Case With Neuroendocrine Differentiation and Aggressive Behavior. Am J Clin Pathol. 2009;131:134–42.
422. Nakazawa T, Celestino R, Vinagre J, Eloy C, Benserai F, Lameche S, et al. Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Displaying Poorly Differentiated Features. Int J Surg Pathol. 2013;21:379–89.
423. Oh EJ, Lee S, Bae JS, Kim Y, Jeon S, Jung CK. TERT Promoter Mutation in an Aggressive Cribriform Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. Endocr Pathol [Internet]. 2017;28:49–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12022-016-9454-3
424. Lam AK, Frcpath M, Fridman M. Characteristics of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl affected region. Hum Pathol [Internet]. 2018;74:170–7. Available from: 10.1016/j.humpath.2018.01.006
425. Pradhan D, Sharma A, Mohanty SK. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Pathol -- Res Pract [Internet]. 2015;211(10):712–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2015.04.011
426. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma ; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. Endocr J. 2011;58(8):685–9.
427. Cohen JB, Troxell M, Kong CS, Mcdougall IR. Ectopic Intrathyroidal Thymoma : A Case Report and Review. Thyroid. 2003;13(3):305–8.
428. Kwon Y, Hong E, Koo H, Cho K, Ko Y, Kim Y, et al. Clinicopathological and immunohistochemical studies of thymic-related tumours in thyroid gland : report of five cases. Histopathology. 2006;48(3):312–5.
429. Oh YL, Ko YH, Ree HJ. Aspiration Cytology of Ectopic Cervical Thymoma Mimicking a Thyroid Mass A Case Report. Acta Cytol. 1997;45(2):1167–71.
430. Taweevisit M, Sampatanukul P, Scott P. Ectopic Thymoma Can Mimic Benign and Malignant Thyroid Lesions on Fine Needle Aspiration Cytology : A Case Report and Literature Review. Acta Cytol. 2013;57(2):213–20.
431. Chan JKC, Rosai J. Tumors of the Neck Showing Thymic or Related Branchial Pouch Differentiation : A Unifying Concept. Hum Pathol. 1991;22(4):349–67.
432. Lee YIY, Wang WENC, Li CF. Aspiration cytology of an ectopic cervical thymoma misinterpreted as a lymphoproliferative lesion of the thyroid : A case report. Oncol Lett.

2015;10:1255–8.

433. Frcpath AW, Moran CA. Ectopic primary intrathyroidal thymoma A clinicopathological and immunohistochemical analysis of 3 cases. Hum Pathol. 2015;49:71–6.
434. Chhieng DC, Rose D, Ludwig ME, Zakowski MF. Cytology of thymomas: Emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes. Cancer. 2000;90(1):24–32.
435. Stevens TM, Morlote D, Swensen J, Ellis M, Harada S, Spencer S, et al. Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Differentiation (SETTLE): A Next-Generation Sequencing Study. Head Neck Pathol [Internet]. 2019;13(2):162–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0927-1
436. Lu D, Zhang Y, Zhao R, Zhou E, Xue X, Li C, et al. Spindle Epithelial Tumor With Thymus-Like Differentiation of Thyroid (SETTLE): A Case Report and Literature Review. Ear, Nose Throat J. 2023;0(0):1–4.
437. Lee S, Kim YS, Lee JH, Hwang SH, Oh Y-H, Ko BK, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation of the thyroid in a 70-year-old man. Ann Surg Treat Res. 2018;94(6):337–41.
438. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JKC. Spindle Epithelial Tumor with Thymus-Like Differentiation (SETTLE): A Distinctive Malignant Thyroid Neoplasm with Significant Metastatic Potential. Mod Pathol. 2000;1150–5.
439. Recondo G, Busaidy N, Erasmus J, Williams MD, Johnson FM. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation : A case report and comprehensive review of the literature and treatment options. Head Neck. 2015;37(5):746–54.
440. Ippolito S, Bellevicine C, Arpaia D, Peirce C, Ciancia G, Vigliar E, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features , differential pathological diagnosis and therapy. Endocrine. 2015;51(3):402–12.
441. Abdulrahman AA, Ashi SA, Jain M, Hou JS. Human Pathology : Case Reports Spindle epithelial tumor with thymus-like di ff erentiation (SETTLE): Case report with longest follow up & latency to metastasis. Hum Pathol Case Reports [Internet]. 2018;11:60–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ehpc.2017.10.006
442. Papi G, Corrado S, Livolsi VA. Primary Spindle Cell Lesions of the Thyroid Gland. Am Soc Clin Pathol. 2005;125(1):95–123.
443. Chetty R, Goetsch S, Nayler S, Cooper K. Spindle epithelial tumour with thymus-like element (SETTLE): The predominantly monophasic variant. Histopathology. 1998;33(1):71–4.
444. Erickson ML, Tapia B, Moreno ER, McKee MA, Kowalski DP, Reyes-Múgica M. Early metastasizing spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid. Pediatr Dev Pathol. 2005;8(5):599–606.
445. Grushka JR, Ryckman J, Mueller C, Buys A De, Walton JM, St D, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements of the thyroid : a multi-institutional case series and review of the literature. J Pediatr Surg. 2009;44(5):944–8.
446. Iwasa K, Imai MA, Noguchi M, Tanaka S, Sasaki T, Katsuda S, et al. Spindle Epithelial

Tumor with Thymus-like Differentiation (settle) of the Thyroid. Head Neck. 2002;24(9):888–93.

447. Folpe AL, Lloyd R V, Bacchi CE, Rosai J. Spindle Epithelial Tumor With Thymus-like Differentiation : Genetic Study of 11 Cases. Am Jounal Surg Pathol. 2009;33(8):1179–86.
448. Miyauchi A, Kuma K, Matsuzuka F, Matsubayashi S, Tamai H, Katayama S. Intrathyroidal Epithelial Thymoma : An Entity Distinct from Squamous Cell Carcinoma of the Thyroid. World J Surg. 1985;9(1):128–34.
449. Chow SM, Chan JKC, Tse LLY, Tang DLC, Ho CM, Law SCK. Carcinoma showing thymus-like element (CASTLE) of thyroid : Combined modality treatment in 3 patients with locally advanced disease *. Eur J Surg Oncol. 2007;33(1):83–5.
450. Marini A, Kanakis M, Valakis K, Laschos N, Chorti M, Lioulias A. Thyroid Carcinoma Showing Thymic-Like Differentiation Causing Fracture of the Trachea. Hindawi Publ Corp. 2016;1–6.
451. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Pitfalls in Challenging Thyroid Tumors : Emphasis on Differential Diagnosis and Ancillary Biomarkers. Endocrin Pathol. 2020;197–217.
452. Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, Miya A, Kobayashi K, Kakudo K. Clinicopathologic Significance of Intrathyroidal Epithelial Thymoma / Carcinoma Showing Thymus-like Differentiation. A Collaborative Study With Member Institutes of the Japanese Society of Thyroid Surgery. Am J Clin Pathol. 2007;127(2):230–6.
453. Wu M, Luo M, Zhao Y, Sun T, Xiao Q. Intrathyroid Thymic Carcinoma With Papillary Carcinoma Of Thyroid : A Case Report. Res Sq. 2022;1–8.
454. Sun Y, Xu J, Li M. Intrathyroid thymic carcinoma : report of two cases with pathologic and immunohistochemical studies. Int J Clin Exp Pathol. 2018;11(10):5139–43.
455. Gonzales-laguado E, Guerra-miller H, Luna-abanto J. Intrathyroidal thymic carcinoma misdiagnosed as a medullary thyroid carcinoma. Cir Cir. 2020;88(S1):35–8.
456. Collins JA, Ping B, Bishop JA, Ali SZ. Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE): Cytopathological features and differential diagnosis. Acta Cytol. 2016;60(5):421–8.
457. Ge W, Yao YZ, Chen G, Ding Y-T. Clinical analysis of 82 cases of carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid. Oncogene. 2016;11:1321–6.
458. Huang C, Wang L, Wang Y, Yang X, Li Q. Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE). Pathol Res Pract [Internet]. 2013;209(10):662–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2013.06.021
459. Hirokawa M, Miyauchi A, Minato H, Yokoyama S, Kuma S, Kojima M. Intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation; comparison with thymic lymphoepithelioma-like carcinoma and a possibility of development from a multipotential stem cell. APMIS. 2013;121(6):523–30.
460. Wang YF, Liu B, Fan XS, Rao Q, Xu Y, Xia QY, et al. Thyroid carcinoma showing thymus-

like elements: A clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis. Am J Clin Pathol. 2015;143(2):223–33.

461. Suzuki A, Hirokawa M, Takada N, Higuchi M, Tanaka A, Hayashi T, et al. Utility of monoclonal pax8 antibody for distinguishing intrathyroid thymic carcinoma from follicular cell-derived thyroid carcinoma. Endocr J. 2018;65(12):1171–5.
462. Sun T, Wang Z, Wang J, Wu Y, Li D, Ying H. Outcome of radical resection and postoperative radiotherapy for thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation. World J Surg. 2011;35(8):1840–6.
463. Veits L, Mechtersheimer G, Steger C, Freitag J, Mikuz G, Schmid KW, et al. Chromosomal imbalances in carcinoma showing thymus-like elements (CASTLE). Virchows Arch. 2011;459(2):221–6.
464. Tahara I, Oishi N, Mochizuki K, Oyama T, Miyata K, Miyauchi A, et al. Identification of Recurrent TERT Promoter Mutations in Intrathyroid Thymic Carcinomas. Endocr Pathol. 2020;31(3):274–82.
465. Rajeshwari M, Singh V, Nambirajan A, Mridha AR, Jain D. Carcinoma showing thymus like elements: Report of a case with EGFR T790M mutation. Diagn Cytopathol. 2018;46(5):413–8.
466. Gao R, Jia X, Ji T, Feng J, Yang A, Zhang G. Management and prognostic factors for thyroid carcinoma showing thymus-like elements (CASTLE): A case series study. Front Oncol. 2018;8:1–9.
467. Tsutsui H, Hoshi M, Kubota M, Suzuki A, Nakamura N, Usuda J, et al. Management of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) invading the trachea. Surg Today. 2013;43(11):1261–8.
468. Lorenz L, von Rappard J, Arnold W, Mutter N, Schirp U, Scherr A, et al. Pembrolizumab in a patient with a metastatic CASTLE tumor of the parotid. Front Oncol. 2019;9:1–6.
469. Marino FZ, Pagliuca F, Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Berretta M, et al. Ntrk fusions, from the diagnostic algorithm to innovative treatment in the era of precision medicine. Int J Mol Sci. 2020;21(10):1–15.
470. Salto-Tellez M, James JA, Hamilton PW. Molecular pathology - The value of an integrative approach. Mol Oncol [Internet]. 2014;8(7):1163–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.07.021
471. Märkl B, Hirschbühl K, Dhillon C. NTRK-Fusions – A new kid on the block. Pathol Res Pract [Internet]. 2019;215(10):152572. Available from: https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152572
472. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. J Clin Pathol. 2019;72(7):460–7.
473. Weiss LM, Funari VA. NTRK Fusions and Trk Proteins: What are They and How to Test for Them. Hum Pathol. 2021;115620.
474. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015;5(1):25–34.

475. Manea CA, Badiu DC, Ploscaru IC, Zgura A, Bacinschi X, Smarandache CG, et al. A review of NTRK fusions in cancer. Ann Med Surg [Internet]. 2022;79:103893. Available from: https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103893
476. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. J Mol Diagnostics [Internet]. 2019;21(4):553–71. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.03.008
477. Stephens RM, Loeb DM, Copeland TD, Pawson T, Greene LA, Kaplan DR. Trk Receptors Use Redundant Signal Transduction Pathways Involving SHC and PLC-y1 to Mediate NGF Responses. Neuron. 1994;12(3):691–705.
478. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):731–47.
479. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol. 2018;2(1):1–20.
480. Batra U, Nathany S, Sharma M. NTRK-A narrative review. Cancer Res Stat Treat. 2021;4(1):110–4.
481. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. Annu Rev Neurosci. 2001;24(1):677–736.
482. Huang EJ, Reichardt LF. TRK Receptors: Roles in Neuronal Signal Transduction. H Annu Rev Biochem. 2003;72(1):609–42.
483. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies : Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol. 2018;2(1):1–20.
484. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. Nature. 1986;319:743–8.
485. Bongarzone I, Pierotti M. High frequency activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. Oncogene. 1990;4(12):1457–62.
486. Garrido P, Hladun R, de Álava E, Álvarez R, Bautista F, López-Ríos F, et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. Clin Transl Oncol [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0
487. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion . JCO Precis Oncol. 2018;(2):1–12.
488. Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. Histopathology. 2018;
489. Lao IW, Sun M, Zhao M, Yu L, Wang J. Lipofibromatosis-like neural tumour: a

clinicopathological study of ten additional cases of an emerging novel entity. Pathology. 2018;50(5):519–23.

490. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Cotzia P, et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. Genes Chromosom Cancer. 2018;
491. Haller F, Knopf J, Ackermann A, Bieg M, Kleinheinz K, Schlesner M, et al. Paediatric and adult soft tissue sarcomas with NTRK1 gene fusions: A subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern. J Pathol. 2016;238:700–10.
492. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PHB. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. Am J Surg Pathol. 2000;24(7):937–46.
493. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. Cancer. 2018;124(21):4241–7.
494. Shukla N, Roberts SS, Baki MO, Mushtaq Q, Goss PE, Park BH, et al. Successful Targeted Therapy of Refractory Pediatric ETV6-NTRK3 Fusion-Positive Secretory Breast Carcinoma. JCO Precis Oncol. 2017;(1):1–8.
495. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L, Croce S, Ribeiro A, Perot G, et al. Secretory Breast Carcinoma A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. Am J Surg Pathol. 2015;39(11):1458–67.
496. Skalova A, Vanecek T, Simpson RHW, Laco J, Majewska H, Baneckova M, et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With. Am J Surg Pathol. 2016;40(1):3–13.
497. Ito Y, Ishibashi K, Masaki A, Fujii K, Fujiyoshi Y, Hattori H, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: A clinicopathologic and molecular study including 2 cases harboring ETV6-X fusion. Am J Surg Pathol. 2015;39(5):602–10.
498. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open. 2016;1(2):1–9.
499. Brenca M, Rossi S, Polano M, Gasparotto D, Zanatta L, Racanelli D, et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. J Pathol. 2016;238:543–9.
500. Butti MG, Bongarzone I, Ferraresi G, Mondellini P, Borrello MG, Pierotti MA. A Sequence Analysis of the Genomic Regions Involved in the Rearrangements between TPM3 and NTRK1 Genes Producing TRK Oncogenes in Papillary Thyroid Carcinomas. Genomics. 1995;28:15–24.
501. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner A V., Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. Cancer. 2014;120(6):799–807.
502. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are

frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. Nat Commun [Internet]. 2014;5:1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ncomms4116

503. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. Nat Genet. 2014;46(5):444–50.
504. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun [Internet]. 2014;5(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ncomms5846
505. Lezcano C, Shoushtari AN, Ariyan C, Hollmann TJ, Busam KJ. Primary and metastatic melanoma with NTRK fusions. Am J Surg Pathol. 2018;42(8):1052–8.
506. Créancier L, Vandenberghe I, Gomes B, Dejean C, Blanchet JC, Meilleroux J, et al. Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. Cancer Lett [Internet]. 2015;365(1):107–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2015.05.013
507. Sartore-Bianchi A, Ardini E, Bosotti R, Amatu A, Valtorta E, Somaschini A, et al. Sensitivity to Entrectinib Associated with a Novel LMNA-NTRK1 Gene Fusion in Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2016;108(1):1–4.
508. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013;19(11):1469–72.
509. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or ti yrosine receptor kinase (NTRK) genes. J Clin Pathol. 2019;72(3):187–90.
510. Geiger TR, Song JY, Rosado A, Peeper DS. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. PLoS One. 2011;6(2).
511. Harada T, Yatabe Y, Takeshita M, Koga T, Yano T, Wang Y, et al. Role and relevance of Trkb mutations and expression in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2011;17(9):2638–45.
512. Miranda C, Mazzoni M, Sensi M, Pierotti MA, Greco A. Functional Characterization of NTRK1 Mutations Identified in Melanoma. Genes, Chromosom Cancer. 2014;53:875–80.
513. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017;00(100):1547–51.
514. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol [Internet]. 2020;33(1):38–46. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7
515. Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA, Vargas SO, Sheridan R, Black JO, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. Am J Surg Pathol. 2018;42(7):927–35.
516. Kerr KM, López-Ríos F. Precision medicine in NSCLC and pathology: How does ALK fit in

the pathway? Ann Oncol. 2016;27(Supplement 3).
517. Cui C, Shu W, Li P. Fluorescence in situ hybridization: Cell-based genetic diagnostic and research applications. Front Cell Dev Biol. 2016;4(SEP):1–11.
518. Davies KD, Le AT, Sheren J, Nijmeh H, Gowan K, Jones KL, et al. Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples. J Thorac Oncol [Internet]. 2018;1–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.041
519. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. Ann Oncol. 2019;30(9):1417–27.
520. Wisner L, Larsen B, Maguire A. Manual Construction of a Tissue Microarray using the Tape Method and a Handheld Microarrayer. J Vis Exp. 2022;2022(184).
521. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. Diagn Pathol. 2014;9(221).
522. Kheder ES, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. Clin Cancer Res. 2018;24(23):5807–14.
523. Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. Ntrk fusion genes in thyroid carcinomas: Clinicopathological characteristics and their impacts on prognosis. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2023 Apr 10];13(8):1932. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/13/8/1932/htm
524. Lam AK, Lo C, Lam KS. Papillary Carcinoma of Thyroid : A 30-yr Clinicopathological Review of the Histological Variants. Endocr Pathol. 2005;16(4):323–30.
525. Samargandy S, Qari R, Aljadani A, Sr DA, Etaiwi A. Clinicopathological Characteristics of Thyroid Cancer in a Saudi Academic Hospital. Cureus. 2020;12(5).
526. Pambinezhuth F, Busaidi N Al, Musalhi H Al. Epidemiology of Thyroid Cancer in Oman. Ann Endocrinol Metab. 2017;1(1):11–7.
527. Tuncel E, Canan E, Erdinç E, Şazi İ. Retrospective Analysis of the Histopathological Pattern of Thyroid Cancer in the Southern Marmara Region of Turkey and Comparison of the Data with the Data of Previous Decade. Turkish J Endocrinol Metab. 2003;3:107–11.
528. Yu XF, Wang WB, Teng XD, Wang HY, Chen X, Wang HH, et al. Clinicopathological and prognostic analysis of follicular thyroid carcinoma in a single institute over a 15-year period. Eur J Surg Oncol. 2014;6–11.
529. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. J Clin Endocrinolgy Metab. 2016;101(1):264–74.
530. Badulescu CI, Piciu D, Apostu D, Badan M, Piciu A. Follicular thyroid carcınoma - clinical and diagnostıc findings in a 20-year follow up study. Endocr Care. 2020;XVI(2):170–7.
531. Díaz R, Olmos R, Pineda P. Clinical and histopathological features of follicular thyroid cancer

in Chile. Arch Endocrinol Metab. 2023;67(3):348–54.

532. Coelho BP, Valentim F de O, Miot HA, Jaune DTA, Hayashi CY, de Oliveira CC, et al. Follicular lesions with papillary nuclear characteristics: Differences in chromatin detected by computerized image analysis. Arch Endocrinol Metab. 2020;64(5):630–5.

533. Zhou X, Zheng Z, Chen C, Zhao B, Cao H, Li T, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of Hurthle cell carcinoma : a population based study. BMC Cancer. 2020;20(407):1–9.

534. Cosway B, Fussey J, Kim D, Wykes J, Elliott M, Smith J. Sporadic medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinico-pathological and mutational characteristics predicting recurrence. Thyroid Res [Internet]. 2022;15(1):1–10. Available from: https://doi.org/10.1186/s13044-022-00130-8

535. Ríos A, Rodríguez JM, Febrero B, Acosta JM, Torregrosa N, Balsalobre M, et al. Histological and immunohistochemical profile of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. Endocrinol y Nutr (English Ed. 2011;58(10):521–8.

536. Choi SW, Lee J-H, Kim YY, Chung YS, Choi S, Kim NR, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: An institutional experience. Korean J Clin Oncol. 2020;16(1):25–32.

537. Taşkın Türkmenoğlu T, Yılmazer D. Anaplastic Thyroid Carcinoma, Evaluation of Clinical, Histopathological, and Immunohistochemical Features. Hamidiye Med J. 2022;3(3):197–204.

538. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. Surgery. 2001;130(6):1028–34.

539. Eskander A, Hall SF, Manduch M, Griffiths R, Irish JC. A Population-Based Study on NIFTP Incidence and Survival : Is NIFTP Really a ‘“ Benign ”’ Disease ? Ann Surg Oncol [Internet]. 2019; Available from: https://doi.org/10.1245/s10434-019-07187-0

540. Ito Y, Hirokawa M, Hayashi T, Kihara M, Onoda N. Clinical outcomes of follicular tumor of uncertain malignant potential of the thyroid : real-world data. Endocr J. 2022;1–5.

541. Kakudo K, Giordano TJ, Alves VA, Khanafshar E, Asa SL, El-naggar AK, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. 2016;15213(8):1023–9.

542. Yang J, Gong Y, Yan S, Shi Q, Zhu J, Li Z, et al. Comparison of the clinicopathological behavior of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma and classical papillary thyroid carcinoma : A systematic review and meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2015;3:753–64.

543. Giusca SE, Andriescu EC, Caruntu ID, Ciobanu D. Clinicopathological Profile of Medullary Thyroid Carcinoma—Could We Predict Aggressive Behavior? Biomedicines. 2023;11(1):1–17.

544. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006;107(9):2134–42.

545. Ozdemir D, Ersoy R, Cuhaci N. Classical and Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma : Comparison of Clinical , Ultrasonographical , Cytological , and Histopathological Features in 444 Patients. Endocrin Pathol. 2011;22:58–65.

546. Rio P Del, Loderer T, Giuffrida M, Cozzani F, Rossini M, Bonfili DO, et al. Multifocality in patients treated for papillary thyroid carci-noma: A preliminary analysis of related risk factors. Acta Biomed. 2021;92(5):5–10.
547. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Variants of papillary thyroid carcinoma: Association with histopathological prognostic factors. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(6):738–44.
548. Essig GF, Porter K, Schneider D, Arpaia D, Lindsey SC, Busonero G, et al. Multifocality in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma: An International Multicenter Study. Thyroid. 2016;26(11):1563–72.
549. Darouassi Y, Aljalil A, Azami A, Elakhiri M, Ennouali A, Hanine MA, et al. Synchronous occurrence of three different thyroid tumors. Acta Endocrinol. 2020;16(3):366–9.
550. Cracolici V, Mujacic I, Kadri S, Alikhan M, Niu N, Segal JP, et al. Synchronous and Metastatic Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas with Unique Molecular Signatures. Endocr Pathol. 2018;29(1):9–14.
551. Can N, Tastekin E, Ozyilmaz F, Sezer YA, Guldiken S, Sut N, et al. Histopathological Evidence of Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. Endocr Pathol. 2015;26(3):218–28.
552. Grogan RH, Kaplan SP, Cao H, Weiss RE, Degroot LJ, Simon CA, et al. A study of recurrence and death from papillary thyroid cancer with 27 years of median follow-up. Surg (United States) [Internet]. 2013;154(6):1436–47. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.07.008
553. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: Survival predictors and the importance of local control. Surgery. 2008;143(1):35–42.
554. Ganly I, Wang L, Tuttle M, Katabi N, Ceballos GA, Harach HR, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. Hum Pathol. 2015;46(5):657–64.
555. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):497–505.
556. Mohebati A, Dilorenzo M, Palmer F, Patel SG, Pfister D, Lee N, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A 25-year single-institution experience. Ann Surg Oncol. 2014;21(5):1665–70.
557. Cheng SP, Lee JJ, Chien MN, Kuo CY, Jhuang JY, Liu CL. Lymphovascular invasion of papillary thyroid carcinoma revisited in the era of active surveillance. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2020;46(10):1814–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.06.044
558. Kim JM, Kim TY, Kim WB, Gong G, Kim SC, Hong SJ, et al. Lymphovascular invasion is associated with lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Laryngoscope. 2006;116(11):2081–5.
559. Limberg J, AlAnazi A, Stefanova D, Thiesmeyer JW, Bains S, Scognamiglio T, et al. Perineural Invasion in Papillary Thyroid Cancer: Rare Indicator of Aggressive Disease. J Am Coll Surg [Internet]. 2020;231(4):e115. Available from:

https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.297

560. Aydin Buyruk B, Kebapci N, Yorulmaz G, Buyruk A, Kebapci M. An Evaluation of Clinicopathological Factors Effective in the Development of Central and Lateral Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Cancer. J Natl Med Assoc. 2018;110(4):384–90.
561. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: Analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. World J Surg. 2012;36(6):1274–8.
562. Van Bockstal MR, Beniuga G, Craciun L, Creytens D, Dedeurwaerdere F, Delvenne P, et al. The Use of Pan-Tropomyosin Receptor Kinase Immunohistochemistry as a Screening Tool for the Detection of Neurotrophic Tropomyosin-Related Kinase Fusions: Real-World Data from a National Multicentric Retrospective Study. Pathobiology. 2022;89(6):393–406.
563. Macerola E, Proietti A, Poma AM, Vignali P, Sparavelli R, Ginori A, et al. Limited Accuracy of Pan-Trk Immunohistochemistry Screening for NTRK Rearrangements in Follicular-Derived Thyroid Carcinoma. Int J Mol Sci. 2022;23(13).
564. Lee Y, Chen J, Huang C, Chen H, Yang A, Hang J, et al. Detection of NTRK1 / 3 Rearrangements in Papillary Thyroid Carcinoma Using Immunohistochemistry , Fluorescent In Situ Hybridization , and Next-Generation Sequencing. Endocr Pathol. 2020;
565. Wu S, Liu Y, Li K, Liang Z, Zeng X. Molecular and Cytogenetic Features of NTRK Fusions Enriched in BRAF and RET Double-Negative Papillary Thyroid Cancer. J Mol Diagnostics [Internet]. 2023;25(8):569–82. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.04.007
566. Park JC, Ashok A, Liu C, Kang H. Real-World Experience of NTRK Fusion – Positive Thyroid Cancer. JCO Precis Oncol. 2023;1–8.
567. Chu Y-H, Dias-Santagata D, Farahani AA, Boyraz B, Faquin WC, Nosé V, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of NTRK - rearranged thyroid carcinoma (NRTC). Mod Pathol [Internet]. 2020; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0574-4
568. Fazeli S, Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Busaidy NL, Hu MI, et al. TRK-Fusion Thyroid Cancer: A Clinical Overview in a Large Population at a Single Cancer Center. J Endocr Soc. 2020;4:165–6.
569. Chu Y-H, Wirth LJ, Farahani AA, Nosé V, Faquin WC, Dias-Santagata D, et al. Clinicopathologic features of kinase fusion-related thyroid carcinomas : an integrative analysis with molecular characterization. Mod Pathol [Internet]. 2020; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0638-5

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel Bilgiler

Adı soyadı: Zeliha YILDIZ

Unvanı: Araştırma görevlisi Dr.

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

İletişim bilgileri:

II-Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu üniversite / fakülte: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi(2007-2013)

Varsa uzmanlık alanı: -

Varsa, akademik ünvanları: Araştırma Görevlisi Dr.

III-İş Tecrübesine Ait Bilgiler

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar:

- Sakarya İl Ambulans Servisi Komuta Kontrol Merkezi, Tabip, 2013-2015

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr., 2017-2018

- İstanbul Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr., 2018-2019

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr., 2019-Halen.

9. EKLER

EK-1: Tez Konusu Onay Formu

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Zeliha YILDIZ
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji

Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	27.08.2018
Uzmanlık Eğitiminin Öngörülen Bitirme Tarihi:	Temmuz 2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof.Dr.Gülçin ŞİMŞEK
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	Prof.Dr.Önder BOZDOĞAN

***Araştırma/Tez Konusu**

Tiroid karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü 5. Edisyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi ile Tiroid Papiller ve Anaplastik Karsinomlarında Nörotropik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması ve Floresan İnsitu Hibridizasyon (FISH) Yöntemiyle Korelasyonu.

1-Araştırma Sorusu

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 yılındaki tiroid tümörleri sınıflandırmasında neler değişmiştir ve vakaların ne kadarında tanı değişikliğine sebep olacaktır? Toplumda sık görülen tiroid karsinomlarında, Nörotropik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) yolağı üzerinden gelişen tümörler neden tespit edilmelidir ve bu tümörlerin saptanmasında hangi yöntemler kullanılmalıdır?

Bu yolak üzerinden gelişen tümörlerin, diğer tiroid tümörlerinden histopatolojik, klinik, prognostik farkları nelerdir?

Bu tümörlerde hedef yönelik tedavi uygulanmasında patolojinin katkısı olabilir mi?

2-Arka Plan ve Gerekçe

Çalışmada tiroid tümörlerini DSÖ'nün yeni sınıflandırmasına göre yeniden incelemek amaçlanmıştır. Son yıllarda tümör gelişim mekanizmalarına etki eden hedefe yönelik tedaviler ve akılcı ilaç uygulamaları ile hastaların sağkalım süresi ve oranlarında büyük başarı sağlanmaktadır. Bu çalışma ile toplumda sıklıkla görülen tiroid papiller karsinom ve mortalite oranları yüksek olan anaplastik tiroid karsinomlarında NTRK füzyonu görülenlerin tespit edilerek tedaviye katkı sağlanması ve tedavide yönlendirici olunması amaçlanmıştır.

3-Araştırmanın amacı

Tiroid tümörlerinin DSÖ yeni sınıflandırmasına göre yeniden incelemek ve NTRK antikoruyla tiroid papiller ve anaplastik karsinomlarında tümör alt gruplarının ayrılması, klinik özelliklerinin saptanması, morfolojik parametrelerin incelenmesi ve prognozlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

4-Hipotez

Tiroid papiller ve anaplastik karsinomlarının gelişim yolaklarından birisi NTRK füzyonlarıdır. NTRK füzyonları immünohistokimyasal antikorlar, FISH ve PCR ve sekans yöntemleri ile tespit edilebilir. **NTRK füzyonu gösteren tümörler farklı klinik, morfolojik ve prognostik özellikler göstermektedir. Bu füzyonun saptanması hastalarda tedaviye katkı sağlayacaktır.**

5-Araştırma türü/tasarım

Retrospektif çalışma.

6- Araştırmanın gerçekleştirileceği yer

Hastane tabanlı, tek merkez, laboratuvar çalışması.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Kliniği.

7- Araştırmanın uygulanacağı popülasyon

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2016 Kasım-2023 Mart yılları arasında tanı almış tiroid karsinomu olguları.

8- Birincil ve ikincil sonlanım noktaları

Birincil sonlanım noktası tiroid tümörlerinin yeni sınıflandırmaya göre revize edilmesi ile papiller tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu vakalarının immünohistokimyasal olarak PAN-TRK antikoru ile taranması, immünohistokimyasal olarak pozitif vakaların FISH yöntemiyle de pozitifliğinin tespiti ve pozitiflik oranlarının belirlenmesi.

İkincil sonlanım noktası pozitif vakaların yaş, cinsiyet, tümör alt grubu, grade, evre, mortalite ve morbidite açısından benzerlik ve farklılıklarının ortaya konması ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması.

9- Araştırma Basamakları

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi'nde 2016 Kasım-2023 Mart yılları arasında tanı almış papiller tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomu olgularında retrospektif olarak arşiv taraması yapılarak çalışma için uygun olguların belirlenmesi.

Arşivde belirlenen vakaların parafin blok ve lamlarının çıkartılması.

Tespit edilen olguların H&E boyalı kesitlerle tekrar değerlendirilmesi ve tanının onaylanması.

Seçilen parafin bloklara doku mikroarray yöntemiyle PAN-TRK antikorlarıyla immünohistokimyasal çalışması yapılması ve mikroskobik inceleme ile PAN-TRK ekspresyonunun değerlendirilmesi.

İmmünohistokimyasal olarak PAN-TRK ekspresyonu pozitif bloklara FISH yöntemi uygulanması.

İmmünohistokimyasal olarak pozitif vakaların FISH yöntemi ile uyum/uyumsuzluğunun belirlenmesi.

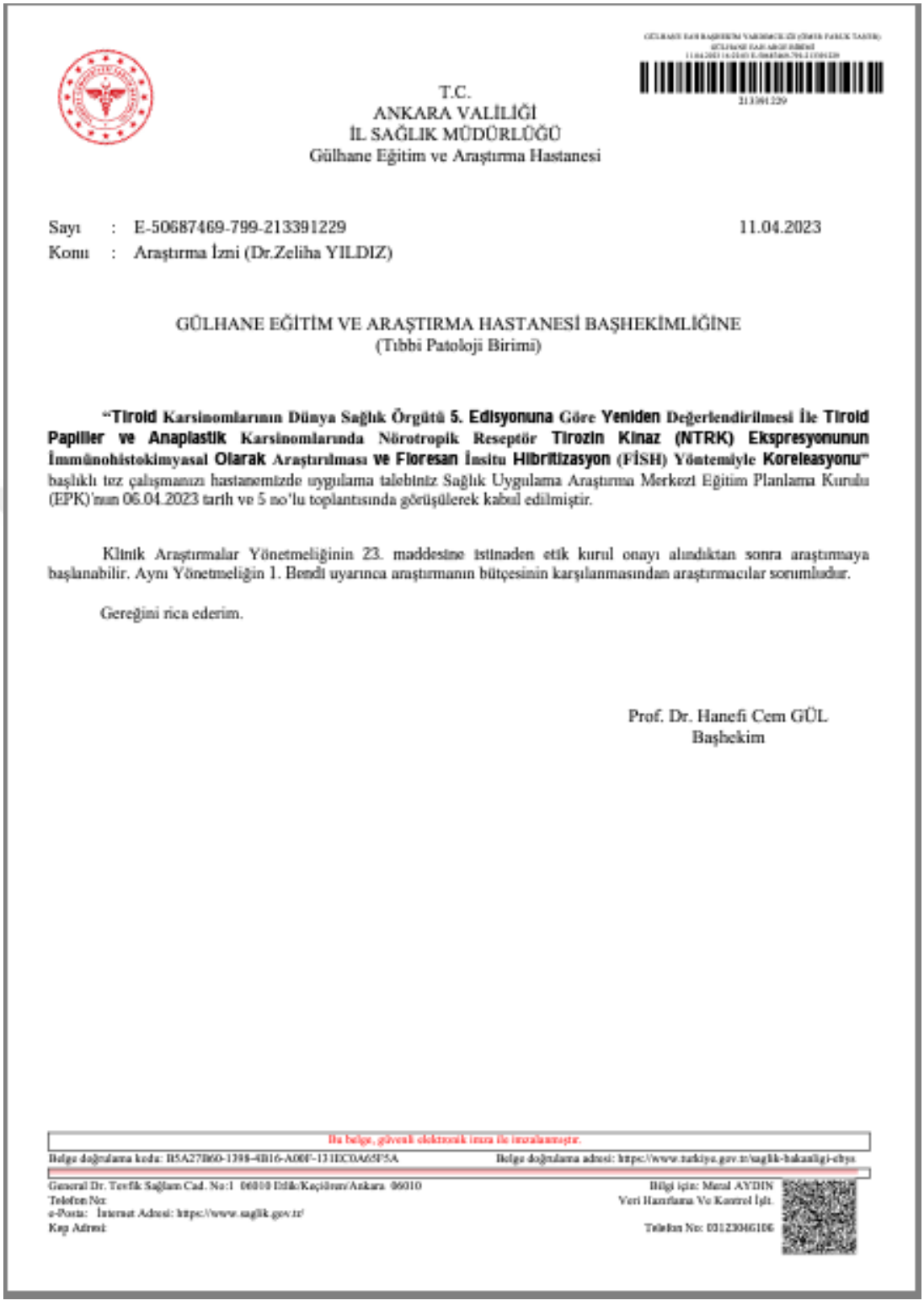
İmmünohistokimya ve FISH değerlendirme sonuçları ve diğer parametrelerin elektronik tablo programına girilmesi.

PAN-TRK ekspresyonu gösteren tümör gruplarında yaş, cinsiyet, tümör alt grubu, derece, evre, mortalite ve morbidite.açısından benzerlik ve farklılıklarının ortaya konması.

Elde edilen verilerin anlamlılığının değerlendirilmesi ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması.
10-Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel güç Çalışmada ilk aşama tarama amaçlı tiroid tümörlerinin saptanması olduğundan alınabilecek en geniş grup çalışmaya alınacaktır. Bu amaçla bir ön çalışma yapılmıştır. 2016 Kasım-2023 Mart yılları arasında yaklaşık 250 adet papiller ve anaplastik tiroid karsinomu olgusu olmak üzere toplam 300 adet tiroid karsinomu olgusu saptanmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken "PASW Statics 18" istatistik paket programı kullanılacaktır. Gruplar arası dağılım farklılıkları için "Kruskal Wallis-H Testi" kullanılacaktır. Anlamlılık ortaya çıkarsa, iki grup arasında farklılık "Mann Whitney U testi" ugyulanarak belirlenecektir. İstatiksel anlamlılık açısından p=0.05 sınır değer olarak kabul edilecektir; ancak birden çok grup değerlendirileceği durumlarda, tip 1 hata yapmaktan sakınmak amacıyla "Bonferroni düzeltmesi" uygulanacaktır. Ortaya çıkan değişkenlerin tanıya katkısını değelerlendirmek için çok değişkenli regresyon analizi kullanılacaktır.
12-Etik Öngörü Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak sürdürülecektir. Hasta üzerinde tedaviye yönelik işlem yapılmayacaktır.
13- Anahtar kelimeler NTRK füzyonu , tiroid , papiller.

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Önder BOZDOĞAN
Kontrol edilmiştir ve uygundur.

EK-2: Araştırma izni



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

213391229

Sayı : E-50687469-799-213391229 11.04.2023
Konu : Araştırma İzni (Dr.Zeliha YILDIZ)

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE
(Tıbbi Patoloji Birimi)

"Tiroid Karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü 5. Edisyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi İle Tiroid Papiller ve Anaplastik Karsinomlarında Nörotropik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması ve Floresan İnsitu Hibritizasyon (FİSH) Yöntemiyle Koreleasyonu" başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Eğitim Planlama Kurulu (EPK)'nun 06.04.2023 tarih ve 5 no'lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi Cem GÜL
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: B5A27B60-1398-4B16-A08F-131ECDA65F5A Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 06010 Etlik/Keçiören/Ankara 06010
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Murat AYDIN
Veri Hazırlama Ve Kontrol İşlt.
Telefon No: 03123046106

EK-3: Etik Kurul Kararı

05366736518

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 16.05.2023
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 16.05.2023
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2023/05
PROJE/ KARAR NO : 2023-193 (Değerlendirilme Tarihi: 16.05.2023)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Önder BOZDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Abdurrahman YURTASLAN Prof.Dr.Nazan BOZDOĞAN, Dr.Zeliha YILDIZ'ın yardımcı araştırmacı oldukları, 2023/193 kayıt numaralı, "**Tiroid karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü 5. Edisyonuna Göre Yeniden Değerlendirilmesi ile Tiroid Papiller ve Anaplastik Karsinomlarında Nörotropik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK) Ekspresyonunun İmmünohistokimyasal Olarak Araştırılması ve Floresan İnsitu Hibridizasyon (FİSH) Yöntemiyle Korelasyonu**" başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ	Üye	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye	
7	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Üye	
8	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM	Üye	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI	Sekreter	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye	
13	Prof. Dr. Türkan YILDIRIM	Üye	
14	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye	
15	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye	
16	Prof. Dr. Umut BEYLİK	Üye	
17	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye	
18	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY	Üye	
19	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
E10k-Ankara Telefon: 0 (312) 304 8435