



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PATOLOJİ KLİNİĞİ

TİROİD NEOPLAZMLARI VE NODÜLER HİPERPLAZİDE SPHİNGOSİNE KİNASE 1 VE CLAUDİN 1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, HBME-1 İLE KARŞILAŞTIRILMASI, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Reyhan Tansel

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

PATOLOJİ KLİNİĞİ

TİROİD NEOPLAZMLARI VE NODÜLER HİPERPLAZİDE SPHİNGOSİNE KİNASE 1 VE CLAUDİN 1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ, HBME-1 İLE KARŞILAŞTIRILMASI, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Reyhan Tansel

Tez Danışmanı:
Uzm. Dr. Pınar Celepli
Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman sevgi ve saygı duyacağım, çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sema Hücümenoğlu'na,

Her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım idari sorumlumuz Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye,

Bilgisi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tezimin her aşamasında her türlü desteği sağlayan tez danışmanım Uzm. Dr. Pınar Celepli'ye,

Doç.Dr. Sema Zergeroğlu'na, Uzm. Dr. Yıldız Albayrak, Uzm. Dr. Mehmet A. Gönültaş, Uzm. Dr. Elif Özer, Uzm. Dr. İbrahim İnce, Uzm. Dr. Eylem Pınar Eser, Uzm. Dr. Özlem Tanas Işıkcı'ya,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Onur Oral, Uzm. Dr. Serap Yolcu, Uzm. Dr. Emrah Kumcu, Uzm. Dr. Gülsüm Şeyma Yalçın, Uzm. Dr. Canan Rızaoğlu, Dr. Duygu Türkbey, Dr. Zümrüt Merve Yaşaran Benk, Dr. Kübra Başarır ve Dr. Fatma Aslan Yay'a,

Güler yüzlü ve cana yakın tavırları ile işlerimizi kolaylaştıran laboratuvar ekibimiz Şefika Mercan, Kadriye Ağlamaz, Haydar Kayabaş, Ahmet İncekol, Huzuli Asil, Ayşe Tokmak, Abdullah Numan Karaaslan, Merve Sedef Çavgın ve güler yüzlü sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve canım kardeşlerime,

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, sevgisiyle, sabrıyla, varlığıyla bana güç veren hayat arkadaşım, çok değerli eşim Mustafa Tansel'e ve hayatımın anlamı çocuklarım Alper ve Nilüfer'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Reyhan Tansel

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....i

İÇİNDEKİLER..... ii

SİMGELER VE KISALTMALAR.....v

TABLO LİSTESİ.....vi

ŞEKİL LİSTESİ.....vii

ÖZET.....x

ABSTRACT.....xi

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

TİROİD BEZİ.....3

Embriyoloji.....3

Anatomi.....4

Histoloji.....5

Fizyoloji.....7

NEOPLASTİK OLMAYAN TİROİD BEZİ HASTALIKLARI.....8

Nodüler Hiperplazi.....8

TİROİD BEZİ NEOPLAZMLARI.....9

Foliküler Adenom.....12

Diğer Enkapsüle Foliküler Paternli Tümörler.....12

1. Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör.....15

2. Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör.....16

3. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı.....17

Papiller Tiroid Karsinomu.....19

1. Papiller mikrokarsinom.....21

2. Enkapsüle varyant.....22

3. Foliküler varyant 22
4. Diffüz sklerozan varyant 22
5. "Tall cell" varyant 23
6. Kolumnar hücreli varyant 23
7. Kribriform-morular varyant 23
8. Hobnail varyant 24
9. Fibromatozis/fasiit benzeri stroma içeren varyant 24
10. Solid/trabeküler varyant 24
11. Onkositik varyant 25
12. İğsi hücreli varyant 25
13. Şeffaf hücreli varyant 25
14. Warthin benzeri varyant 25
Foliküler Tiroid Karsinomu 26
Hürthle Hücreli Adenom 27
Medüller Tiroid Karsinomu 28
SPHINGOSINE KINASE 1 31
CLAUDIN 1 33
HBME-1 36
GEREÇ VE YÖNTEM 37
ARAŞTIRMA GRUBU 37
MAKROARRAY YÖNTEMİ 38
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA 39
İmmünohistokimyasal Değerlendirme 39
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 41
BULGULAR 42
RESİMLER 54
TARTIŞMA 77
SONUÇ 85

KAYNAKLAR 89
ÖZGEÇMİŞ 98
EKLER 99
EK 1 99
EK 2 106
EK 3 107

SİMGELER VE KISALTMALAR

CLDN 1 : Claudin 1

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FA : Foliküler adenom

FTK : Foliküler tiroid karsinomu

FVPTK : Foliküler varyant papiller tiroid karsinom

Gal-3 : Galektin-3

HBME-1 : "Hector battifora mesothelial antigen-1"

HHA : Hürthle hücreli adenom

MPB-FT : Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör

MPB-İDT : Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör

MTK : Medüller tiroid karsinom

NH : Nodüler hiperplazi

NIFTP : "Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary nuclear features"

PTK : Papiller tiroid karsinomu

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

S1P : Sfingozin-1-fosfat

SPHK 1 (SK1) : Sphingosine kinase 1

SPHK 2 (SK2) : Sphingosine kinase 2

TG : Tiroglobulin

TPO : Tiroid peroksidaz

TTF-1 : Tiroid transkripsiyon faktör-1

TTF-2 : Tiroid transkripsiyon faktör-2

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflaması 11

Tablo 2. Enkapsüle foliküler paternli tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflamasına göre isimlendirme önerisi 15

Tablo 3. SPHK1 immünohistokimyasal boyasının değerlendirilmesi için çalışmamızda kullandığımız skorlama sistemi 40

Tablo 4. Claudin 1 immünohistokimyasal boyasının değerlendirilmesi için çalışmamızda kullandığımız skorlama sistemi 41

Tablo 5. Olgu gruplarının cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması 43

Tablo 6. Olgu gruplarının tümör/nodül lokalizasyon özelliklerinin karşılaştırılması 44

Tablo 7. Olgu gruplarının tümör/nodül boyutlarının dağılımı 44

Tablo 8. PTK, FTK ve MTK'de tümör multifokalitesinin karşılaştırılması 45

Tablo 9. PTK, FTK ve MTK'de lenf nodu metastazının karşılaştırılması 46

Tablo 10. PTK, FTK ve MTK'de ekstratiroidal yayılım durumlarının karşılaştırılması 46

Tablo 11. Olgu gruplarında SPHK1 ekspresyon dağılımları 47

Tablo 12. Olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları 48

Tablo 13. Olgu grupları arasında CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonlarının karşılaştırılması 49

Tablo 14. PTK, FTK ve MTK'de tümör multifokalitesinin CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonları ile karşılaştırılması 50

Tablo 15. PTK, FTK ve MTK'de lenf nodu metastazının CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonu ile karşılaştırılması 51

Tablo 16. PTK, FTK ve MTK'de ekstratiroidal yayılımın CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonu ile karşılaştırılması 52

Tablo 17. PTK ve NIFTP olgularında HBME1 ekspresyonunun değerlendirilmesi 52

Tablo 18. PTK ve NIFTP olgularında CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonları ile HBME1 ekspresyonunun karşılaştırılması 53

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Sphingosine kinase (SPHK) reostatı 32

Şekil 2. Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preparat 38

Şekil 3. Gruplara göre olguların yaş dağılımı 42

Şekil 4. PTK, FTK ve MTK gruplarında tümör multifokalitesi dağılımı 45

Şekil 5. PTK, FTK ve MTK gruplarında ekstratiroidal yayılım durumları 46

Şekil 6. Olgu gruplarında SPHK1 ekspresyon dağılımları 47

Şekil 7. Olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları 48

Şekil 8. Papiller tiroid karsinomu 54

Şekil 9. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv tiroid neoplazmı (NIFTP) 54

Şekil 10. Foliküler tiroid karsinomu 55

Şekil 11. Medüller tiroid karsinomu 55

Şekil 12. Hürthle hücreli adenom 56

Şekil 13. Foliküler adenom 56

Şekil 14. Nodüler hiperplazi 57

Şekil 15. Hepatoselüler karsinomda SPHK1 boyanması (kontrol) 57

Şekil 16. Deri biyopsisinde CLDN1 boyanması (kontrol) 58

Şekil 17. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (Boyanma şiddeti BŞ:1) 58

Şekil 18. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2) 59

Şekil 19. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:3) 59

Şekil 20. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:1) 60

Şekil 21. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:2) 60

Şekil 22. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:3) 61

Şekil 23. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:1) 61

Şekil 24. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2) 62

Şekil 25. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:3) 62

Şekil 26. Medüller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:1) 63

Şekil 27. Medüller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2) 63

Şekil 28. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:1) 64

Şekil 29. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:2) 64

Şekil 30. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:3) 65

Şekil 31. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:1) 65

Şekil 32. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:2) 66

Şekil 33. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:3) 66

Şekil 34. Nodüler hiperplazide SPHK1 boyanması (BŞ:1) 67

Şekil 35. Nodüler hiperplazide SPHK1 boyanması (BŞ:2) 67

Şekil 36. Papiller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2) 68

Şekil 37. Papiller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:3) 68

Şekil 38. NIFTP'de CLDN1 boyanması (BŞ:1) 69

Şekil 39. NIFTP'de CLDN1 boyanması (BŞ:2) 69

Şekil 40. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:1) 70

Şekil 41. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2) 70

Şekil 42. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:3) 71

Şekil 43. Medüller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:1) 71

Şekil 44. Medüller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2) 72

Şekil 45. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:1) 72

Şekil 46. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:2) 73

Şekil 47. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:3) 73

Şekil 48. Foliküler adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:1) 74

Şekil 49. Foliküler adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:2) 74

Şekil 50. Nodüler hiperplazide CLDN1 boyanması (BŞ:1)..... 75

Şekil 51. Nodüler hiperplazide CLDN1 boyanması (BŞ:2)..... 75

Şekil 52. Papiller tiroid karsinomunda HBME-1 boyanması 76

Şekil 53. NIFTP'de HBME-1 boyanması..... 76

ÖZET

Amaç: Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserler olup tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomu (PTK) tüm tiroid kanserlerinin %85'ten fazlasını oluşturur. Tiroid kanser insidansı dünyada giderek artmaktadır, ancak mortalitede bir azalma görülmektedir. Tiroid neoplazmlarında çoğu olguda histopatolojik değerlendirme ile doğru tanı konulabilir. Ancak bazı olgularda tanı için histopatoloji tek başına yeterli olmayabilir. Özellikle PTK ve güncel bir tanı olan papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) ayrımı olmak üzere bazı lezyonların tanısı zor olabilmektedir. Bu tür olgularda doğru tanı koymak ve hastalığın prognozuyla ilgili bilgi sahibi olmak için histomorfolojinin yanısıra bazı yardımcı tekniklere ihtiyaç vardır. Daha önce birçok hastalık ve kanser türünde overekspresyonu saptanmış olan Sphingosine kinase 1 (SPHK1) ve Claudin 1 (CLDN1), son yıllarda tiroid neoplazmlarında da araştırılmaya başlanan iki moleküldür. SPHK1, ökaryot membranında bulunan, sfingozini sfingozin-1-fosfata dönüştüren enzimdir. CLDN1 tight junction grubuna ait, interselüler bağlantıları sağlayan bir transmembran proteindir. SPHK1 ve CLDN1 çeşitli normal dokularda görüldüğü gibi, onkojenik özellik kazanarak kanser gelişimine de neden olabilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda tiroidektomi materyalinden tanı almış 58 klasik PTK, 47 foliküler adenom (FA), 32 hürthle hücreli adenom (HHA), 19 NIFTP, 17 foliküler tiroid karsinomu (FTK), 23 medüller tiroid karsinomu (MTK) ve 51 nodüler hiperplazi (NH) olmak üzere toplam 247 olguda SPHK1 ve CLDN1 immünohistokimyasal ekspresyonları değerlendirilmiştir. Ayrıca PTK ve NIFTP'de bu iki marker yanısıra HBME1 ekspresyonu da incelenmiştir.

Bulgular: Bizim çalışmamızda SPHK1 ve CLDN1 ile en yüksek ekspresyon PTK'de izlenmiş olup, oranlar sırasıyla %96,6 ve %100'dür. SPHK1 ekspresyonu açısından, başta PTK-NIFTP olmak üzere FA-FTK, NIFTP-FA gibi çoğu ayrımı zor gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. SPHK1 ekspresyonu ile ekstratiroidal yayılım ve multifokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş, ancak lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. CLDN1

ekspresyonu açısından, PTK-NIFTP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, FA-FTK, NIFTP-FA gibi çoğu grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. CLDN1 ekspresyonu ile ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. HBME1 ekspresyonu PTK'de, NIFTP'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). NIFTP'de SPHK1 ve CLDN1 ile HBME1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, SPHK1 ve CLDN1'in bazı tiroid neoplazmlarında, özellikle PTK'de potansiyel tanısal belirteç adayı olduğunu, ayrıca SPHK1'in tanısal olmanın yanısıra prognostik öneminin de olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte gelecekte, potansiyel terapötik hedef olan SPHK1 ve CLDN1 için çeşitli inhibitörler tiroid kanserlerinin tedavisinde yerini alabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Papiller tiroid karsinomu, NIFTP, tiroid neoplazmları, sphingosine kinase 1, claudin 1, HBME1.

ABSTRACT

Aim: Thyroid cancers, composing 5% of all cancers, are the most common endocrine malignancies. Papillary thyroid carcinoma (PTC) constitutes more than 85% of all thyroid cancers. Although the incidence of thyroid cancer is increasing globally, there is a decrement in mortality rates. In most cases of thyroid neoplasms, accurate diagnosis can be established with histopathological evaluation. However, in some cases, histopathology may not be sufficient for diagnosis alone. Certain lesions can be difficult to diagnose, especially the discrimination of PTC from noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP), which is a recent diagnosis. There is a need for ancillary techniques in addition to histomorphology to make a correct diagnosis and to get information about the prognosis of the disease in these cases. Sphingosine kinase 1 (SPHK1) and Claudin 1 (CLDN1), which have previously been demonstrated to be overexpressed in many diseases and types of cancer, are recently investigated in thyroid neoplasms. SPHK1 is an enzyme that converts sphingosine into sphingosine-1-phosphate in the eukaryotic membrane. CLDN1 is a transmembrane protein belonging to the tight junction group that provides intercellular connections. SPHK1 and CLDN1, as present in various normal tissues, can cause cancer development by gaining oncogenic properties.

Materials and Methods: In our study, we evaluated immunohistochemical expressions of SPHK1 and CLDN1 in 58 classical PTC, 47 follicular adenoma (FA), 32 hurthle cell adenoma (HCA), 19 NIFTP, 17 follicular thyroid carcinoma (FTC), 23 medullary thyroid carcinoma (MTC) and 51 nodular hyperplasia (NH), overall 247 cases which were diagnosed from thyroidectomy material, In addition to these two markers, HBME1 expression were examined in PTC and NIFTP.

Results: In our study, the highest expression with SPHK1 and CLDN1 was observed in PTC and the rates were 96.6% and 100% respectively. In terms of SPHK1 expression, a statistically significant difference was observed between the groups that were most difficult to distinguish, especially PTC-NIFTP, FA-FTC and NIFTP-FA. There was a statistically significant relationship between SPHK1 expression and extrathyroidal dissemination and multifocality, but no significant correlation was

found with lymph node metastasis. No significant difference was found between PTC-NIFTP in terms of CLDN1 expression, however, significant difference was observed between most groups such as FA-FTC and NIFTP-FA. There was no statistically significant relationship between CLDN1 expression and extrathyroidal dissemination, multifocality and lymph node metastasis. HBME1 expression was significantly higher in PTC than NIFTP ($p<0,001$). There was no statistically significant difference in NIFTP between SPHK1 and CLDN1 along with HBME1 expressions.

Conclusion: Our study suggests that SPHK1 and CLDN1 are potential diagnostic marker candidates in some thyroid neoplasms, especially PTC, and that SPHK1 has not only diagnostic but also prognostic significance. In the future, inhibitors for potential therapeutic targets SPHK1 and CLDN1 may be developed in the treatment of thyroid cancers.

KEY WORDS: Papillary thyroid carcinoma, NIFTP, thyroid neoplasms, sphingosine kinase 1, claudin 1, HBME1.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid nodüllerinin çoğu benign olup %5'i malignndir [1]. Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitelerdir. Tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadırlar [2]. 2012 yılında dünyada tiroid kanseri insidansı erkeklerde %1.9 ve kadınlarda %6.1 olarak açıklanmıştır. Ancak insidansı dünyada giderek artmaktadır.

Diferansiye tiroid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %99.8'dir. Bu oran lokal metastazda %97'ye, uzak metastazda ise %57.3'e düşmektedir [2]. 10 yıllık sağ kalım oranı en yüksek olan papiller karsinomdur (PTK)(>%95) [3].

Tiroid neoplazmlarında çoğu olguda histopatolojik değerlendirme ile doğru tanı konulabilir. Ancak bazı olgularda tanı için histopatoloji tek başına yeterli olmayabilir. Özellikle PTK ve güncel bir tanı olan papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) ayrımı olmak üzere bazı lezyonların tanısı zor olabilmektedir. Bu tanısal zorluk, NIFTP'nin tanımlanmasıyla daha da artmıştır. Bu tür olgularda doğru tanı koymak ve hastalığın prognozuyla ilgili bilgi sahibi olmak için histomorfolojinin yanısıra bazı yardımcı tekniklere ihtiyaç vardır. Daha önce birçok hastalık ve kanser türünde overekspresyonu saptanmış olan Sphingosine kinase 1 (SPHK1) ve Claudin 1 (CLDN1), son yıllarda tiroid neoplazmlarında da araştırılmaya başlanan iki moleküldür.

Sphingosine kinase 1, önemli yapısal ve fonksiyonel görevleri olan sfingolipid metabolitlerinden olan sfingozini sfingozin-1-fosfata dönüştüren enzimdir. SPHK'nin sphingosine kinase 1 ve sphingosine kinase 2 olmak üzere 2 izozimi vardır [4]. SPHK1 ağırlıklı olarak sitoplazmada, SPHK2 ise daha çok nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulumda lokalizedir [5, 6]. Bu izozimlerin eksikliği yara iyileşmesinde gecikme, anormal pankreas adacık formasyonu gibi çeşitli problemlere neden olur. SPHK1 bazen, henüz tüm yönleriyle tam olarak aydınlatılamamış onkojenik özellik kazanabilir. SPHK1 overekspresyonu sonucu S1P birikimi olur. Bu da hücre proliferasyonu ve anti-apoptotik mekanizmaları aktive eder, dolayısıyla kanser oluşumu, metastaz ve tedavi (radyoterapi/kemoterapi/hormonoterapi) direncine

sebep olur [7]. Birçok kanser ve hastalık türünde overekspresyonu tanısal, prognostik öneme sahip olan SPHK1'in inhibisyonu da terapötik bir hedef olarak belirlenmiştir.

Claudin 1 tight junction grubuna ait, interselüler bağlantıları sağlayan bir transmembran proteindir [8]. Claudin ailesinin bilinen 27 üyesi vardır. Claudinler hücre membranının lateral yüzeyinin en apikal kısmında lokalizedir [9]. Claudinler komşu hücrelerle bir bağlantı oluşturarak, iyonların ve diğer moleküllerin paraselüler boşluklara hareketini kısıtlayan bir bariyer olarak rol oynar. Moleküllerin plazma membranından geçişini düzenleyen bir paraselüler kanal görevi görür. Hücre polaritesinin korunmasını sağlar [9, 10]. Claudinler çeşitli normal dokularda, hiperplastik dokularda, ayrıca artmış veya azalmış ekspresyon göstererek bazı benign ve malign neoplazmlarda bulunur [11]. Claudin 1, oral, gastrik, karaciğer, serviks uteri, endometrium, over, akciğer ve kolon kanserleri başta olmak üzere insanlarda görülen birçok kanser türünde tanısal veya prognostik öneme sahip olduğu anlaşılan potansiyel bir biomarker [11-13] olmanın yanısıra kanser ve çeşitli inflamatuar hastalıklarda önemli bir terapötik hedef konumundadır [14].

Literatürde tiroid neoplazmlarında SPHK1 ve CLDN1 moleküllerinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda tiroidektomi materyallerinden tanı almış PTK, NIFTP, medüller tiroid karsinomu, foliküler tiroid karsinomu, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom ve nodüler hiperplazi olgularında SPHK1 ve CLDN1 ekspresyonları ve hastaların klinikopatoloik özellikleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi, ayrıca PTK ve NIFTP olgularında bu iki belirteçin HBME ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ

Tiroid bezi boyun ön-orta hatta yerleşimli, kelebek şeklinde endokrin bir organdır. Benzerliği nedeniyle latincede "kalkan" anlamına gelen tiroid, vücutta metabolizma ile ilgili tüm işlemlerin düzgün bir şekilde yapılması ve bunların kontrol edilmesinde görevlidir.

Tiroid bezi fetal dönemden itibaren salgıladıkları hormonlar aracılığıyla işlev görür. Gland yapısında ve/veya fonksiyonlarındaki problemler, çeşitli sorunlara yol açar. Sorunların daha iyi anlaşılması, sonuçlar ve olası çözümler için patolojinin her alanında olduğu gibi tiroid bezinin de embriyoloji, anatomi, histoloji ve fizyolojisinin çok iyi bilinmesi gereklidir.

Embriyoloji

Tiroid bezi gelişimi gestasyonun 22. gününde başlar [15]. Ön endodermden oluşan, farinks tabanında yer alan orta taslak (median anlage) 32. günde aşağı doğru göç etmeye başlar. Nöroektoderm kökenli olup 4. faringeal poştan gelişen 2 yan taslağın da (lateral anlage, ultimobrankial cisimler) göçü sonrası, gestasyonun 44. gününde ön ve yan taslaklar birleşir [15-17]. Primitif farinks epiteline bağlantıyı sağlayan ve dar bir kanal olan "tiroglossal duktus", göç sonrası katılaşır ve gestasyonun 7-10. haftalarında foramen çekumla bağlantısı sonlanarak ortadan kaybolur [18].

Orta taslaktan istmus, sağ ve sol lob oluşur. Orta ve iki yan taslağın füzyonu sonucu kalsitonin salgılayan, C hücreleri olarak da isimlendirilen nöral krest kökenli parafoliküler hücreler meydana gelir.

Gestasyonun 7. haftasında tiroid bezi trakeanın önündeki normal lokalizasyonuna yerleşir. Bununla birlikte solid haldeki hücreler folikül oluşturmaya

başlar. 10-12. haftalarda bu foliküllerde kolloid birikimi ve tiroid hormonlarının sentezlenmesi meydana gelir [17].

Anatomi

Endokrin bezlerin ilk oluşanı ve en büyüğü olan tiroid bezi; boyun ön yüz orta hatta, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdağın inferiorunda yerleşimlidir. Sağ ve sol lob istmusla birbirine bağlıdır. Normal popülasyonda ayrıca %40 oranında, tiroglossal duktusun inferior kısmının kalıntısı olan piramidal loba rastlanır [19].

Erişkin tiroid bezinde her iki lateral lob uzunluğu, transvers ve ön-arka çapı sırasıyla yaklaşık 5 cm, 2 cm ve 3 cm boyutlarındadır. İstmus ve lateral lobların toplam ağırlığı yaklaşık 20 gramdır [20].

Tiroid bezi çevresinde, glandı sıkıca saran, içeri doğru fibröz uzantılarla parankimi lobüllere ayıran, oldukça ince fibröz gerçek bir kapsül bulunur. Bu ince fibröz kapsül üzerinde ayrıca, derin servikal fasyanın oluşturduğu, pretrakeal fasya da denilen gevşek yapıda yalancı bir kapsül izlenir. Derin servikal fasyayı anteriorda strap kaslar olarak da bilinen infrahyoid kaslar (tirohyoid, omohyoid, sternotiroid, sternohyoid kaslar), lateralde ise sternokleidomastoid kaslar sarar [21, 22]. Bunların da üzerinde yüzeye doğru sırasıyla yüzeyel servikal fasya, platisma ve deri bulunur.

Superior ve inferior tiroid arter, tiroidi besleyen iki ana arterdir. Superior tiroid arter genellikle eksternal karotid arterden, bazen de common karotid arterden köken alır. İnferior tiroid arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır. Bazı insanlarda bulunan, tiroidi besleyen bir diğer vasküler yapı tiroid ima arterdir ve bu damar bazen inferior tiroid arterin yerini alabilir. Superior ve orta tiroid ven internal juguler vene, inferior tiroid ven ise aynı taraftaki brakiosefalik vene drene olur [22].

Tiroidin üst ve orta lenfatikleri; superior ve medial derin servikal lenf nodlarına, alt lenfatikleri; inferior derin servikal lenf nodları, pretrakeal, prelaringeal ve supraklavikular nodlara drene olur [22].

Otonom sinir sistemi innervasyonuna sahip tiroid bezinde parasempatik sinirler vagus sinirinin laringeal ve kardiyak dallarından, sempatik sinirler ise superior, medial ve inferior servikal ganglionlardan köken alır. Rekürren laringeal sinir inferior tiroid artere, superior laringeal sinir superior tiroid artere yakın olarak ilerlediğinden, cerrahi sırasında oldukça dikkatli olunmalıdır [23-25].

Histoloji

Tiroid bezi, lümeninde kolloid bulunan, çevresinde tek sıra halinde dizilmiş ve tiroid hormonlarını üreten tiroid folikül epitel hücrelerinden oluşan foliküllerden meydana gelir. Folikül epiteli haricinde tiroidin diğer bir epitelyal hücresi ise kalsitonin üreten, ultimobrankial cisim kökenli nöroendokrin hücreler olan C hücreleridir [26]. Parankimdeki fibröz septalar, çoğunlukla nöral krest kaynaklı ektomezenkimal fibroblastlardan oluşur. Bunun dışında tiroidde mast hücreleri, makrofajlar gibi diğer interstisyel hücreler de bulunur [27]. Literatürde mast hücrelerinin tümörigenezle ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur [28].

Tiroid folikülleri yuvarlak veya oval şekilli olup boyutları değişkendir. Tirosit olarak da adlandırılan tiroid folikül epitel hücrelerinin şekli, aktivite derecelerine göre basıktan küboidal, alçak kolumnara kadar değişkenlik gösterir. Tirositlerin lümene bakan apikal yüzeyi ve ekstrafoliküler alan tarafında bazal laminası bulunur. Bazal lamina ışık mikroskobunda seçilemez. Tirosit sitoplazmaları amfofilik veya soluk asidofiliktir. Nükleusları santral yerleşimli ya da bazal membrana yakındır. Foliküllerin etrafında zengin bir kapiller ağ mevcuttur. Bu sayede folikül hücresinde üretilen hormonlar sistemik dolaşıma verilir. Folikül hücreleri geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı olduğunda Hürthle hücreleri, oksifilik hücreler, Askanazy hücreleri veya onkositler olarak adlandırılır [19, 27, 29].

Tiroid folikül epiteli immunohistokimyasal olarak başta tiroglobulin (TG) olmak üzere tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1), tiroid peroksidaz (TPO), paired-box gene 8 (PAX8), düşük molekül ağırlıklı keratinler (CK7, CK18, CK8, CK19), vimentin, epitelyal membran antijen (EMA), tiroid transkripsiyon faktör-2 (TTF-2), triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) eksprese ederler [19, 30].

C hücreleri genellikle lateral lobların üst 1/3 ve orta kısımda düzensiz bir şekilde dağılım gösterir. Ancak yine de ışık mikroskobuyla ayırt etmek zor olabilir. İmmünohistokimyasal incelemede C hücrelerini belirlemede genellikle kalsitonin kullanılır. C hücreleri ayrıca kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), karsinoembriyonik antijen (CEA), kromogranin, sinaptofizin, TTF-1, düşük molekül ağırlıklı keratin, katakalsin, nöron spesifik enolaz (NSE), sekretogranin-II eksprese eder [30, 31].

Aktif foliküllerde kolloid soluk boyanır ve kenarları dantela gibi olur. İnaktif foliküllerde ise kolloid koyu eozinofiliktir. Kolloid periodik asit-schiff (PAS) ve alcian blue pozitiftir [19]. Kalsiyum okzalat kristalleri tiroid dokusunda görülür, paratiroid dokusunda görülmez. Bu kristallerin varlığı frozen kesitte tiroid dokusunu paratiroid dokusundan ayırmada faydalıdır [32].

Çoğunlukla kolloid sekresyonunun arttığı ve dilate tiroid foliküllerinin izlendiği hiperplastik durumlarda olmak üzere, normal tiroidde de rastlanabilen, folikül duvarının tek bir kutbunda görülen, kolloid içine protrude olmuş sekonder folikül hücre grupları "Sanderson polsterleri" olarak isimlendirilmiştir. Gland aktivasyonun arttığı durumlarda benign mikropapiller/papiller konfigürasyonlar da görülebilir, ancak papiller tiroid karsinomunun (PTK) nükleer özelliklerini göstermemesi ile papiller karsinomdan kolayca ayırt edilir [33].

Tiroid dokusunda bazen solid hücre yuvaları (solid cell nest, SCN) olarak adlandırılan, ultimobrankial cisim artıkları olduğu düşünülen, interfoliküler hücre kümeleri görülebilir. SCN, santral yerleşimli oval nükleuslu esas hücreler ve yuvarlak nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı C hücreleri olmak üzere iki tip hücreden oluşur. Çoğunlukla solid olmakla birlikte kistik paternde de görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak CEA, kalsitonin, p63, p40 eksprese ederler. TTF-1 ve hector battifora mesothelial antigen-1 (HBME-1) negatiftirler. Mukoepidermoid karsinom, medüller karsinom gibi bazı primer tiroid karsinomlarının SCN'lerden geliştiğine dair bazı hipotezler öne sürülmüştür [34].

İntratiroidal paratiroid, tükrük bezi dokusu, çizgili kas demetleri, ektopik timus adaları, osseöz metaplazi, kemik iliği metaplazisi, adipöz metaplazi, kıkırdak dokusu ve skuamöz metaplazi tiroidde görülebilen varyasyonlardır [35, 36].

Fizyoloji

Hipotalamustan salgılanan tirotropin-releasing hormon (TRH), ön hipofizi uyarır. Bunun sonucunda ön hipofizden salgılanan, yarı ömrü yaklaşık 60 dk olan ve pikler halinde salınan tirotropin-stimulating hormon (TSH), tiroid folikül hücrelerini uyarır [37].

Tiroid folikül hücreleri T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroid hormonlarını sentezler ve depolar. T3 ve T4, TSH üzerinde negatif feedback etkiye sahiptir. Daha etkili ve aktif form olan T3'ün %80'i, periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu sonucu oluşur, kalan %20'si ise tiroidden kaynaklanır. Tiroidde hormon salgılayan bir diğer hücre tipi olan C hücreleri ise kalsitonin sekrete eder [37].

Tiroid hormon sentezi için öncelikle foliküllerin çevresindeki kapiller ağdan elde edilen iyodür, bazolateral membrandaki sodyum/iyodür symporter (NIS) yoluyla aktif transportla folikül hücresine girer. İyodür, klorür/iyodür değiştirici bir protein olan pendrin aracılığıyla folikül hücresinin apikal yüzeyinden kolloide gönderilir. Öncelikle, folikül hücresinin apikal membranında bulunan tiroid peroksidaz etkisiyle, iyodür iyonunun oksidasyonu sonucu iyot oluşur. Tiroid folikülü TSH ile uyarıldığında tiroid peroksidaz kolloiddeki iyotu, tiroglobulin (TG) molekülündeki tirozine kovalent bağlar. TG'deki tirozine bir iyot bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur. Tiroid peroksidaz tarafından MIT ve DIT birleştirilerek T3, DIT ve DIT birleştirilerek T4 meydana gelir. Sonra TG kolloidden tirosit içine alınır. Oluşan T4 ve T3, TG'nin proteazlarla lizise uğraması sonucu serbest hale gelir ve folikül hücresi bazal membranından difüzyonla kapillerlere geçerek dolaşıma girer. TG'nin lizisi ile T3 ve T4 oluşturmamış MIT ve DIT'ler de serbestlenir. Bunlar dehalojenaz tarafından deiyodinasyona uğrar ve tekrar kullanılmak üzere iyodür oluşur [37].

Tiroid hormonları neredeyse tüm dokuları etkilemekle birlikte, fizyolojik fonksiyonlarından bazıları şunlardır [38, 39];

- Hücresel metabolik aktiviteyi artırır. Mitokondri sayısını ve aktivitesini artırır. Hücre membranında iyonların aktif transportunu artırır.
- Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını düzenler.
- Bazal metabolizma hızını artırır.
- Sıcaklık regülasyonunda etkilidir.
- Çok sayıda genin transkripsiyonunu artırır, nükleer reseptörleri aktive eder.
- Büyümede etkilidir.
- Fetal dönemde ve doğum sonrası ilk birkaç yılda beyin gelişimi ve büyümesini sağlar.
- Seksüel fonksiyonlara etki eder.
- Kan akımını, kalp hızını, kardiyak kontraktilite ve kardiyak outputu artırır.
- Akciğer gelişiminde, solunum sayısı ve derinliğinde etkilidir.
- Gastrointestinal motiliteyi, sindirim sıvılarının salgılanma hızını ve iştahı artırır.
- İskelet ve kas sisteminin normal gelişimini sağlar.
- Epidermis ve saç foliküllerinin büyümesi ve maturasyonunda etkilidir.

NEOPLASTİK OLMAYAN TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

Nodüler Hiperplazi

Nodüler hiperplazi (NH) en sık görülen tiroid bezi hastalığıdır. Tiroidde birden fazla nodül ve boyut artışı izlenir. Nodüler hiperplazi, nodüler guatr, multinodüler hiperplazi, multinodüler guatr (MNG), kolloidal nodül, kolloidal guatr, nontoksik guatr ve adenomatoid hiperplazi sinonim terimlerdir [40].

Nodüler hiperplazi etyolojisi çoğu olguda tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın oluşmasında genetik, endojen ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. İyot eksikliği NH etyolojisinde en önemli çevresel faktör olarak yerini korumaktadır. Ayrıca sigaranın da NH patogenezinde etkisi vardır [41, 42].

MNG kadınlarda daha sık görülür. Hastaların çoğu ötiroiddir. Basıya bağlı dispne, disfaji gibi bulgular görülebilir. Otopsi serilerinde MNG oranı %50 civarındadır [40].

Makroskopik olarak tiroid bezi büyüktür, şekil bozukluğu görülebilir, ancak kapsülü intakttır. Ana glanda bağ doku ile tutunmuş parazitik nodüller izlenebilir. Glandın kesit yüzünde enkapsüle, parsiyel kapsüllü veya sınırları net olarak seçilemeyen farklı boyutlarda multiple nodüller izlenir. Kanama, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon alanları görülebilir [40].

Mikroskopik olarak küboidal, kolumnar ve basık epitelle döşeli, farklı büyüklükte foliküller izlenir. Berrak sitoplazma değişiklikleri, onkositik metaplazi ve reaktif endotelyal hiperplazi izlenebilir. Bazı nodüller kısmen veya tamamen onkositlerden oluşabilir [19]. Bazen iyi sınırlı solid veya mikrofoliküler hücre kümeleri görülebilir ve bunlar "sekonder proliferasyon odakları" olarak adlandırılır. Bazı dilate foliküllerin bir kutbunda, kimi zaman papiller yapı şeklinde de görülebilen küçük folikül grupları görülebilir. Bunlar "Sanderson polsterleri" olarak adlandırılır. Bunlar PTK benzeri nükleer özellikler göstermemesiyle papiller karsinomdan ayrılır [19]. HBME-1, CK19 ve Galektin-3 (Gal-3), ayrımı zor olguların tanısında yardımcıdır.

Asemptomatik olgularda tedaviye gerek yoktur, klinik takip önerilir. NH'de tedavi yöntemleri tiroid hormon supresyon tedavisi, radyoaktif iyot tedavisi, radyoablasyon tedavisi ve subtotal veya totale yakın/total tiroidektomidir [40].

TİROİD BEZİ NEOPLAZMLARI

Tiroid nodüllerinin çoğu benign olup %5'i malignndir [1]. Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitelerdir. Tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadırlar [2]. 2012 yılında dünyada tiroid kanseri insidansı erkeklerde %1.9 ve kadınlarda %6.1 olarak bildirilmiştir. Ancak dünyada insidansı giderek artmaktadır. 2030 yılında ABD'de tiroid kanserinin en sık görülen dördüncü kanser türü olacağı öngörülmektedir [43].

Tanı, tedavi ve risk faktörü maruziyetindeki değişikliklerin insidans artışında payı olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin klinik uygulamada yaygın kullanımı insidans artışına sebep olan en önemli faktörlerdendir. Ancak buna karşılık mortalitede bir azalma söz konusudur [43].

Tiroid tümörlerinde endojen, çevresel ve genetik faktörlerin rolü vardır. İyot eksikliği, iyonizan radyasyon, x-ray, artmış vücut kitle indeksi, diyabetes mellitus, aile öyküsü, bazı genetik değişiklikler, gen füzyonları ve mutasyonları çeşitli tiroid kanserlerinin gelişimindeki bazı risk faktörleridir [44, 45]. Çocukluk çağında atom bombası radyasyonuna maruziyetin, Çernobil faciası gibi nükleer kaza etkileri de takip eden birkaç dekat boyunca görülmüştür [44].

Diferansiye tiroid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %99.8'dir. Bu oran lokal metastazda %97'ye, uzak metastazda ise %57.3'e düşmektedir [2]. 10 yıllık sağ kalım oranı en yüksek olan papiller karsinomdur (>%95) [3].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017 yılında endokrin organ tümörlerinin yeni sınıflaması yapılmıştır. Tiroid tümörleri sınıflamasında da bazı değişiklikler mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1. Tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflaması [46].

Foliküler adenom

Hyalinize trabeküler tümör

Diğer enkapsüle foliküler paternli tiroid tümörleri
Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör
Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör
Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı

Papiller tiroid karsinomu (PTK)
Papiller karsinom
Foliküler varyant PTK
Enkapsüle varyant PTK
Papiller mikrokarsinom
Kolumnar hücreli varyant PTK
Onkositik varyant PTK

Foliküler tiroid karsinomu (FTK), NOS
FTK, minimal invaziv
FTK, enkapsüle anjioinvaziv
FTK, yaygın invaziv

Hürthle (onkositik) hücreli tümörler
Hürthle hücreli adenom
Hürthle hücreli karsinom

Az diferansiye tiroid karsinomu

Anaplastik tiroid karsinomu

Skuamöz hücreli karsinom

Medüller tiroid karsinomu

Mikst medüller ve foliküler tiroid karsinomu

Mukoepidermoid karsinom

Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom

Müsinöz karsinom

Ektopik timoma

Timus benzeri diferansiasyon gösteren iğsi epitelyal tümör

İntratiroid timik karsinom

Paraganglioma ve mezenkimal/stromal tümörler
Paraganglioma
Periferal sinir kılıfı tümörleri (PSKT)
Schwannom
Malign PSKT
Benign vasküler tümörler
Hemanjiom
Kavernöz hemanjiom
Lenfanjiom
Anjiosarkom
Düz kas tümörleri
Leiomyom
Leiomyosarkom
Soliter fibröz tümör

Hematolenfoid tümörler
Langerhans hücreli histiyositozis
Rosai-Dorfman hastalığı
Foliküler dendritik hücreli sarkom
Primer tiroid lenfoma

Germ hücreli tümörler
Benign teratom (grade 0 veya 1)
İmmatür teratom (grade 2)
Malign teratom (grade 3)

Sekonder tümörler

Foliküler Adenom

Foliküler adenom (FA) genellikle tek ve kapsüllü bir nodül şeklinde izlenen benign tiroid neoplazmıdır. Nadiren multiple olabilir. Birden fazla adenoma görünümüne sahip nodül izlenen olgular için adenomatöz değişiklikler gösteren nodüler hiperplazi tanıları daha uygundur.

Foliküler adenom kadınlarda daha çok görülür ve yetişkin otopsi serilerinde insidansı %3-5'tir [47, 48]. FA'ların yalnızca %1'i olan toksik adenomların boyutu genellikle 3 cm'ye ulaştığında, hipertiroidi bulguları görülmeye başlar [49]. Genellikle palpasyonla fark edilmekle birlikte görüntüleme esnasında insidental olarak da tespit edilebilir. Boyutu büyükse basıya bağlı semptomlar görülebilir [1]. İyot eksikliği ve radyasyon maruziyeti bilinen risk faktörleridir. Ayrıca Carney kompleksi ve PTEN hamartom tümör sendromlarında (özellikle Cowden sendromu) foliküler adenom görülebilir [50, 51].

Foliküler adenomlar makroskopik olarak iyi sınırlı, kapsüllü, tek, solid, kesit yüzeyi homojen, kahverengi, ten ya da gri-beyaz renkte, etsi görünümde nodüllerdir.

Mikroskopik olarak adenomun çevresinde çok kalın olmayan fibröz kapsül izlenir. Kapsül ve damar invazyonu izlenmez. Mikrofoliküler, makrofoliküler, normofoliküler, solid, trabeküler, nadiren de insüler büyüme paterni gösterebilir. FA'yı oluşturan hücreler küçük yuvarlak nükleuslu, nükleusu bazal yerleşimli, amfofilik veya soluk eozinofilik sitoplazmalı, küboidal, kolumnar ya da poligonal şekillidir. Hiperfonksiyone adenomların sitoplazmaları vakuollü görünümde olabilir. FA'da papiller karsinomun nükleer özellikleri izlenmez. Mitoz nadirdir. Hyalinizasyon, kalsifikasyon, hemoraji, ödem, kartilajinöz ve osseöz metaplazi görülebilir.

İmmunohistokimyasal olarak TG, TTF-1, PAX8, TPO, TTF-2 (FOXE1) ve sitokeratinler pozitiftir [30]. HBME-1, Gal-3 ve CITED1 bazen pozitif olabilir [52]. CK19 çoğunlukla negatif bulunur [53]. CEA, kalsitonin ve nöroendokrin markerlar negatiftir [30]. Ki67 proliferasyon indeksi %3'ten azdır [54].

Foliküler adenomun varyantlarının klinik bir önemi yoktur, ancak diğer patolojilerin ayrımı için bunların bilinmesi önem arz eder. FA varyantları şunlardır [46]:

- Hiperfonksiyone (toksik veya sıcak) adenom
- Papiller hiperplazi gösteren foliküler adenom
- Lipoadenom (adenolipom)
- Bizar nükleuslu foliküler adenom
- Taşlı yüzük hücreli foliküler adenom
- Berrak hücreli foliküler adenom
- İğsi hücreli foliküler adenom
- Siyah foliküler adenom

Hiperplastik nodül ve adenom ayrımının zor olduğu olgularda moleküler testler tanıya yardımcı olabilir. Foliküler adenomda RAS mutasyonu sık görülen genetik değişikliklerdendir. Daha az oranda PAX8/PPARG gen rearranjmanı, EIF1AX mutasyonu, TERT promoter mutasyonu, PPARG-THADA füzyonu da izlenebilir. Hiperfonksiyone adenomların çoğunda EZH1 mutasyonu ile birlikte TSHR veya GNAS mutasyonuna rastlanır [55].

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, radyoloji ve foliküler neoplazi/foliküler neoplazi şüphesinde güncel olarak önerilen moleküler testler sonucu foliküler adenom düşünülen hastalarda tedavi lobektomidir.

Diğer Enkapsüle Foliküler Paternli Tümörler

Enkapsüle foliküler varyantlı tümörlere önceleri karsinoma tanılı oldukları için daha agresif tedaviler (total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi) uygulanmıştır. Ancak hastaların takiplerinde rekürrens ve metastaz riskinin oldukça düşük olduğu izlenmiştir. Yapılan çalışmalarla bu hasta grubunda tedavi olarak lobektominin yeterli olduğu görülmüştür. Hastaların karsinom tanısı nedeniyle gereksiz aşırı tedaviye maruz kalmaması için yeniden isimlendirme ihtiyacı doğmuştur.

Enkapsüle foliküler paternli tümörler için Çernobil Patologlar Grubu ve Uluslararası Endokrin Patoloji Derneği Çalışma Grubu (International Endocrine Pathology Society) yeniden isimlendirme önerilerinde bulunmuştur [56, 57]. DSÖ bu önerileri değerlendirip revize ederek 2017 yılında güncel tiroid tümörleri sınıflamasını oluşturmuştur. "Diğer enkapsüle foliküler paternli tümörler" başlığı altında davranış kodu 1 (belirtilmemiş, borderline veya davranışı belirsiz) olan yeni bir tiroid tümör grubu bu son sınıflamada yerini almıştır. Bu tümörler arasında ayrımın PTK benzeri nükleer özelliklerin, kapsül ve/veya damar invazyonunun varlığı, şüphesi ve yokluğuna göre yapılması önerilmektedir (Tablo 2).

Kapsüler invazyon şüphesi, tümörle bağlantılı olan hücrelerin tümör kapsülüne tam kat olmaksızın yayılımı veya kapsülde izole tümör hücre gruplarının görülmesidir [58, 59]. Vasküler invazyon şüphesi ise tümör hücre gruplarının fibröz kapsüldeki vasküler boşluklar içinde, trombüsle ilişkisi ve üzerinde endotel hücreleri olmaksızın bulunması veya tümör hücre gruplarının tümör kapsülündeki vasküler boşluklara bitişik halde olması [46], özetle klasik vasküler invazyon kriterlerini tam olarak karşılamamasıdır [60].

Diğer enkapsüle foliküler paternli tümörler başlığı altında üç yeni antite ele alınmaktadır:

- Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör (MPB-FT)
- Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (MPB-İDT)
- Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features)

Bu yeni grup tümörlerle ilgili sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma mevcut olup daha çok data ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Enkapsüle foliküler paternli tiroid tümörlerinin 2017 DSÖ sınıflamasına göre isimlendirme önerisi [46].

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="3">Kapsüler veya vasküler invazyon</td></tr>
<tr><td>Var</td><td>Şüpheli</td><td>Yok</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PTK nükleer özellikleri</td><td>Var</td><td>İnvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK</td><td rowspan="2">Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör</td><td rowspan="2">Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı</td></tr>
<tr><td>Şüpheli</td><td>İyi diferansiye karsinom, NOS</td></tr>
<tr><td>Yok</td><td>Foliküler karsinom</td><td>Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör</td><td>Foliküler adenom</td></tr>
</table>

1. Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör: Papiller benzeri nükleer özellikler göstermeyen enkapsüle veya iyi sınırlı foliküler paternli tümörlerde, kapsüler veya vasküler invazyon şüphesi varsa DSÖ'nün önerdiği ve son sınıflamasında yer alan güncel terminoloji "malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör"dür. Sinonimi atipik adenomdur [61]. Bu tanım, foliküler adenom ve foliküler karsinom arasında ayrımın net olarak yapılamadığı borderline olguları ifade eder. MPB-FT prevalansı İtalya'da %0.6, Fransa'da %7.6 olarak bulunmuştur [62, 63].

Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör genellikle foliküler adenom veya hiperplastik nodül görünümünde tek nodül olarak izlenir. Mikroskopik olarak tamamen foliküler yapılardan oluşmaktadır. Küçük-orta, yuvarlak nükleuslara sahiptir. PTK nükleer özellikleri görülmez. Total olarak örneklenmesine ve detaylı incelenmesine rağmen kapsüler veya vasküler invazyon şüphesi mevcuttur.

İmmünohistokimyasal olarak foliküler adenom, minimal invaziv foliküler karsinom ve hiperplastik nodüllerle benzer boyanma özellikleri gösterir [46]. Ki 67 proliferasyon indeksi %3'ten azdır [54]. Genetik profili foliküler neoplazmlara benzerlik gösterir. Olguların yaklaşık %13'ünde NRAS mutasyonu saptanmıştır. Bazı olgularda ise HRAS mutasyonu, TERT promoter mutasyonu veya PAX8-PPARG gen rearranjmanı saptanmış olup hiçbir MPB-FT olgusunda BRAF mutasyonu bulunmamıştır [46, 61].

Benign tiroid nodül/tümör tanılı 2978 olguyla yapılan retrospektif bir çalışmada 5 olguda uzak metastaz izlenmiş olup, bunlardan 2 tanesinin MPB-FT özelliklerini taşıdığı görülmüştür [64]. Sonuç olarak bu tümörlerin rekürrens ve metastaz riski oldukça düşüktür ve tedavide basit eksizyon yeterlidir [54].

2. Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör: Enkapsüle veya iyi sınırlı foliküler paternli tümörlerde kapsüler veya vasküler invazyon şüphesi varsa, bununla birlikte iyi gelişmiş veya parsiyel PTK benzeri nükleer değişiklikler mevcutsa bu olgular için DSÖ'nün önerdiği yeni terminoloji "malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör"dür. MPB-İDT prevalansı İtalya'da %0.5, Fransa'da %8.1, Japonya'da %5.6 oranında bildirilmiştir [62, 63, 65].

Olguların çoğu 1-3 cm arasındadır. Mikroskopik olarak tamamen foliküler yapılardan oluşmaktadır. Çevre parankimde çeşitli oranlarda hiperplastik nodül ve lenfositik tiroidit bulguları görülebilir. İyi gelişmiş veya kısmi PTK benzeri nükleer özellikler görülür. Total olarak örneklenmesine ve detaylı incelenmesine rağmen kapsüler ve/veya vasküler invazyon şüphesi mevcuttur. Eğer invazyon olmadığı kanıtlanırsa bu durumda tanı NIFTP olmalıdır [46].

İmmünohistokimyasal özellikleri foliküler varyant PTK (FVPTK) ile benzerlik gösterir. HBME-1, Gal-3 ve CK19 pozitif olabilir [46]. Ki67 proliferasyon indeksi %3'ün altındadır [54]. Gen ekspresyon ve mikroRNA profili benign foliküler nodül ve papiller karsinom arasında olup heterojendir. Olguların bir kısmında NRAS ve RET/PTC1 mutasyonları tespit edilmiştir [46].

Diğer borderline tiroid tümörleri gibi MPB-İDT'ler için de daha çok veriye ihtiyaç olmakla birlikte, çalışmalar rekürrens ve metastaz riskinin çok düşük olduğunu göstermektedir. Tedavide basit eksizyon yeterlidir [54].

3. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı: Kapsüler/vasküler invazyon şüphesi olmayan enkapsüle veya iyi sınırlı foliküler paternli tümörlerde, PTK benzeri nükleer özellikler mevcut ise tanı 2017 DSÖ'ye göre NIFTP'dir. Çalışmalar, bu özelliklere sahip tümörlere karsinom denilerek gereksiz aşırı tanı ve aşırı tedavi yapıldığını ortaya koymuştur. Bu nedenle bu tümörleri karsinom tanımından kurtarmak için yeniden isimlendirme gereksinimi sonucu tiroid tümörlerinde borderline tümör grubu oluşturulmuştur [46, 57]. Bunun sonucunda, bu yeni antitenin ortaya çıkmasında en önemli tümör grubu olan ve eski terminolojiyle noninvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK, artık NIFTP olarak adlandırılmaktadır. Amerika'da NIFTP prevalansı tahminen %10-20 oranındadır [57]. Hastaların çoğu 40-60'lı yaşlardadır [46].

Klinik olarak, ağrısız, bazen boyut artışına bağlı bası semptomlarına neden olabilen tiroid nodülleri şeklinde prezente olur. Hastalar ötiroiddir [46]. NIFTP genellikle soliter nodül şeklinde izlenir. Kesit yüzeyi krem-beyaz kahverengi homojen görünümdedir. Kapsül genellikle incedir. Kapsülün tamamı incelenmeli ve invazyon varlığı kesinlikle ekarte edilmelidir. Ancak tümör parsiyel kapsüllü veya kapsülsüz olup parankimden iyi sınırla ayrılmış olarak da izlenebilir. Nükleer değişiklikler fokal, yama tarzı veya diffüz olabilir [46]. Tümör değişken oranlarda kolloid içerir. Abortif papilla yapıları görülebilir, ancak fibrovasküler kor içeren gerçek papilla izlenmez. 1cm'den küçük boyutlu tümörlerin durumu ile ilgili 2017 DSÖ sınıflamasında bir netlik olmamakla birlikte, Nikiforov ve arkadaşları NIFTP ile ilgili çalışmalarına 1

cm'den büyük lezyonları dahil etmişlerdir. Ancak Shafique ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1cm ve daha küçük çaplı unifokal lezyonların da NIFTP olarak sınıflandırılabileceği belirtilmektedir [66, 67].

NIFTP tanı kriterleri [46]:

1. Enkapsüle veya iyi sınırlı tümör
2. Foliküler büyüme paterni (aşağıdaki tüm özelliklerle birlikte)
   - <%1 papilla
   - Psammom cisimciği olmaması
   - <%30 solid, trabeküler veya insüler büyüme paterni
3. Papiller karsinoma nükleer özellikleri (nükleer skor 2-3)
4. Lenfovasküler veya kapsüler invazyon olmaması
5. Nekroz olmaması
6. Yüksek mitotik aktivite olmaması
   - Mitoz <3 (10 büyük büyütme alanı)

Papiller karsinom nükleer özellikleri üç kategoride değerlendirilir ve 0-3 arasında skorlanır. NIFTP tanısı için skor 2-3 olmalıdır. Buna göre [46];

- Boyut ve şekil (büyüme, üst üste binme, kalabalıklaşma, uzama)
- Membran düzensizlikleri (düzensiz kontur, çentik, kıvrım, psödoinklüzyon)
- Kromatin özellikleri (şeffaflaşma, camsı nükleus)

İmmünohistokimyasal incelemede HBME-1, Gal-3 ve CK19 pozitif olabilir. Brandler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NIFTP olgularının çoğunda (%67) RAS mutasyonu (NRAS>HRAS>KRAS) saptanmıştır. Bazen BRAF K601E mutasyonu, PAX8/PPARG veya THADA/IGF2BP3 gen füzyonları görülebilir [68]. BRAF V600E ve RET füzyonu görülmez [46]. TERT mutasyonu saptanan olgular daha agresif seyir gösterdiğinden TERT mutasyonu varlığında NIFTP tanısından uzaklaşılabilir [69].

Prognozu oldukça iyidir. Rekürrens oldukça düşüktür [57]. Cerrahi sonrası ilk 15 yıl nüks oranı <%1'dir [70]. Ancak cerrahi sınır pozitif olgularda rekürrens görülebilir [71]. Tedavide lobektomi yeterlidir.

Papiller Tiroid Karsinomu

Papiller Tiroid Karsinomu, tüm yeni endokrin kanserlerin %96'sını oluşturur [72]. Tüm tiroid kanserlerinin %85'ten fazlasını oluşturur [73]. İnsidansı kadınlarda, erkeklerden üç kat fazladır. Amerika'da tanı anında ortalama yaş 50'dir, ayrıca 2003-2012 yılları arası 5 yıllık sağkalım oranı %97.9'dur [46]. Klasik PTK'nin nüks oranı %7 civarındadır, hastalık ilişkili ölüm oranı %1'in altındadır [74].

Etyolojisinde en önemli risk faktörü iyonizan radyasyon maruziyetidir. Bunun dışında obezite, diyabet, nitratlı yiyecekler, aşırı iyot alımı ve genetik faktörler tanımlanmış diğer risk faktörleridir [46].

Klinik olarak genellikle tiroidde ağrısız kitle şeklinde prezente olurlar. Servikal lenfadenopati görülebilir. Büyük tümörlerde disfaji, ses kısıklığı gibi basıya bağlı semptomlar görülebilir [46]. Olguların %27'sinde tanı anında servikal lenf nodu metastazı raporlanmıştır [75]. USG'de genellikle düzensiz sınırlı hipoekoik veya izoekoik solid nodül, sintigrafide ise soğuk nodül şeklinde görülür [46].

Makroskopik olarak krem-beyaz renkli, elastik kıvamlı, genellikle düzensiz sınırlı ve boyutları değişkendir. Tek veya multifokal olabilir. Kalsifikasyon, kistik değişiklikler izlenebilir.

Mikroskopik olarak klasik (konvansiyonel) PTK'nin iki temel özelliği vardır. Bunlar papilla yapıları ve nükleer değişikliklerdir. Papillalar, ortasında fibrovasküler kor içeren, neoplastik epitelle döşeli gerçek papilla özelliğindedir. Nükleusta büyüme, kontur düzensizliği, elongasyon, şeffaflaşma, çentiklenme, üst üste binme ve psödoinklüzyon (sitoplazmanın nükleus içine invajinasyonu) izlenir. PTK sitoplazması genellikle soluk eozinofiliktir. Papiller patern baskındır, ancak pür papillalardan oluşan olgular nadirdir. Papiller patern yanısıra foliküler patern, ayrıca fokal olarak solid ve trabeküler patern de görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında

psammom cisimleri görülür. Gerçek psammom cisimleri stromada veya lenfatik kanallarda izlenmelidir. Skuamöz metaplazi izlenebilir. Mitoz nadirdir veya yoktur. [46].

İmmünohistokimyasal olarak TTF-1, TG, PAX8, PANCK, CK7, CAM5.2 pozitiftir. Ayrıca HBME-1, Galektin-3, CK19 ve CITED-1 pozitifliği de benign lezyonlardan ayrımda yardımcı olur. Bunlar içinde PTK'ye en spesifik olan HBME-1, en az spesifik olan ise CK19'dur.

En sık görülen genetik değişiklik BRAF mutasyonudur. Bu mutasyon tüm PTK'lerin ortalama %45'inde görülmekle birlikte çok daha yüksek oranlarda da izlenebilir [76]. Bunlar arasında BRAF V600E agresif davranış, yüksek rekürrens riski ve radyoaktif tedaviye kötü yanıt ile ilişkilidir. En sık görülen gen rearranjmanı RET/PTC1'dir. Diğerleri NTRK3, NTRK1 ve ALK'dir [46]. RAS mutasyonu olguların %10-15'inde (en sık FVPTK) izlenir [76]. Aynı şekilde EIF1AX mutasyonu da daha çok foliküler varyantta görülür. TERT mutasyonu daha ileri evre PTK'lerde görülür ve yüksek rekürrens, tümör ilişkili mortalite ve uzak metastazla ilişkilidir [77].

Papiller tiroid karsinomu, düşük oranda bazı herediter kanser sendromlarıyla ilişkili olabilir. Bunlar familyal adenomatöz polipozis, Carney kompleksi ve Werner sendromudur. PTK ayrıca sendromik olmayan familyal tiroid kanseri olarak da görülebilir [46].

2017 DSÖ'ye göre PTK'nin klasik tip haricinde, papiller mikrokarsinom, enkapsüle varyant, foliküler varyant, diffüz sklerozan varyant, "tall cell" varyant, kolumnar hücreli varyant, kribriform-morular varyant, hobnail varyant, fibromatozis/fasit benzeri stroma içeren papiller tiroid karsinomu, solid/trabeküler varyant, onkositik varyant, iğsi hücreli varyant, şeffaf hücreli varyant ve Warthin benzeri varyant olmak üzere 10'dan fazla histolojik tipi vardır. En sık görülen form klasik PTK olup, bunu sırasıyla papiller mikrokarsinom, foliküler ve enkapsüle varyantlar takip eder [78]. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) "tall cell", kolumnar hücreli ve hobnail hücreli varyantları agresif tip PTK'ler olarak tanımlamıştır [3].

Prognoz, klinik evreden etkilenir. Bağımsız risk faktörleri tanı anında hasta yaşı (>40-45 yaş), tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım ve uzak metastazdır. Erkek

cinsiyet, lenf nodu metastazı, tam olmayan cerrahi eksizyon, tümör hücre tipi/tümör büyüme paterni ("tall cell", kolumnar hücreli, hobnail hücreli, solid patern, insüler patern) ise bağımsız olmayan risk faktörleridir. TERT ve BRAF V600E mutasyonları ise moleküler prognostik faktörlerdir. Lenf nodu metastazı rekürrens riskini artırır, ancak sağkalıma etkisi yoktur. Ekstranodal yayılım ise rekürrens ve kanser ilişkili ölüm riskini artırır.

Papiller tiroid karsinomunda esas tedavi cerrahidir. Yüksek riskli hastalarda ayrıca postoperatif radyoaktif iyot tedavisi de uygulanabilir. 2015 yılında yayımlanan ATA kılavuzunda unifokal, <1 cm boyutlarda tümörü olan, metastaz olmayan uygun hastalarda ilk tercih olarak lobektomi önerilmektedir. Kılavuzda ayrıca 1-4 cm arası unifokal tümörü olan, metastaz veya ekstratiroidal yayılım olmayan uygun hastalarda lobektominin bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir [79].

1. Papiller mikrokarsinom: Papiller mikrokarsinom (PM), 1 cm ve daha küçük boyutlara sahip PTK varyantıdır. Tüm PTK'lerin yaklaşık %30'unu oluşturur [80]. Otopsi serilerinde insidansı %5.6-35.6 arasındadır [46]. Çoğunlukla insidental olarak tespit edilir.

Genellikle iyi sınırlı tümörlerdir. Tek veya çok sayıda olabilir. Enkapsülasyon, papilla yapısı, folikül yapıları, kalsifikasyon, psammom cisimciği, fibrozis görülebilir. Papiller nükleer özellikler tümörün periferinde daha belirgindir.

Prognozu mükemmeldir. Cerrahi sonrası lokal nüks (%2-6), uzak metastaz (%1-2) ve hastalık ilişkili ölüm (<%1) oldukça nadirdir [81]. Ancak BRAF mutasyonu, ALK ve RET gen rearranjmanları gibi bazı durumların varlığında agresif davranış gösterebilir [82].

Tedavide farklı yaklaşımlar söz konusudur. Bir çalışmada total tiroidektomi ve lobektomili hastalarda rekürrens ve mortalite karşılaştırılmış, rekürrens riski lobektomi sonrası yüksek bulunmuş, ancak mortalitede artış saptanmamıştır [83]. ATA kılavuzunda ise tedavi için lobektominin kabul edilebilir olduğu, ancak uygun

hastalar için klinik takip seçeneğinin değerlendirilebileceği belirtilmektedir [84]. Hasta takibinde serum TG düzeyi yüksek duyarlılık gösterir [46].

2. Enkapsüle varyant: Çevresini tamamen kaplayan fibröz bir kapsül içeren PTK varyantıdır. Yapısal ve histolojik olarak PTK özellikleri taşır. Kapsül sağlamdır veya kapsülün fokal bir alanında tümör infiltrasyonu görülebilir. Prognozu mükemmeldir. Bölgesel lenf nodu metastazı görülebilir ancak uzak metastaz nadirdir [46].

3. Foliküler varyant: Tümörün tamamı ya da tama yakını foliküler büyüme paterni gösterir. Noninvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK tanımı 2017 DSÖ önerisiyle artık NIFTP olarak adlandırılmaktadır. Bu değişiklikle birlikte FVPTK'nin infiltratif ve invaziv enkapsüle olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Bunlardan en sık görüleni infiltratif tiptir. Genellikle kolloid çevresinde PTK nükleuslarının dizelenim gösterdiği farklı boyut ve şekillerde folikül yapılarından oluşur [46]. Foliküler varyant PTK'nin nadir görülen alt tipleri makrofoliküler varyant ve diffüz (multinodüler) foliküler varyanttır.

4. Diffüz sklerozan varyant: Nadir bir varyant olup tüm PTK'lerin %5'inden azını oluşturur [85]. Daha çok genç kadınlarda görülür [86]. Tiroidin bir lobunu ya da tamamını tutabilen fibrozis nedeniyle Riedel tiroiditi ile karışabilir [87]. Tümör adaları, kronik lenfositik tiroidit, skuamöz metaplazi, skuamöz morullar ve psammom cisimcikleri izlenen sklerotik zeminde dağınık yerleşimlidir [88].

Tiroglobulin, TTF-1 ve sitokeratin ekspresyonları değişkendir. RET/PTC rearranjmanı sık görülür ancak BRAF nadirdir [46]. Agresif davranışlıdır, prognozu kötüdür. Ekstratiroidal yayılım, bilateralite, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, nüks riski yüksektir [88, 89]. Total tiroidektomi, lenf nodu diseksiyonu ve sonrasında radyoaktif iyot tedavisi önerilir [90].

5. "Tall cell" varyant: Tüm PTK'lerin yaklaşık %6'sını oluşturur. "Tall cell" varyant tanısı için hücrelerin uzunluğunun, genişliğinin en az 2-3 katı büyüklüğünde ve "tall cell" oranının ≥%30 olması gerekir [74]. Hücreler eozinofilik sitoplazmalıdır ve PTK nükleer özellikleri mevcuttur. Psödoinklüzyon sık görülür [46].

BRAF V600E mutasyonu olguların yaklaşık %80'inde izlenmekle birlikte [81], daha az oranda TERT mutasyonu da (yaklaşık %30) görülür [74]. En agresif formdur [91]. Rekürrens oranı %22, hastalık ilişkili ölüm oranı %8 civarındadır [74].

6. Kolumnar hücreli varyant: Oldukça nadir görülen bu tip, tüm PTK'lerin %0.15-0.2'si kadardır [92]. Papilla yapıları veya gland benzeri alanları döşeyen epitel, PTK nükleer özellikleri içermeyen, hiperkromatik uzun nükleuslu, psödostratifiye görünümde kolumnar hücrelerden oluşmaktadır [46]. Supranükleer veya subnükleer vakoulizasyon (sekretuar endometrium benzeri hücreler) görülebilir [93]. Tanı için gerekli kolumnar hücre oranı için bir konsensus olmamakla birlikte genel olarak >%30 oranı kabul edilir [3]. CDX2 ekspresyonu sık görülür, TTF-1 ekspresyonu değişkendir [93]. Vakaların yaklaşık üçte birinde BRAF V600E mutasyonu bulunur. Agresif davranışlıdır, uzak metastaz ve tümör ilişkili ölüm riski yüksektir [81].

7. Kribriform-morular varyant: Nadirdir, tüm PTK'lerin %0.15-0.4'ünü oluşturur [3]. Daha çok genç kadınlarda görülür [94]. Sporadik (tek lezyon) veya familyal adenomatöz polipozis ilişkili (multiple lezyonlar) şeklinde görülebilir.

Kolumnar hücrelerden oluşan kribriform, papiller, foliküler, trabeküler, solid ve iğsi hücreli büyüme paterni genellikle birarada görülür. Buna kapsül ve skuamoid morullar eşlik eder. Hücrelerde nükleer şeffaflaşma belirgin değildir. Kolloid izlenmez. ß-katenin pozitiftir, TTF-1 ve TG fokal pozitiftir [46, 94].

Düşük dereceli bir tiroid karsinomudur, agresif davranış nadirdir. Yanlışlıkla az diferansiye tiroid karsinomu tanısı vermekten kaçınılmalıdır [94].

8. Hobnail varyant: Oldukça nadirdir, PTK'lerin yaklaşık %0.6'sını oluşturur [95]. Kompleks papiller ve mikropapiller yapılar, nükleolü belirgin, apikal yerleşimli nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, polarite ve kohezyonunu kaybetmiş kabara çivisi benzeri hücrelerle döşelidir [46, 95]. Genel olarak tanı için hobnail hücre oranı ≥%30 kabul edilir [3].

HBME-1, TTF-1, TG, CK19, siklin-D1 pozitiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi yaklaşık %10'dur. Ek sık görülen genetik değişiklik BRAF V600E mutasyonudur. Agresif varyantlardan biridir. Nekroz, mitoz, lenfovasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım, nüks, lenf nodu ve uzak organ metastazı sık görülür [46, 95].

9. Fibromatozis/fasiit benzeri stroma içeren papiller tiroid karsinoma: Literatürde az sayıda olgu tanımlanmıştır. Fibroblast ve myofibroblastlardan oluşan belirgin mezenkimal komponenti ve PTK nükleer özellikleri gösteren daha az orandaki foliküler hücre komponenti (klasik PTK) bir arada izlenir. Mezenkimal komponent, nodüler fasiit veya fibromatozis benzeri stromadan oluşur. Fibromatozis benzeri olgularda daha sık lokal nüks izlenir, aksine fasiit benzeri olgular kendini sınırlayıp gerileyebilir [96].

10. Solid/trabeküler varyant: Çoğunlukla çocuk ve genç erişkinlerde görülen bu varyant, tüm tiroid kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Hastalarda iyonizan radyasyon maruziyeti öyküsü vardır. PTK nükleer özellikleri taşıyan hücreler solid veya trabeküler alanlar şeklinde izlenir. Bu alanların etrafında fibrotik bir stroma izlenebilir. Mitoz nadirdir, nekroz görülmez [97, 98]. Az diferansiye karsinomdan ayrımın dikkatli bir şekilde yapılması gerekir. Çocuklarda ve radyasyon ilişkili olgularda RET/PTC3 füzyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [99]. Bir çalışmada solid/trabeküler varyantın, artmış vasküler invazyon riski ile ilişkili bulunmuştur [98]. Çocuklarda prognoz daha iyi olup, yetişkinlerde uzak metastaz ve hafif yükselmiş mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur [46].

11. Onkositik varyant: PTK'lerin %5'ini oluşturur. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, papiller nükleer özellikler gösteren, normal folikül epitelinden büyük onkositik hücrelerden (Hürthle hücresi, Askanazy hücresi, oksifilik hücre) oluşur. Tanı için onkositik hücrelerin oranı ≥%75 olmalıdır. Pür onkositlerden oluşan olgular oldukça nadirdir. "Tall cell" varyanttan ayrımının yapılması gerekir. Bu varyantın klasik PTK'ye göre yüksek rekürrens oranına sahip olduğunu belirten yayınların yanısıra belirgin kötü prognoz göstermediğini bildiren yayınlar da mevcuttur [100].

12. İğsi hücreli varyant: Tiroid bezinde bazı benign ve malign durumlarda nadiren iğsi hücre proliferasyonu görülebilir. PTK'de de fokal iğsi hücre metaplazisi izlenebilir [101]. Ancak PTK'nin iğsi hücreli varyantı tanımı için iğsi hücre metaplazi alanının tümörün %5 ila %95'i arasında olması gerekir. TTF-1 ve keratinler pozitiftir. Ancak iğsi hücre metaplazisinin, hemosiderin, hemoraji gibi bulgular izlenen ince iğne aspirasyon biyopsisi alanıyla bağlantısının olmaması gerekir. Reaktif fibrozisten ayrımı dikkatlice yapılmalıdır. Bu varyant düşük dereceli iğsi hücre varlığı, mitoz ve nekrozun olmamasıyla anaplastik karsinomdan ayrılır [46].

13. Şeffaf hücreli varyant: Oldukça nadirdir. Tüm PTK'lerin %0.06'sını oluşturur [102]. PTK nükleer özellikleri içeren şeffaf sitoplazmalı hücrelerle karakterlidir. Hücrelerin bir kısmı onkositik özellikte olabilir. Renal hücreli karsinom, şeffaf hücreli medüller karsinom ve intratiroidal paratiroid dokusundan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

14. Warthin benzeri varyant: Prevalansı tüm PTK'ler arasında %0.2-1.9 arasındadır [103]. Histomorfolojik özellikleri tükrük bezindeki Warthin tümörüne benzerdir. Genellikle iyi sınırlıdır, enkapsüle olabilir [46]. PTK nükleer özelliklerine sahip geniş eozinofilik sitoplazmalı, onkositik görünümde folikül epitel hücreleriyle döşeli papilla yapılarına, yaygın lenfositik infiltrat eşlik eder. Çevre dokuda

Hashimoto tiroiditi bulgularına sık rastlanır. Bir çalışmada vakaların %75'inde BRAF V600E mutasyonu olduğu görülmüştür [103]. Klasik PTK ile benzer davranış gösterir [46, 103].

Foliküler Tiroid Karsinomu

Foliküler tiroid karsionomu, tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur [104]. PTK'den sonra en sık görülen tiroid kanseridir. Amerika'da yıllık insidans kadınlarda 1.19/100000, erkeklerde ise 0.55/100000 oranındadır. En yüksek yıllık insidans oranı 70-79 yaşında hastalarda görülür. Çocuklarda oldukça nadir görülür [46]. Kadınlarda erkeklerden yaklaşık 2.5 kat fazla görülür. 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %88'dir [105]. Etyolojide en önemli risk faktörü yetersiz iyot alımıdır. Bilinen bir diğer risk faktörü ise iyonizan radyasyon maruziyetidir.

Genellikle boyunda ağrısız kitle şeklinde prezente olur. Büyük tümörlerde basıya bağlı semptomlar görülebilir. Tümör boyutları değişkendir. Makroskopik olarak kalın kapsüllü solid lezyon görünümündedir. Tümör kapsülüne, çevre tiroid parankimi veya ekstratiroidal dokulara invazyon izlenebilir.

Mikroskobik olarak genellikle kalın, düzensiz bir kapsül izlenir. Mantar tarzı kapsüler invazyon görülebilir. Vasküler invazyon için kapsüldeki veya kapsülün hemen dışındaki venöz damarlar değerlendirilir. Tümör hücrelerinde PTK nükleer özellikleri bulunmaz. Arkitektürel olarak mikrofoliküler, normofoliküler, makrofoliküler solid/trabeküler veya diğer paternler görülebilir.

2017 DSÖ sınıflamasına göre foliküler tiroid karsinomunun üç subtipi vardır:

1. Minimal invaziv (sadece kapsüler invazyon)
2. Enkapsüle anjioinvaziv
3. Yaygın invaziv

Foliküler tiroid karsinomunun varyantları 2017 DSÖ sınıflamasında şeffaf hücreli varyant ve diğer varyantlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Şeffaf hücreli varyant oldukça nadirdir. Tanı için şeffaf hücreli alanların tümörün %50'sinden

fazlasını oluşturması gerekir [46]. Sitoplazmadaki şeffaf görünümün nedenleri glikojen, lipid, tiroglobulin, müsin, hipertrofik mitokondri, endoplazmik retikulum veya golgi kompleksleri olabilir [106]. Nükleuslar genellikle uniform yuvarlak oval görünümde olup nükleolü küçüktür. PTK nükleer özellikleri izlenmez. Tanı için renal hücreli karsinom, medüller karsinom, papiller karsinom, paratiroid tümörleri, adenömatöz hiperplazi gibi diğer şeffaf hücre değişikliği izlenebilen durumların ekarte edilmesi gerekir. Foliküler tiroid karsinomunun diğer varyantları oldukça nadir olup, bu varyantlar taşlı yüzük hücreli, glomeruloid, iğsi hücreli, mikrokistik paternli ve matür adipöz komponent içeren FTK olarak tanımlanmıştır [46].

İmmünohistokimyasal incelemede TG, TTF-1 ve PAX8 genellikle pozitiftir. HBME-1 bazı olgularda pozitif olabilir. Vasküler invazyonu ayırt etmede endotelyal markerlar faydalı olabilir [46]. RAS mutasyonu (en sık NRAS) FTK'lerin %40-50'sinde görülür [76]. PAX8-PPARɣ gen füzyonu olguların yaklaşık üçte birinde görülür [105]. Olguların yaklaşık %20'sinde TERT mutasyonu bulunur, bu mutasyon daha agresif klinik davranışla ilişkilidir [46, 107]. Bu mutasyon ayrıca henüz kapsüler veya vasküler invazyon görülmeyen erken evre olgularda da gösterilmiştir [108]. Bunların dışında PIK3CA, PTEN ve TSHR mutasyonları da görülebilir [108]. Literatürde ayrıca Cowden sendromu, Werner sendromu, Carney kompleksi ile ilişkili FTK olguları bildirilmiştir [46].

Foliküler karsinom tedavisi total tiroidektomidir. Metastatik olgularda radyoaktif iyot tedavisi de uygulanır. FTK'de %10-15 oranında uzak metastaz (en sık akciğer ve kemik) görülür [104]. Vasküler invazyon sayısı <4 olan olgular, 4 ve üzeri olanlara göre daha iyi prognozludur [109]. Sadece kapsül invazyonlu olguların prognozu mükemmeldir. Yaygın anjioinvazyon, tiroid dokusuna veya çevre dokuya yaygın invazyondan daha kötü prognozludur [46].

Hürthle Hücreli Adenom

2017 DSÖ tiroid tümörleri sınıflamasında Hürthle hücreli tümörler iki gruba ayrılmıştır. Kapsüler ve/veya vasküler invazyon yoksa Hürthle hücreli adenom (HHA), varsa Hürthle hücreli karsinom (HHK) tanısı verilir. Bu grup tümörlerin

görülme sıklığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik olarak daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Sinonimleri onkositik adenom ve oksifilik adenom olan Hürthle hücreli adenom genellikle tek taraflı ağrısız kitle şeklinde prezente olur. Boyutları değişkendir. Makroskopik olarak kesit yüzeyi krem, kızıl-kahverengi etsi görünümdedir. Mikroskobik olarak genellikle enkapsüle görünümde olup kapsülü HHK'den daha incedir. Tümörün ≥%75'ini geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı, geniş santral yerleşimli nükleuslu, nükleolü belirgin Hürthle hücreleri oluşturur [110]. Bu hücreler mitokondriden zengindir ve ultrastrüktürel düzeyde hücre polaritesi kaybolmuştur. Genellikle foliküler, daha az oranda trabeküler patern izlenir. Kapsüler ve/veya vasküler invazyon izlenmez. Kalsifikasyon, ossifikasyon görülebilir. Çevre tiroid parankiminde kronik lenfositik tiroidit bulguları izlenebilir.

Kalın kapsül, geniş solid/trabeküler patern, sınırlı foliküler patern, küçük hücre odakları HHK'de HHA'dan daha sık görülür. İnvazyonla birlikte büyük tümör boyutu (>4 cm), tümör nekrozu, artmış mitoz, belirgin küçük tümör hücre odakları varlığında tanı az diferansiye HHK olmalıdır [46].

İmmünohistokimyasal olarak HHA tiroglobulin ve TTF-1 pozitiftir.

Hürthle hücreli adenom benign bir tümördür. Nüks görülmez. Radyoaktif iyoda dirençlidir [46]. Tedavisi hemitiroidektomidir [110].

Medüller Tiroid Karsinomu

Parafoliküler C hücre diferansiasyonu gösteren bu tümör, Amerika'da tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturur [111]. Sinonimleri amiloid stromalı solid karsinom, C hücreli karsinom ve parafoliküler hücreli karsinomdur. Prevalansı 3.8/100000, yıllık insidansı 0.19/100000 oranındadır [112]. Kadınlarda erkeklerden biraz daha fazladır. Medüller tiroid karsinomu (MTK) olgularının %70-75'i sporadik olup daha çok yaşlılarda görülür ve 5-6. dekatlarda pik yapar. %25-30'u ise herediterdir ve daha çok gençlerde görülür [46, 113]. Herediter olgular otozomal dominant geçişlidir, Multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2A, 2B ve familyal FTK ile ilişkilidir. Sporadik

MTK'nin etyolojisi bilinmemektedir. Ancak kronik hiperkalseminin artmış MTK riski ile ilişkili olabileceğini gösteren sınırlı sayıda veri vardır [114].

C hücreleri lateral lobların üst 1/3 ve orta kısımlarında bulunduğu için MTK de bu alanda görülür. Sporadik MTK gri krem rengi, keskin sınırlı tek nodül şeklinde izlenir. Herediter olanlar bilateral ve multisentriktir. Mikroskopik olarak tümör solid, lobüler, trabeküler, insüler büyüme paterni gösterir. Tümör hücreleri yuvarlak, poligonal, plazmasitoid veya iğsi görünümde olabilir. Bu farklı şekilli hücreler tümörde birarada da izlenebilir. Hücreler yuvarlak nükleuslu, tuz-biber kromatinli, küçük nükleollüdür. Nükleer psödoinklüzyon görülebilir. Sitoplazmaları eozinofilik/amfofilik, ince granüler görünümdedir. Olguların %90'ında amiloid bulunur. Bazen psammom benzeri cisimler görülebilir. Mitoz düşüktür [46].

İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri genellikle kalsitonin, kalsitonin gen ilişkili peptid, CEA, kromogranin, sinaptofizin pozitiftir. TTF-1 ve PAX8 ile zayıf boyanma görülebilir. TG negatiftir [46]. Herediter olgularda RET protoonkogeninde germline mutasyon izlenir. MEN2B'li hastaların %95'inden fazlasında M918T mutasyonu bulunur [115]. Sporadik olgularda en sık rastlanan somatik mutasyon M918T'dir. Sporadik olguların %40-60'ında somatik RET mutasyonu saptanmıştır. Bunların dışında bazı sporadik MTK'lerde RAS mutasyonu, MYH13-RET füzyonu ve ALK füzyonları da raporlanmıştır [46].

Boyutu <1 cm olan tümörler medüller mikrokarsinom olarak adlandırılır. Ancak bir çalışmada mikrokarsinom teriminin sadece boyutu <0.5 cm olan tümörler için kullanılması önerilmektedir [116]. MTK'nin mikrokarsinom dışında bazı histolojik varyantları da vardır. Bunlar oldukça nadirdir ve birçoğu prognozu etkilemez. Ancak diğer patolojilerin ayrımı için bu varyantların bilinmesi önem arz eder. MTK'nin sitoarkitektürel varyantları [46]; papiller, foliküler (tübüler/glandüler), iğsi hücreli, dev hücreli, şeffaf hücreli, onkositik, melanotik, skuamöz, ampikrin, paraganglioma benzeri, anjiosarkom benzeri, enkapsüle ve küçük hücreli varyantlardır.

Sporadik ve herediter MTK'nin standart tedavisi total tiroidektomi ve servikal lenf nodu kompartmanlarının diseksiyonudur. Tanı anında palpable tiroid nodülü olan

sporadik MTK olgularının %70'inde servikal lenf nodu metastazı, %10'unda uzak metastaz görülür. Yaygın bölgesel ve metastatik hastalık durumunda eksternal radyoterapi (external beam radiotherapy) veya sistemik medikal tedavi uygulanabilir. [111]. Klinik olarak tümör saptanmayan familyal sendromlu hastalarda proflaktik tioidektomi yapılması gerekir. Serum CEA ve kalsitonin hasta takibinde önemlidir.

SPHINGOSINE KINASE 1

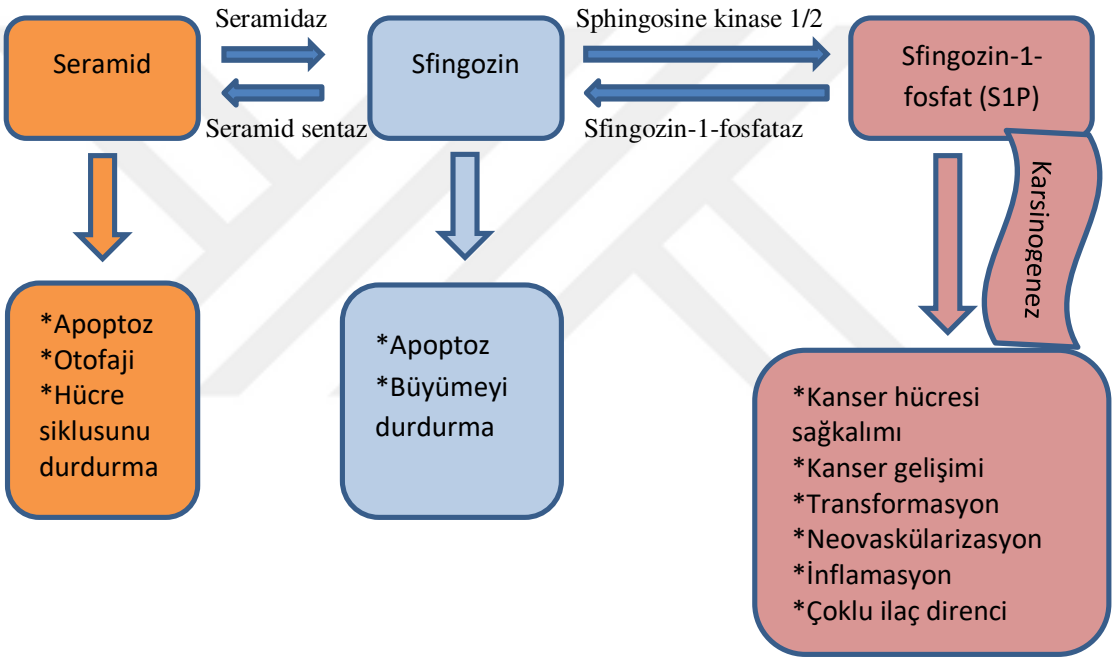
İlk olarak Johann Ludwig Thudichum tarafından 1874 yılında keşfedilen sfingolipidler, ökaryot membranında bulunan, suda çözünmeyen moleküllerdendir [117-119]. Kompleks yapısı ve fonksiyonları nedeniyle adını Yunan efsanevi yaratığı Sphinx'ten almıştır [119].

Sfingolipidler ve metabolitlerinin (seramid, sfinganin, sfingozin, sfingozin-1-fosfat) önemli yapısal ve fonksiyonel görevleri vardır. Hücre büyümesi ve sağkalımı, proliferasyon, diferansiasyon, anjiogenez, apoptoz, immün yanıt bunların görevlerinden bazılarıdır [7, 120].

Sfingozinden sfingozin-1-fosfat (S1P) oluşturan, sphingosine kinase enzimleridir (SPHK,SK). SPHK'nın izozimleri sphingosine kinase 1 (SPHK1,SK1) ve sphingosine kinase 2'dir (SPHK2,SK2) [4]. SPHK1 384 aminoasitten oluşur ve ağırlıklı olarak sitoplazmada lokalizedir, çeşitli mediatörlerin uyarımıyla plazma membranına da geçer. SPHK2 ise 618 aminoasitten oluşur, daha çok nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulumda lokalizedir [5, 6]. SPHK1'in üç (SK1a, SK1b, SK1c) SPHK2'nin ise iki (SK2a, SK2b) izoformu vardır [121]. Bu izoformların sadece N-terminal-sekanslardaki ek aminoasitleri farklıdır. SPHK1'i kodlayan gen 17. kromozomda (17q25.2), SPHK2'yi kodlayan gen ise 19. kromozomda (19q13.2) bulunur [6].

Sphingosine kinase 1 aktivitesiyle intraselüler alanda oluşturulan S1P, hücre içi hedeflere giderek sekonder mesajcı olarak işlev görür ya da trombosit, eritrosit ve endotel hücreleri tarafından ekstraselüler alana salınır ve spesifik G-protein bağlı reseptörlere (S1P1-5) bağlanır. SPHK1 yine ERK1/2, TNF-α, östrojen (ER), EGF, IGF, PDGF, TGF gibi bazı mediatörlerin uyarımı sonucu sitozolden plazma membranına geçer ve burada da sfingozinden S1P oluşturur [120, 122]. Normal hücresel fizyolojide SPHK/S1P yolağı, dolayısıyla SPHK izozimleri anahtar rol oynar. Bu izozimlerin eksikliği yara iyileşmesinde gecikme, anormal pankreas adacık formasyonu, kardiyak hastalıklar gibi problemlere neden olur. SPHK1 bazen onkojenik özellik kazanabilir. Özellikle SPHK1 overekspresyonları ve SPHK1/S1P yolağındaki aberasyonlar başta kanser gelişimi olmak üzere birçok hastalığa neden

olur (Şekil 1) [6]. PTI-1 (ökaryotik elongasyon faktörü 1A'nın onkojenik formu) ile aktivasyonu, SPHK1'nin bilinen onkogenik özellik kazanma yollarından biridir [123]. Ancak onkojenik özellik kazanması henüz, tüm yönleriyle aydınlatılamamıştır. Artmış SPHK1 aktivitesi, S1P birikimine neden olur. Bu da hücre proliferasyonu ve anti-apoptotik mekanizmaları aktive eder, dolayısıyla kanser oluşumu, metastaz ve tedavi (radyoterapi/kemoterapi/hormonoterapi) direncine sebep olur [7]. SPHK1 overekspresyonunun bazı kanserler için diagnostik (az sayıda çalışma), prognostik ve prediktif bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [124-126].



Şekil 1. Sphingosine kinase (SPHK) reostatı: SPHK overekspresyonu, S1P'nin orantısız artışına neden olur. Bu da normal fizyolojik fonksiyonlarda bozulmaya ve karsinogeneze neden olur [127].

Çeşitli hastalıklarda ve kanser tiplerinde SPHK overekspresyonları gözlenmiştir. Kanser gelişimi, metastaz ve ilaç direnci daha çok SPHK1 ile ilişkili bulunmuştur [125]. Meme [128], prostat [129], tiroid [122, 126], akciğer [130], kolon [4], mide [131], pankreas [132], beyin [5], serviks uteri [133] ve over kanseri [134], lösemi [135], malign melanom [136], nörodejeneratif hastalıklar [137, 138],

inflamatuar hastalıklar (inflamatuar barsak hastalığı, astım, ateroskleroz) [139], diyabet [140], kardiyovasküler hastalıklar [141], osteoporoz [142], SPHK1 overekspresyonu gösteren durumlardan bazılarıdır [6]. SPHK1 overekspresyonu bazı kanser tiplerinde ilaç direnciyle de ilişkili bulunmuştur. ER pozitif meme kanseri olgularında SPHK1 overekspresyonunun tamoksifene dirençle ilişkili olduğu anlaşılmış, olgular SPHK1 inhibisyonu sonrası ilaca duyarlı hale gelmiştir [143, 144].

Fareler üzerindeki çalışmalarda gliom, kolon ve meme kanserinde uygulanan SPHK1 inhibisyonu sonucu S1P değerlerinin düştüğü, dolayısıyla apoptoz gibi bazı anti-kanser mekanizmalarda artış olduğu görülmüştür [6].

Birçok kanser ve hastalık türünde SPHK inhibisyonu terapötik bir hedef olarak belirlenmiştir. Ancak SPHK'lerin normal fizyolojik fonksiyonları, tedavide bazı sorunları da beraberinde getirmiştir. Bu amaçla pan-SPKH inhibitörleri yerine, kanser türüne göre, özellikle selektif SPHK1 olmak üzere, selektif SPHK2 inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır [6, 125]. Bu ilaçlar oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Ancak bu modülatörlerin çoğu faz I ve faz II klinik çalışma evresindedir. Günümüzde henüz çok az sayıda modülatör klinik kullanım için onaylanmıştır [6].

CLAUDIN 1

İnterselüler bağlantıları sağlayan hücre membran proteinleri occluding junction (tight junctionlar), anchoring junction (desmozomlar) ve communicating junction (gap junctionlar) olmak üzere üç gruba ayrılır. Tight junctionlar, claudin, occludin, catenin ve zonulin proteinlerini de kapsayan çok sayıda tanımlanmış üyesi bulunan bir transmembran protein grubudur [8].

Claudin ailesinin tanımlanmış 27 üyesi vardır. Claudinler hücre membranının lateral yüzeyinin en apikal kısmında lokalizedir. Yaklaşık 23 kDa moleküler ağırlığa sahip bu proteinler tetraspan yapıda olup sitoplazmaya doğru uzanmış N- ve C-terminal uçları ve iki ekstraselüler loop içerir [9]. Diğer tight junction proteinleri gibi claudinler de komşu hücrelerle bir bağlantı oluşturarak, iyonların ve diğer

moleküllerin paraselüler boşluklara hareketini kısıtlayan bir bariyer görevi görür (claudin 1, 2, 4, 5, 8, 11, 14, 18, 19). Ayrıca iyonların ve diğer moleküllerin plazma membranından geçişini düzenleyen bir paraselüler kanal görevi görür (claudin 2, 7, 10, 15, 16, 17). Bununla birlikte plazma membranının apikal ve bazolateral yüzeyleri arasında protein ve lipid geçişine engel olarak hücre polaritesinin korunmasını sağlar [9, 10]. Bir hücre, bir veya daha fazla claudin subtipi eksprese edebilir.

Claudinler çeşitli normal dokularda, hiperplastik dokularda, ayrıca artmış veya azalmış ekspresyon göstererek bazı benign ve malign neoplazmlarda bulunur [11]. Reaktif oksijen grupları aracılı ısı şok faktör-1 (HSF1) aktivasyonu (CLDN1), EGFR/MEK/ERG sinyali (CLDN2,3), PI3K/Akt sinyali (CLDN3), WNT sinyali (CLDN3,7), TGF-β, ERG, p38, İntegrin/FAK sinyal yolakları, claudinlerin bilinen tümörigenez mekanizmalarından bazılarıdır [14].

Claudin 1 (CLDN1) epitelyal hücrelerde paraselüler bariyerin bütünlüğünü koruma fonksiyonu bakımından en önemli tight junction proteinidir. Literatürde ilk defa 1998 yılında Furuse ve arkadaşları tarafından tavuk karaciğeri üzerinde yapılan çalışmada tanımlanmıştır. Adını latincede kapatmak anlamında 'claudere' kelimesinden almıştır [145]. Occludin proteinine benzeyen integral bir proteindir, dört transmembran domain ve iki ekstraselüler loop içerir. Occludin proteininden

farklı olarak birinci loop ikinciden daha uzundur [146]. İnsanlarda claudin 1'i kodlayan gen 3. kromozomda (3q28) bulunur.

Yapılan çalışmalarda claudin 1 eksikliği olan farelerin, doğumun ilk gününde şiddetli dehidrasyon sonucu öldüğü izlenmiştir [147]. Claudin 1 paraselüler bariyer fonksiyonu yanısıra paraselüler permeabiliteyi düzenler. Ayrıca interselüler adezyonu koruyarak tümör hücrelerinin besin maddeleri ve sinyal peptidlerine erişimini de azaltır [148].

Claudin 1, oral, gastrik, karaciğer, serviks uteri, endometrium, over, akciğer ve kolon kanserleri başta olmak üzere insanlarda görülen birçok kanser türünde diagnostik veya prognostik öneme sahip olduğu anlaşılan potansiyel bir biomarkerdır [11-13].

Kolorektal kanserlerde düşük CLDN1 ekspresyonlarının düşük sağ kalım oranlarıyla [148], invazyon derinliği, yüksek histolojik grade ve lenfovasküler/perinöral invazyonla ilişkili olduğunu [11, 149], yüksek CLDN1 ekspresyonlarının iyi prognoz ve yüksek sağ kalım oranlarıyla ilişkili olduğunu [150] gösteren çalışmalar mevcuttur.

Tiroid neoplazmlarında claudin 1, 4 ve 7 ekspresyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada CLDN1 ekspresyonlarının benign ve malign neoplazmlar arasında anlamlı fark gösterdiği, CLDN4 ve 7 ekspresyonlarında ise anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Dolayısıyla CLDN1'in benign-malign ayrımında faydalı olduğu bulunmuştur [151].

Güncel bir çalışmada normal epidermis alanlarıyla karşılaştırıldığında, aktinik keratoz alanlarında CLDN1 ekspresyon kaybı izlenmiş olup CLDN1'in aktiniz keratoz için iyi biomarker olabileceği belirtilmiştir [152].

Yapılan farklı çalışmalarda claudin 1'in insan meme kanser hücrelerinin (MCF-7 hücre kültürü) ve triple negatif meme kanserlerinin %40'ının claudin 1 eksprese etmediği görülmüştür. Dolayısıyla meme kanser hücrelerinin tamoksifen, etoposid ve sisplatine duyarlılığını artırdığı bilinen CLDN1'in re-ekspresyonunun bir terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir [153].

Claudin 1 çok sayıda kanser türlerinde umut verici potansiyel diagnostik ve prognostik bir biomarker olmanın yanısıra kanser ve çeşitli inflamatuar hastalıklarda önemli bir terapötik hedef konumundadır. Bunun için son yıllarda anti-CLDN1 antikoru başta olmak üzere bazı antikorlar geliştirilmiştir. Çoğu preklinik evrede olmak üzere farklı çalışmalarda, bazı anti-CLDN antikorlarının çeşitli kanser türlerinin yanında kronik hepatit C tedavisinde de başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir [14]. Anti-CLDN1'in yanısıra diğer claudin subtipleri ve antikorları için de klinik çalışmalar devam etmektedir [9].

HBME-1

Dr. Hector Battifora tarafından literatüre kazandırılan HBME-1 monoklonal antikoru, mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarında yer alan bilinmeyen bir yüzey antijenini tanır [154]. Mezotelyomaların çoğunu boyar [19]. HBME-1 papiller tiroid karsinomu için en spesifik ve sensitif belirteçtir [155]. PTK için, tek başına olduğu gibi CK19 ile birlikte kullanımında da oldukça kuvvetli ayrım gücüne sahiptir. PTK tanısında rutin immünohistokimyasal incelemede kullanılan bir diğer belirteç Gal-3 olup, bu üçü arasında en az güvenilir olanıdır [19]. HBME-1 ekspresyonu mezotelyoma ve bazı tiroid neoplazmları (özellikle PTK) dışında, akciğer [156] ve rete testis adenokarsinomunda da [157] tespit edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMA GRUBU

Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Tıbbi Patoloji Bölümü'nde 2009-2019 tarihleri arasında retrospektif arşiv taraması ve prospektif çalışma sonucu 58 klasik papiller tiroid karsinomu (PTK), 47 foliküler adenom (FA), 32 hürthle hücreli adenom (HHA), 19 papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), 7 foliküler tiroid karsinomu (FTK), 8 medüller tiroid karsinomu (MTK) ve 51 nodüler hiperplazi (NH) olmak üzere 222 olgu çalışmaya dahil edildi. Bunlara ek olarak 15 MTK ve 10 FTK olgusu Prof. Dr. Olçay Kandemir'in onayı ile SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Bölümü'nden çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza 58 PTK, 47 FA, 32 HHA, 19 NIFTP, 17 FTK (12 minimal invaziv, 2 enkapsüle anjioinvaziv, 3 yaygın invaziv), 23 MTK, 51 NH toplam 247 olgu dahil edildi. Hürthle hücreli karsinom, az diferansiye karsinom ve dediferansiye alanlar içeren olgular çalışmaya dahil edilmedi.

2017 DSÖ tiroid tümörleri sınıflamasındaki yeni bir antite olan NIFTP tanısı açısından, 2009-2017 yılları arasında tanı verilmiş 68 foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (4/68), 36 enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (9/36), 75 foliküler adenom (atipik foliküler adenom dahil) (3/75), 6 malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör (2/4) olmak üzere toplam 183 vaka tekrar değerlendirildi ve bunlar arasındaki 18 olgu NIFTP olarak kabul edildi. Ayrıca bölümümüzde NIFTP tanısı alan 1 olgu da eklenerek çalışmamıza toplam 19 NIFTP olgusu dahil edildi.

Çalışma grubundaki olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen hematoksilen-eozin (HE) ile boyalı preparatlar arşivden çıkarılıp tekrar değerlendirilerek temsil edici bloklar seçildi. Histolojik değerlendirmenin yanısıra tüm olgulara ait hasta özellikleri (yaş, cinsiyet) ve patoloji raporlarına dayanarak lezyon/tümör boyutu, lokalizasyonu) not edildi.

MAKROARRAY YÖNTEMİ

Doku array yöntemi, çok sayıda dokunun tek bir lam üzerinde incelenmesine olanak sağlayan bir tekniktir. Buna göre, seçilen olgulara ait parafin bloklardan biyopsi iğneleri ile elden edilen çok sayıdaki doku örneğinin, belirli bir sıraya göre dizilerek yeni bir blok oluşturulur. Aynı lam üzerinde incelenecek doku sayısı, kullanılan biyopsi iğnesinin çapına göre değişmektedir.

NIFTP olgularında nükleer atipi her zaman diffüz olmayıp, bazı olgularda yama tarzı şeklinde izlenmektedir. Bu yüzden boyanma paternini neoplazmın tümünde görmek amacıyla çalışmamızda NIFTP olgularına makroarray yöntemi uygulanmamıştır.



Şekil 2. Makroarray yöntemi ile hazırlanmış parafin blok ve H&E preparat.

Çalışmamızda 203 olguya (58 klasik PTK, 51 NH, 32 HHA, 47 FA, 7 FTK, 8 MTK) hem lezyonu hem de normal dokuyu içerecek şekilde makroarray yapılarak bu dokulardan 38 adet parafin blok hazırlandı. Makroarray için seçilen uygun olguların arşiv bloklarından çıkarılacak alan işaretlendi. Dermatoloji polikliniğinde deri biyopsi yapmak için kullanılan, 6 mm çapında "*Paramount sterile dermal biopsy punch*" aleti ile işaretli alan blok içerisinden çıkarıldı. Çıkarılan dokulardaki parafin eritildi. Her bir bloğa 6 adet makroarray dokusu konularak yeniden parafine

gömüldü. Böylece 203 olgu 38 parafin bloğa sığdırılarak antikor, sarf malzemesi ve zamandan tasarruf edildi.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Olguların tamamına SPHK1 ve CLDN1 immünohistokimyasal boyaları uygulandı. Makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan ve makroarray yöntemi uygulanmayan olguların seçilen parafin bloklarından pozitif yüklü lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

HBME-1 immünohistokimyasal boyası için daha önce rutin pratikte uygulanmış 45 olguya ait (31 PTK, 14 NIFTP) immünohistokimya boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Geriye kalan 32 olgudan (27 PTK, 5 NIFTP) makroarray yöntemi ile hazırlanan parafin bloklardan ve makroarray yöntemi uygulanmayanların seçilen parafin bloklarından pozitif yüklü lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı ve HBME-1 boyası uygulandı.

Dako kapalı sistem cihazında; SPHK1 fare poliklonal antikoru 1/120 dilüsyonda, CLDN1 fare poliklonal antikoru 1/200 dilüsyonda, HBME1 poliklonal antikoru 1/100 dilüsyonda boyandı. Pozitif kontrol olarak SPHK1 için hepatoselüler karsinom, CLDN1 için pozitif kontrol normal deri, HBME1 için pozitif kontrol gastrik adenokarsinom kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 oküler içeren Olympus BX51 marka ışık mikroskobu kullanıldı.

Sphingosine kinase 1 ekspresyonu için sitozolik boyanma değerlendirildi ve daha önce tarif edilen boyanma skoru yöntemini kullanıldı [158]. Boyanma şiddeti ve boyanma oranı, her olgunun predominant boyanmasına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanma şiddetinin semikantitatif değerlendirilmesinde olgulara, internal pozitif kontrole göre; 0 (negatif boyanma), 1 (daha zayıf boyanma), 2 (eşit boyanma), 3

(kuvvetli boyanma) şeklinde skorlar verildi. Boyanma oranı ise boyanan hücre yüzdesine göre semikantitatif olarak; 0 (≤%25 pozitif hücre), 2 (%26-%50 pozitif hücre), 3 (%51-%75 pozitif hücre), 4 (>%75 pozitif hücre) şeklinde skorlandırıldı (Tablo 3). Boyanma şiddeti ve boyanma oranı puanlarının çarpılmasıyla boyanma skoru hesaplandı. Boyanma skoru 0-5 ise SPHK1 negatif, 6-12 ise SPHK1 pozitif kabul edildi.

Tablo 3. SPHK1 immünohistokimyasal boyasının değerlendirilmesi için çalışmamızda kullandığımız skorlama sistemi [158].

	Boyanma şiddeti (internal pozitif kontrole göre)			**Boyanma oranı**
0	Negatif boyanma		**0**	≤%25 pozitif hücre
1	Daha zayıf boyanma		**2**	%26-%50 pozitif hücre
2	Eşit boyanma		**3**	%51-%75 pozitif hücre
3	Güçlü boyanma		**4**	>%75 pozitif hücre
Boyanma skoru (Boyanma şiddeti x Boyanma oranı)		**0-5**		Negatif
		6-12		Pozitif

Claudin 1 ekspresyonu için membranöz boyanma değerlendirildi ve daha önce tarif edilen boyanma skoru kullanıldı [158]. Boyanma şiddeti ve boyanma oranı, her olgunun predominant boyanmasına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanma şiddetinin semikantitatif değerlendirilmesinde olgulara, pozitif kontrole göre; 0 (negatif boyanma), 1 (daha zayıf boyanma), 2 (eşit boyanma), 3 (kuvvetli boyanma) şeklinde skorlar verildi. Boyanma oranı ise boyanan hücre yüzdesine göre semikantitatif olarak; 0 (≤%25 pozitif hücre), 2 (%26-%50 pozitif hücre), 3 (%51-%75 pozitif hücre), 4 (>%75 pozitif hücre) şeklinde skorlandırıldı (Tablo 3). Boyanma şiddeti ve boyanma oranı puanlarının çarpılmasıyla boyanma skoru hesaplandı. Boyanma skoru 0-5 ise Claudin 1 negatif, 6-12 ise Claudin 1 pozitif kabul edildi.

Tablo 4. Claudin 1 immünohistokimyasal boyasının değerlendirilmesi için kullandığımız skorlama sistemi [158].

	Boyanma şiddeti (internal pozitif kontrole göre)			**Boyanma oranı**
0	Negatif boyanma		**0**	≤%25 pozitif hücre
1	Daha zayıf boyanma		**2**	%26-%50 pozitif hücre
2	Eşit boyanma		**3**	%51-%75 pozitif hücre
3	Güçlü boyanma		**4**	>%75 pozitif hücre
Boyanma skoru (Boyanma şiddeti x Boyanma oranı)		**0-5**		Negatif
		6-12		Pozitif

HBME-1 ekspresyonu için membranöz boyanma değerlendirildi; %10'dan az boyanma negatif, %10 ve üzeri boyanma oranı ise pozitif kabul edildi [159].

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur.

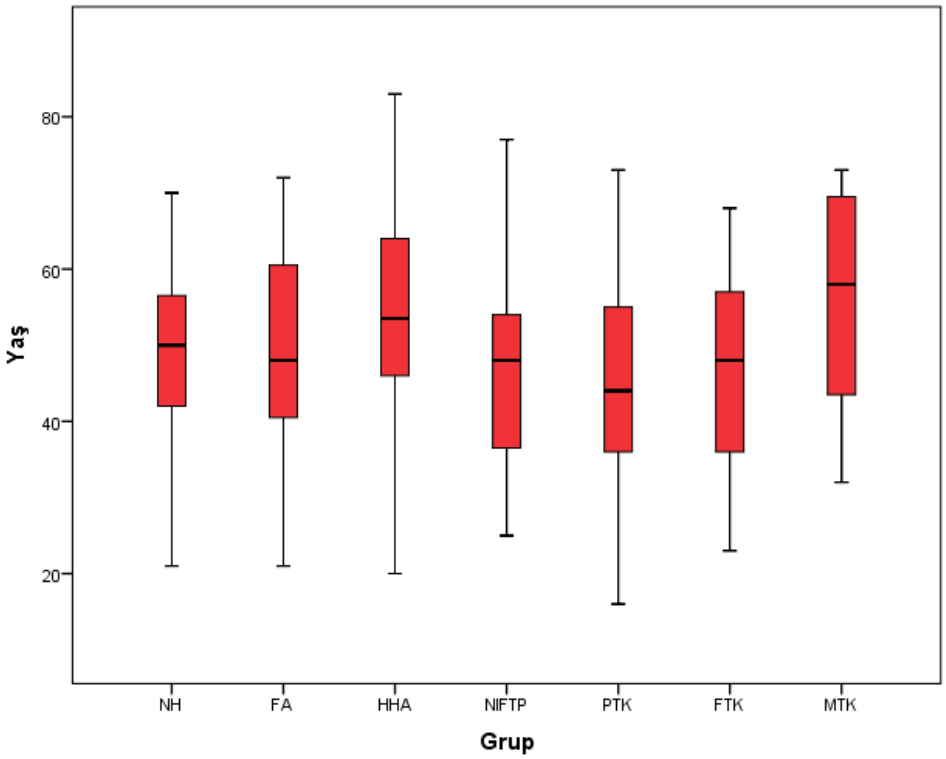
Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmeli Ki-kare ve Fisher'in Kesinlik Testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 58 PTK, 47 FA, 32 HHA, 19 NIFTP, 17 FTK, 23 MTK ve 51 NH olmak üzere toplam 247 olgunun demografik, klinik ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir (Bkz. Ek 1).

Hastaların yaşları 16-83 arasında değişmekte olup ortalama yaş 48,66±13,93'tür (ortanca=48). En düşük yaşın ortalama 43,97±14,67 yaş ile PTK (ortanca=44) grubuna, en yüksek yaşın ise 53,72±16,26 (ortanca=53,5) yaş ile HHA grubuna ait olduğu görülmüştür. Diğer grupların yaş ortalamaları sırasıyla NH 49,12±10,57 (ortanca=50), FA 48,91±13,72 (ortanca=48), NIFTP 47,11±13,01 (ortanca=48), FTK 46,00±12,96 (ortanca=48), MTK 55,17±13,59 (ortanca=58) şeklindedir. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden anlamlı fark vardır (p=0,015) (Şekil 3).



Şekil 3. Gruplara göre olguların yaş dağılımı.

Olgu gruplarının cinsiyet dağılımı incelenmiştir. Bütün gruplarda kadın sıklığı, erkek sıklığına göre daha fazladır. En yüksek fark ise PTK ve HHA grubunda tespit edilmiştir. PTK hastalarının %87,9'u kadın iken, HHA hastalarının %87,5'i kadındır. Diğer gruplara ait cinsiyet dağılımı Tablo 5'te sunulmuştur. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark vardır (p=0,034).

Tablo 5. Olgu gruplarının cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması**.**

	Cinsiyet			
	Erkek		**Kadın**	
Grup	**n**	**%**	**n**	**%**
NH (n=51)	13	25,5	38	74,5
FA (n=47)	15	31,9	32	68,1
HHA (n=32)	4	12,5	28	87,5
NIFTP (n=19)	4	21,1	15	78,9
PTK (n=58)	7	12,1	51	87,9
FTK (n=17)	4	23,5	13	76,5
MTK (n=23)	10	43,5	13	56,5
Toplam (n=247)	57	23,1	190	76,9

n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare testi **p=0,034**

Tablo 6'da olgu gruplarının tümör/nodül lokalizasyon özellikleri karşılaştırılmıştır. NH %100 bilateral; FA %55,3 sağda, %44,7 solda; HHA %50,0 sağda, %46,9 solda, %3,1 istmusta; NIFTP %52,6 sağda, %42,1 solda, %5,3 istmusta; PTK %48,3 sağda, %48,3 solda, %3,4 istmusta; FTK %52,9 sağda, %47,1 solda ve MTK %47,8 sağda, %26,1 solda, %26,1 bilateral tespit edilmiştir. Olgu grupları arasında lokalizasyon açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 7'de olgu gruplarının tümör/nodül boyutlarına ait tanımlayıcı ölçüm sonuçları verilmiştir. Buna göre**;** FA grubunda ortalama tümör boyutu 3,14±1,45 cm iken, onu 2,87±0,95 cm ile FTK, 2,70±1,84 cm ile HHA, 2,63±1,62 cm ile NH takip etmektedir. En küçük tümör boyutu ise ortalama 1,72±1,69 cm ile NIFTP ve 1,99±1,27 cm ile MTK'ya aittir. Olgu grupları arasında tümör/nodül boyutu açısından anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tablo 6. Olgu gruplarının tümör/nodül lokalizasyon özelliklerinin karşılaştırılması.

	Lokalizasyon			
	Sağ lob	**Sol lob**	**Bilateral**	**İstmus**
Grup	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
NH	0 (0,0)	0 (0,0)	51 (100,0)	0 (0,0)
FA	26 (55,3)	21 (44,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
HHA	16 (50,0)	15 (46,9)	0 (0,0)	1 (3,1)
NIFTP	10 (52,6)	8 (42,1)	0 (0,0)	1 (5,3)
PTK	28 (48,3)	28 (48,3)	0 (0,0)	2 (3,4)
FTK	9 (52,9)	8 (47,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
MTK	11 (47,8)	6 (26,1)	6 (26,1)	0 (0,0)
Toplam	100 (40,5)	86 (34,8)	57 (23,1)	4 (1,6)

n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare testi **p<0,001**

Tablo 7. Olgu gruplarının tümör/nodül boyutlarına ait tanımlayıcı ölçüm sonuçları.

		Tümör/Nodül Boyutu		
Grup	**N**	**Ortalama±SS**	**Ortanca**	**Minimum-maksimum**
NH	51	2,63±1,62	2,20	0,5-7,0
FA	47	3,14±1,45	3,00	0,6-7,0
HHA	32	2,70±1,84	2,00	1,0-9,0
NIFTP	19	1,72±1,69	1,20	0,5-8,0
PTK	58	2,02±0,92	1,80	1,1-5,0
FTK	17	2,87±0,95	2,70	1,3-4,5
MTK	23	1,99±1,27	1,70	0,4-5,0
Toplam	247	2,48±1,48	2,00	0,4-9,0

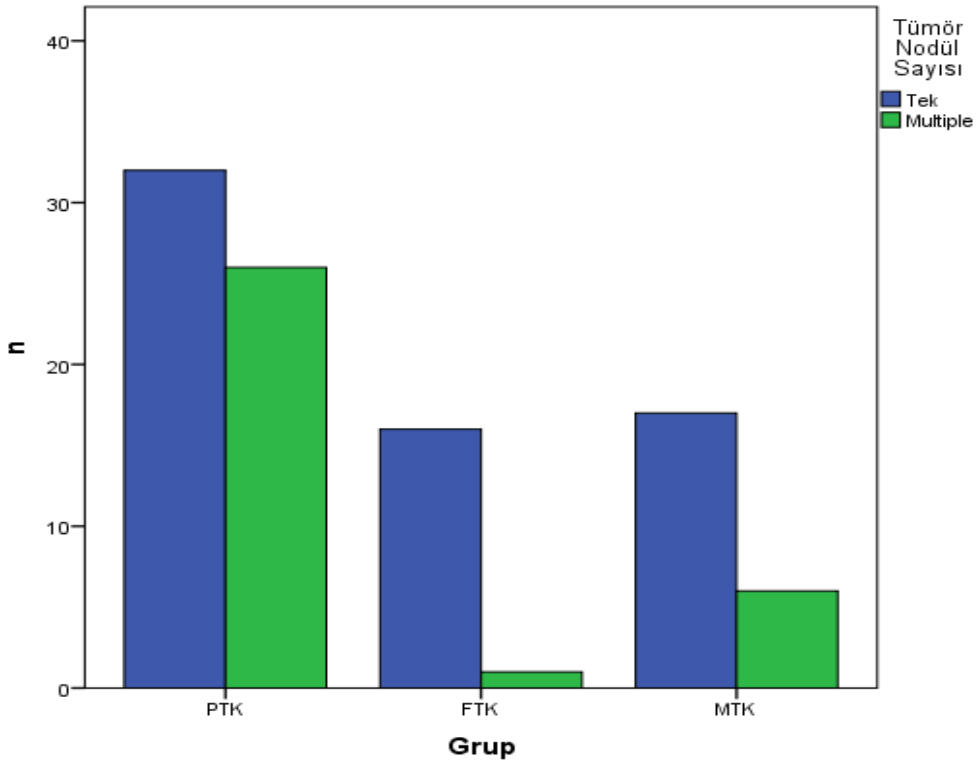
n=sayı, SS=standart sapma, Kruskal Wallis testi **p<0,001**

PTK grubunda tümörlerin %55,2'si tek odak, %44,8'i multifokaldir. FTK grubunda tümörlerin %94,1'i tek odak, %5,9'u multifokaldir. MTK grubunda ise tümörlerin %73,9'u tek odak, %26,1'i multifokaldir. Üç olgu grubu arasında tümör multifokalitesi açısından anlamlı fark vardır (Tablo 8). Şekil 4'te olgularda tümörlerin multifokalite dağılımı verilmiştir.

Tablo 8. Olgu gruplarının tümör multifokalitesinin karşılaştırılması.

	Tümör Odağı			
	Tek		Multifokal	
Grup	n	%	n	%
PTK	32	55,2	26	44,8
FTK	16	94,1	1	5,9
MTK	17	73,9	6	26,1
Toplam	65	66,3	33	33,7

n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare testi **p=0,008**



Şekil 4. PTK, FTK ve MTK'de tümör multifokalitesi dağılımı**.**

MTK grubunun %43,5'inde metastatik lenf nodu varken, bu oran PTK grubunda %29,3'tür. FTK grubunda ise metastatik lenf noduna rastlanmamıştır. Üç olgu grubu arasında metastatik lenf nodu açısından anlamı fark vardır (p=0,009) (Tablo 9).

Tablo 9. PTK, FTK ve MTK'de lenf nodu metastazının karşılaştırılması.

	Lenf Nodu Metastazı			
	Yok		Var	
Grup	n	%	n	%
PTK	41	70,7	17	29,3
FTK	17	100,0	0	0,0
MTK	13	56,5	10	43,5
Toplam	71	72,4	27	27,6

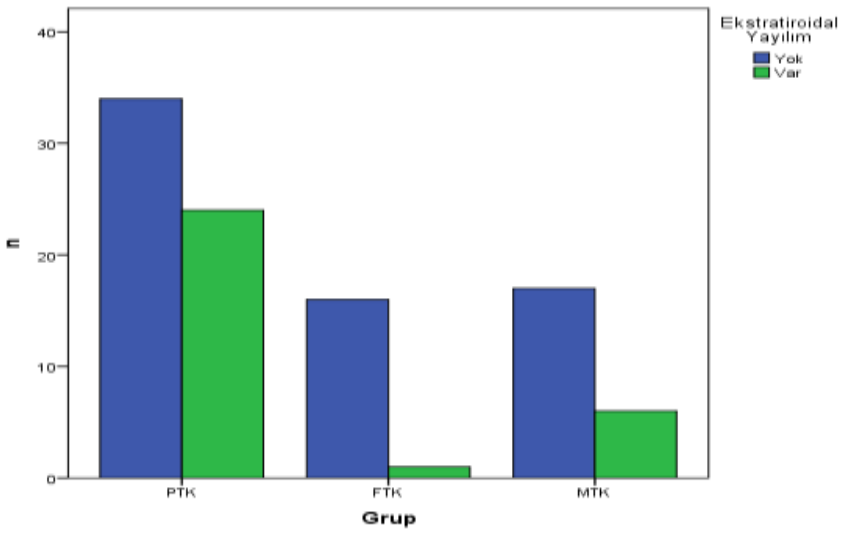
n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare testi **p=0,009**

PTK grubunda tümörlerin %41,4'ü, MTK grubunda %26,1'i ve FTK grubunda ise %5,9'u ekstratiroidal yayılım göstermiştir. Üç olgu grubu arasında tümörlerin ekstratiroidal yayılım göstermesi açısından anlamlı fark vardır (p=0,018) (Tablo 10). Şekil 5'te tümörlerin ekstratiroidal yayılım gösterme dağılımı verilmiştir.

Tablo 10. Olgu gruplarının ekstratiroidal yayılım durumlarının karşılaştırılması.

	Ekstratiroidal Yayılım			
	Yok		Var	
Grup	n	%	n	%
PTK	34	58,6	24	41,4
FTK	16	94,1	1	5,9
MTK	17	73,9	6	26,1
Toplam	67	68,4	31	31,6

PTK=klasik papiller tiroid karsinoma, FTK=foliküler tiroid karsinoma, MTK=medüller tiroid karsinoma, n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare testi **p=0,018**



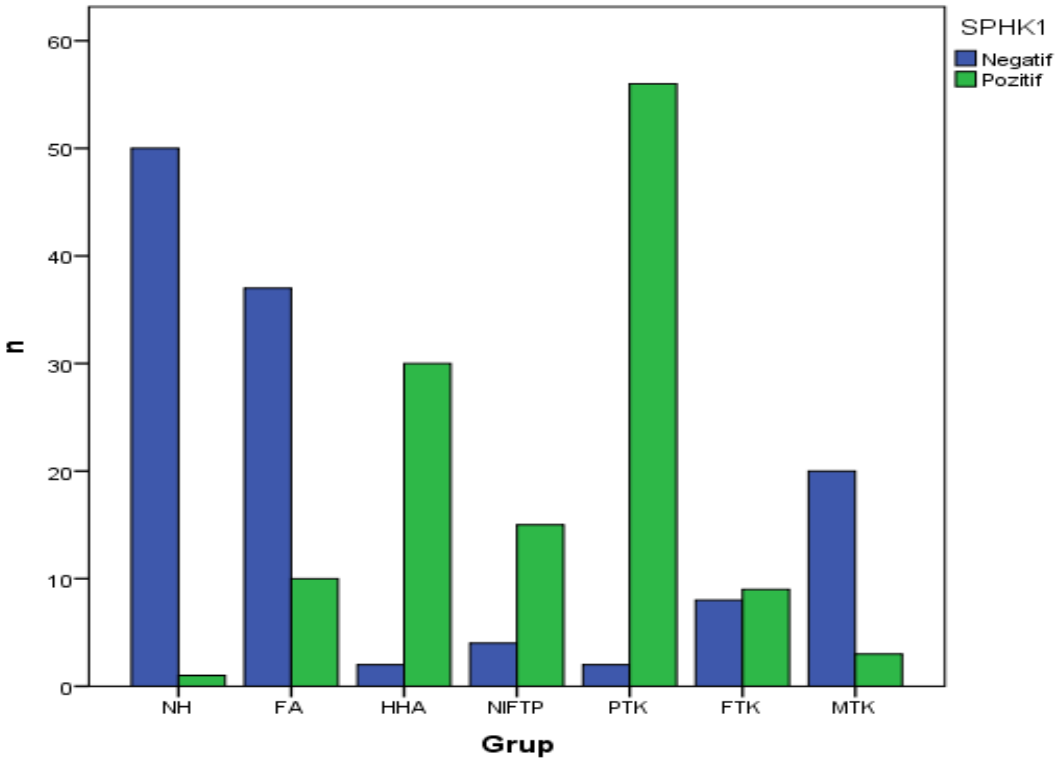
Şekil 5. PTK, FTK ve MTK'de ekstratiroidal yayılım durumları

Tablo 11'de olgu gruplarında SPHK1 ekspresyon dağılımları verilmiştir (Şekil 6). En sık pozitif boyanma gösteren %96,6 ile PTK iken, onu %93,8 ile HHA, %78,9 ile NIFTP, %52,9 ile FTK, %21,3 ile FA, %13,0 ile MTK ve %2,0 ile NH takip etmektedir. Gruplar arasında SPHK1 ekspresyonu açısından anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tablo 11. Olgu gruplarında SPHK1 ekspresyon dağılımları.

	SPHK1			
	Negatif		**Pozitif**	
Grup	**n**	**%**	**n**	**%**
NH	50	98,0	1	2,0
FA	37	78,7	10	21,3
HHA	2	6,3	30	93,8
NIFTP	4	21,1	15	78,9
PTK	2	3,4	56	96,6
FTK	8	47,1	9	52,9
MTK	20	87,0	3	13,0
Toplam	123	49,8	124	50,2

n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare **p<0,001**



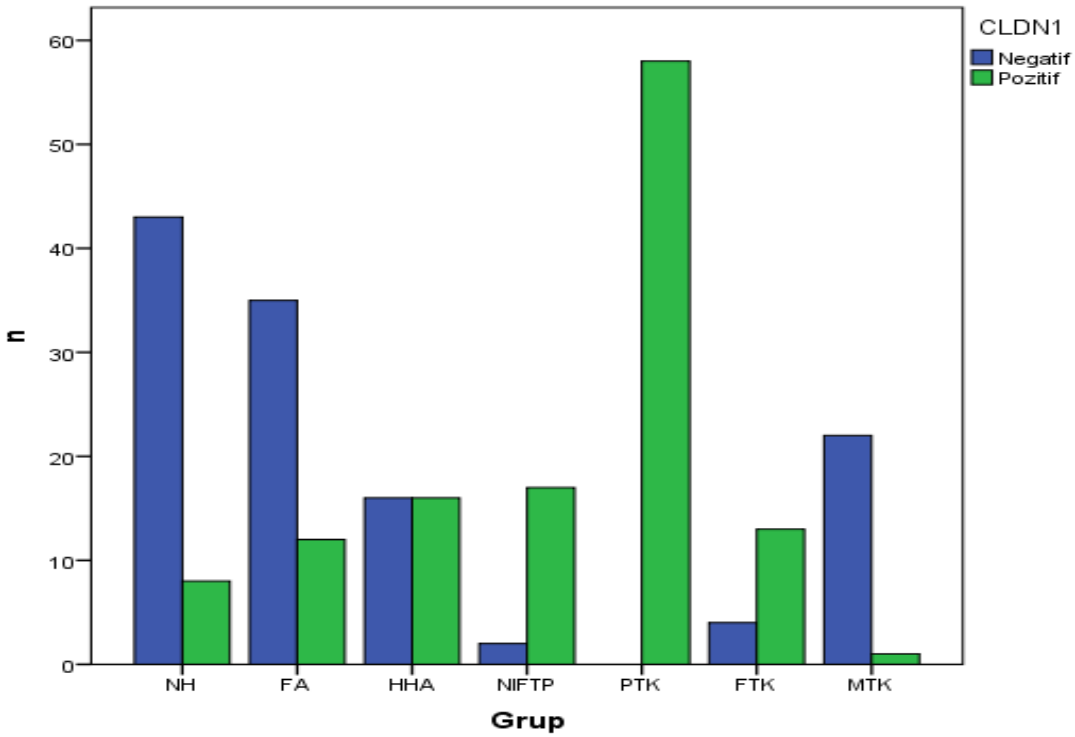
Şekil 6. Olgu gruplarında SPHK1 ekspresyon dağılımları.

Tablo 12'de olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları verilmiştir. En sık pozitif boyanma gösteren %100,0 ile PTK iken, onu %89,5 ile NIFTP, %76,5 ile FTK, %50,0 ile HHA, %25,5 ile FA, %15,7 ile NH ve %4,3 ile MTK takip etmektedir. Gruplar arasında CLDN1 ekspresyonu açısından anlamlı fark vardır (p<0,001). Olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları Şekil 7'de bir grafik ile de gösterilmiştir.

Tablo 12. Olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları.

	CLDN1			
	Negatif		**Pozitif**	
Grup	**n**	**%**	**n**	**%**
NH	43	84,3	8	15,7
FA	35	74,5	12	25,5
HHA	16	50,0	16	50,0
NIFTP	2	10,5	17	89,5
PTK	0	0,0	58	100,0
FTK	4	23,5	13	76,5
MTK	22	95,7	1	4,3
Toplam	122	49,4	125	50,6

n=sayı, %=satır yüzdesi, Pearson ki-kare **p<0,001**



Şekil 7. Olgu gruplarında CLDN1 ekspresyon dağılımları.

Tablo 13'te olgu gruplarında CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonlarının ikişerli karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 13. Olgu grupları arasında CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonlarının karşılaştırılması.

	CLDN1*	**SPHK1***
NH – FA	0,338	**0,003**
NH – HHA	**0,002**	**<0,001**
NH – NIFTP	**<0,001**	**<0,001**
NH – PTK	**<0,001**	**<0,001**
NH – FTK	**<0,001**	**<0,001**
NH – MTK	0,160	0,086
FA – HHA	**0,046**	**<0,001**
FA – NIFTP	**<0,001**	**<0,001**
FA – PTK	**<0,001**	**<0,001**
FA – FTK	**<0,001**	**0,014**
FA – MTK	**0,028**	0,314
HHA – NIFTP	**0,004**	0,129
HHA – PTK	**<0,001**	0,448
HHA – FTK	0,073	**0,002**
HHA – MTK	**<0,001**	**<0,001**
NIFTP – PTK	0,058	**0,030**
NIFTP – FTK	0,276	0,098
NIFTP – MTK	**<0,001**	**<0,001**
PTK – FTK	**0,002**	**<0,001**
PTK – MTK	**<0,001**	**<0,001**
FTK – MTK	**<0,001**	**0,006**

*Pearson ki-kare p değerleri

PTK, FTK ve MTK gruplarında tek odakta tümör izlenen olguların %67,7'sinde CLDN1 pozitif iken, multiple tümöre sahip olgularda bu oran %84,8'dir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,069).

PTK, FTK ve MTK gruplarında tek odakta tümör izlenen olguların %61,5'inde SPHK1 pozitif iken, multiple tümörü olan olgularda bu oran %84,8 ile anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,018) (Tablo 14).

Tablo 14. PTK, FTK ve MTK'de tümör multifokalitesinin CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonları ile karşılaştırılması.

	CLDN1			
	Negatif		**Pozitif**	
Tümör Sayısı	**n**	**%**	**n**	**%**
Tek (n=71)	21	32,3	44	67,7
Multiple (n=27)	5	15,2	28	84,8
Toplam (n=98)	26	26,5	72	73,5
p*	0,069			
	SPHK1			
Tek (n=67)	25	38,5	40	61,5
Multiple (n=31)	5	15,2	28	84,8
Toplam (n=98)	30	30,6	68	69,4
p*	**0,018**			

n=sayı, %=satır yüzdesi, *Pearson ki-kare testi

Tablo 15'te PTK, FTK ve MTK gruplarında metastatik lenf nodu varlığı ile CLDN1 ve SPHK1 negatiflik-pozitiflik durumunun karşılaştırılması verilmiştir.

PTK grubunda CLDN1 negatif olgu görülmezken, CLDN1 pozitif olguların ise %29,3'ünde metastatik lenf nodu vardır. Yine PTK grubunda SPHK1 negatif olguların %50,0'sinde, SPHK1 pozitif olguların ise %28,6'sında metastatik lenf nodu vardır.

FTK grubunda metastatik lenf noduna rastlanılmamıştır.

MTK grubunda CLDN1 negatif olguların %45,5'inde metastatik lenf nodu varken, bu oran CLDN1 pozitif olgularda %0,0'dır. Yine MTK grubunda SPHK1 negatif olguların %40,0'ında, SPHK1 pozitif olguların ise %66,7'sinde metastatik lenf nodu vardır.

Tablo 15. PTK, FTK ve MTK gruplarında lenf nodu metastazı ile CLDN1 ve SPHK1 karşılaştırılması**.**

	Lenf Nodu Metastazı				p*
	Yok		Var		
Grup	n	%	n	%	
PTK					
CLDN1					
Negatif (n=0)	0	0,0	0	0,0	-
Pozitif (n=58)	41	70,7	17	29,3	
Toplam (n=58)	41	70,7	17	29,3	
SPHK1					
Negatif (n=2)	1	50,0	1	50,0	0,504
Pozitif (n=56)	40	71,4	16	28,6	
Toplam (n=58)	41	70,7	17	29,3	
FTK					
CLDN1					
Negatif (n=4)	4	100,0	0	0,0	-
Pozitif (n=13)	13	100,0	0	0,0	
Toplam (n=17)	17	100,0	0	0,0	
SPHK1					
Negatif (n=8)	8	100,0	0	0,0	-
Pozitif (n=9)	9	100,0	0	0,0	
Toplam (n=17)	17	100,0	0	0,0	
MTK					
CLDN1					
Negatif (n=22)	12	54,5	10	45,5	0,565
Pozitif (n=1)	1	100,0	0	0,0	
Toplam (n=23)	13	56,5	10	43,5	
SPHK1					
Negatif (n=20)	12	60,0	8	40,0	0,398
Pozitif (n=3)	1	33,3	2	66,7	
Toplam (n=23)	13	56,5	10	43,5	

n=sayı, %=satır yüzdesi, *Fisher'in kesin test

PTK, FTK ve MTK gruplarında ekstratiroidal yayılım izlenmeyen olguların %71,6'sında CLDN1 pozitif iken, ekstratiroidal yayılım izlenenlerde bu oran %77,4'tür. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,547). PTK, FTK ve MTK gruplarında ekstratiroidal yayılım izlenmeyen olguların %62,7'sinde SPHK1 pozitif

iken, ekstratiroidal yayılım izlenenlerde bu oran %83,9 ile anlamlı şekilde daha yüksektir (p=0,034) (Tablo 16).

Tablo 16. PTK, FTK ve MTK'de ekstratiroidal yayılımın CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonu ile karşılaştırılması.

	CLDN1			
	Negatif		**Pozitif**	
Ekstratiroidal Yayılım	**n**	**%**	**n**	**%**
Yok (n=67)	19	28,4	48	71,6
Var (n=31)	7	22,6	24	77,4
Toplam (n=98)	26	26,5	72	73,5
p*	0,547			
	SPHK1			
Yok (n=67)	25	37,3	42	62,7
Var (n=31)	5	16,1	26	83,9
Toplam (n=98)	30	30,6	68	69,4
p*	**0,034**			

(n=sayı, %=satır yüzdesi, *Pearson ki-kare testi)

Tablo 17'de PTK ve NIFTP olgularında HBME-1 ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Buna göre; NIFTP olgularında HBME-1 ile %57,9 pozitif boyanma izlenirken, PTK olgularında bu oran %100,0'dür. Gruplar arasında anlamlı fark vardır (p<0,001).

Tablo 17. PTK ve NIFTP olgularında HBME-1 ekspresyonunun değerlendirilmesi.

	HMBE-1			
	Negatif		**Pozitif**	
Grup	**n**	**%**	**n**	**%**
NIFTP (n=19)	8	42,1	11	57,9
PTK (n=55)	0	0,0	55	100,0
Toplam	8	10,8	66	89,2

Fisher'in kesin testi p<0,001

NIFTP grubunda CLDN1 negatif olguların %50,0'sinde, CLDN1 pozitif olguların ise %58,8'inde HBME-1 pozitiftir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,678). NIFTP grubunda SPHK1 negatif olguların %75,0'inde, SPHK1 pozitif

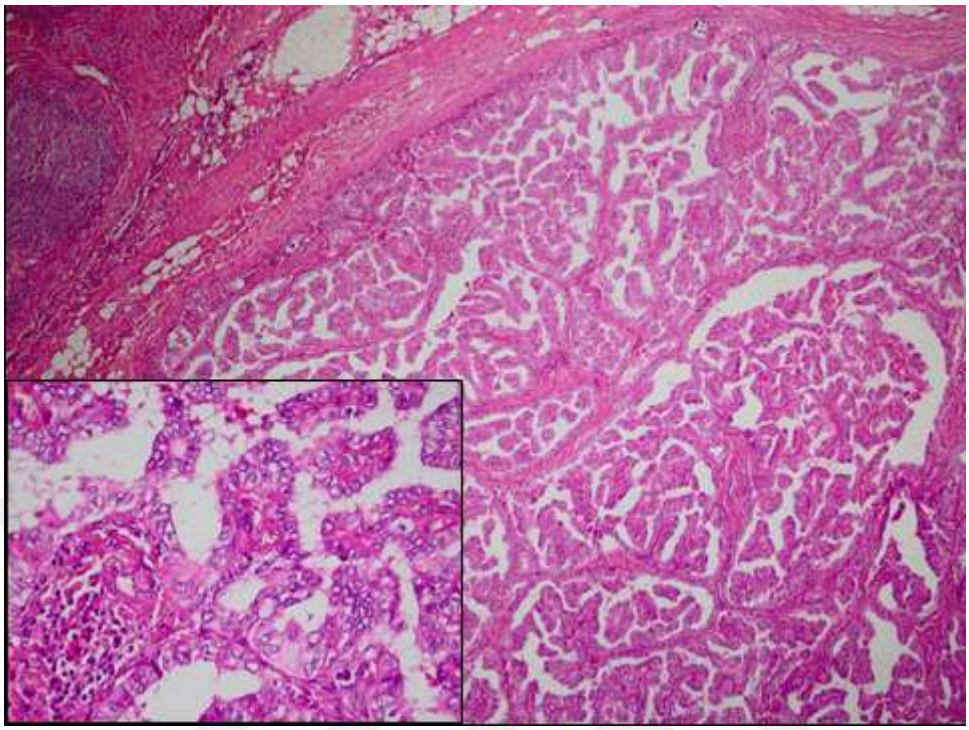
olguların ise %53,3'ünde HBME-1 pozitiftir. Gruplar arasında anlamlı fark yoktur (p=0,426). PTK grubundaki tüm olgularda HBME-1 pozitiftir (Tablo 18).

Tablo 18. NIFTP ve PTK gruplarında CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonları ile HBME-1 ekspresyonunun karşılaştırılması**.**

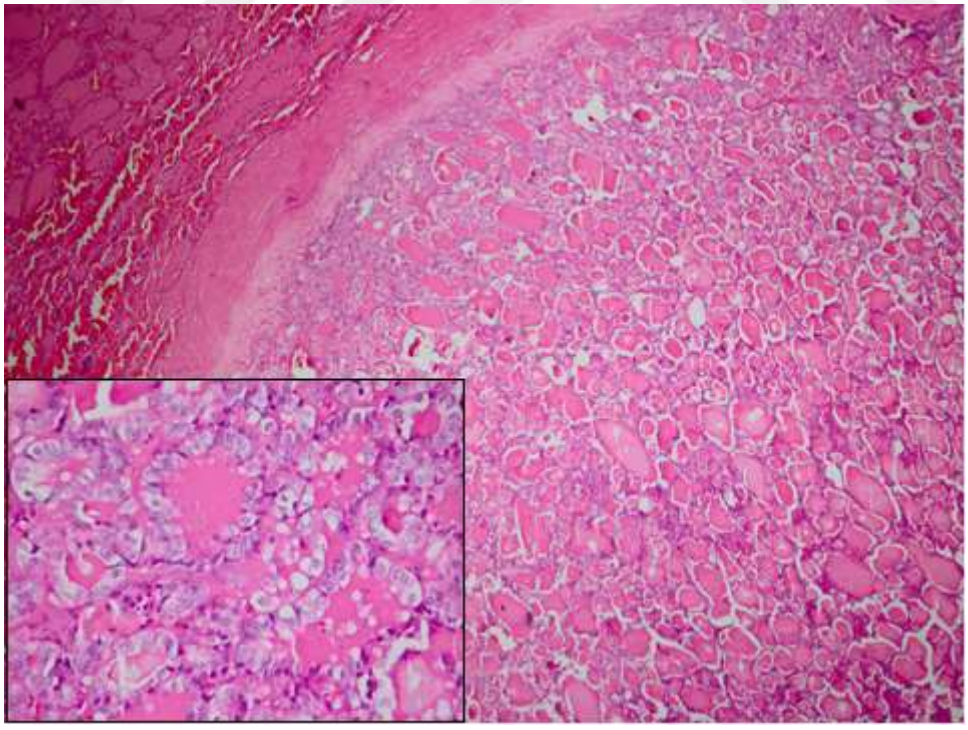
	HBME-1				**p***
	Negatif		Pozitif		
Grup	n	%	n	%	
NIFTP					
CLDN1					
Negatif (n=2)	1	50,0	1	50,0	0,678
Pozitif (n=17)	7	41,2	10	58,8	
Toplam (n=19)	8	42,1	11	57,9	
SPHK1					
Negatif (n=4)	1	25,0	3	75,0	0,426
Pozitif (n=15)	7	46,7	8	53,3	
Toplam (n=19)	8	42,1	11	57,9	
PTK					
CLDN1					
Pozitif (n=55)			55	100,0	
Toplam (n=55)			55	100,0	
SPHK1					
Negatif (n=2)			2	100,0	
Pozitif (n=53)			53	100,0	
Toplam (n=55)			55	100,0	

n=sayı, %=satır yüzdesi, *Fisher'in kesin test

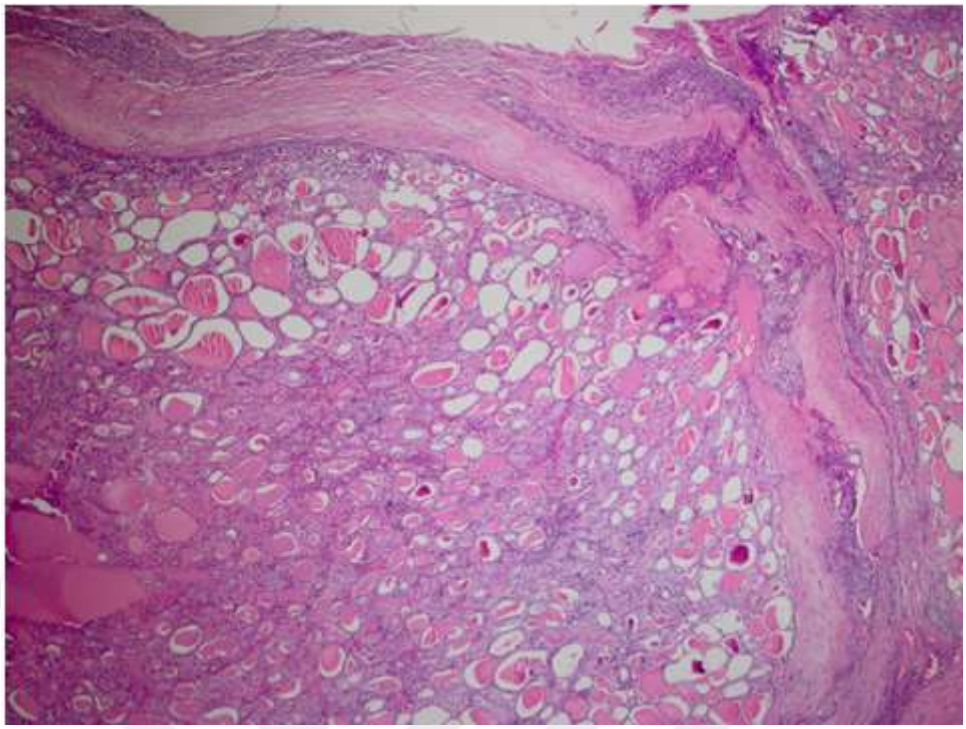
RESİMLER



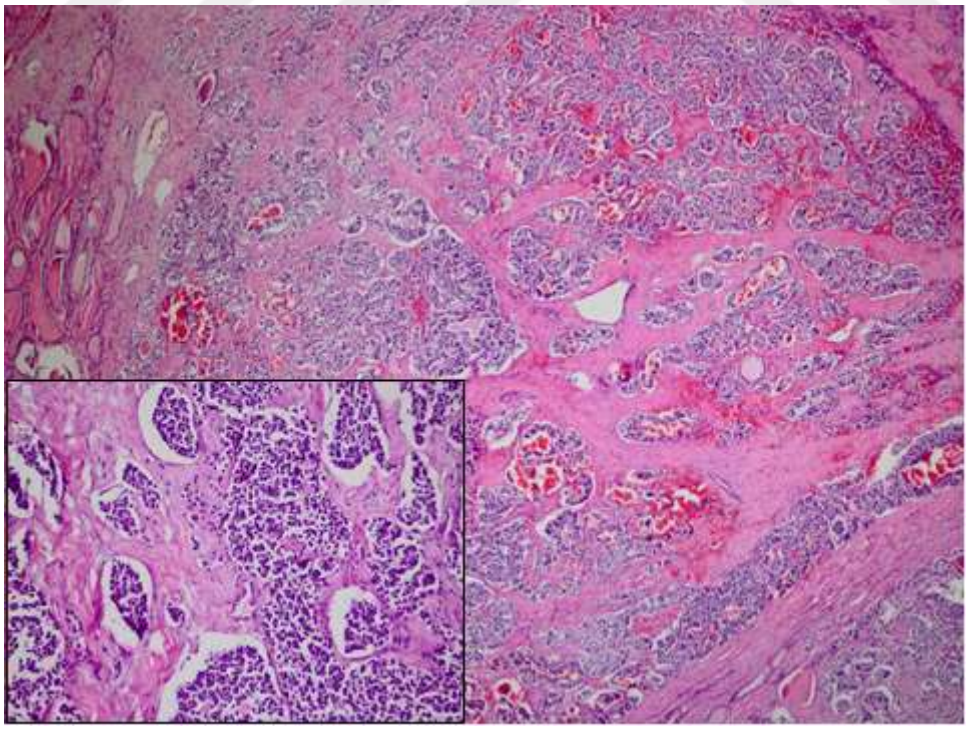
Şekil 8. Papiller tiroid karsinomu (H&E x40, x400).



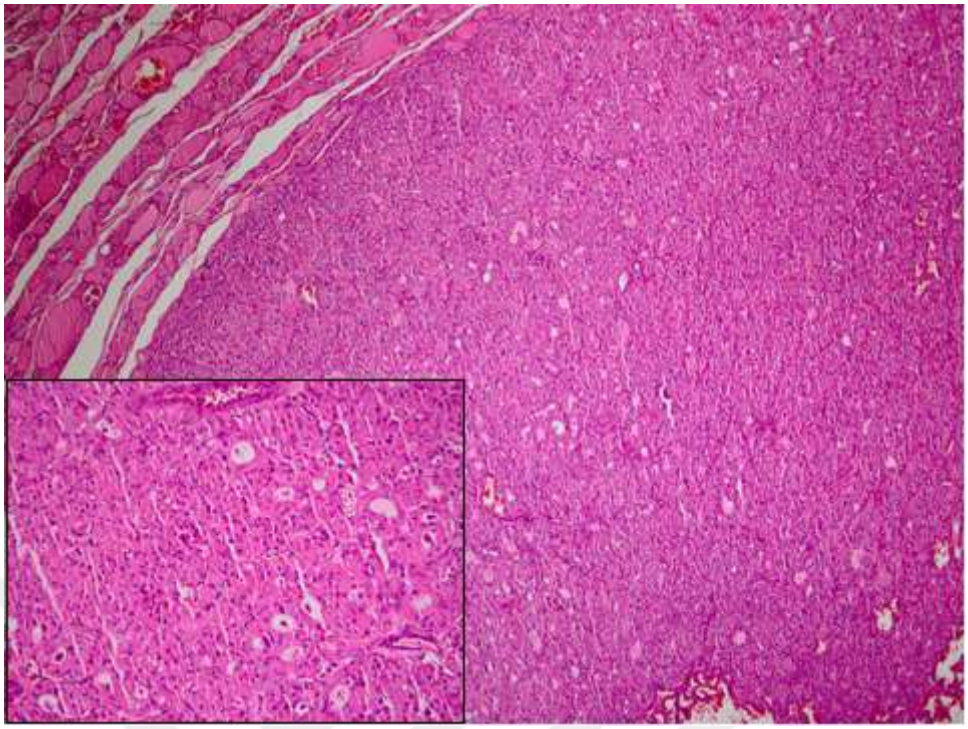
Şekil 9. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) (H&E x40, x400).



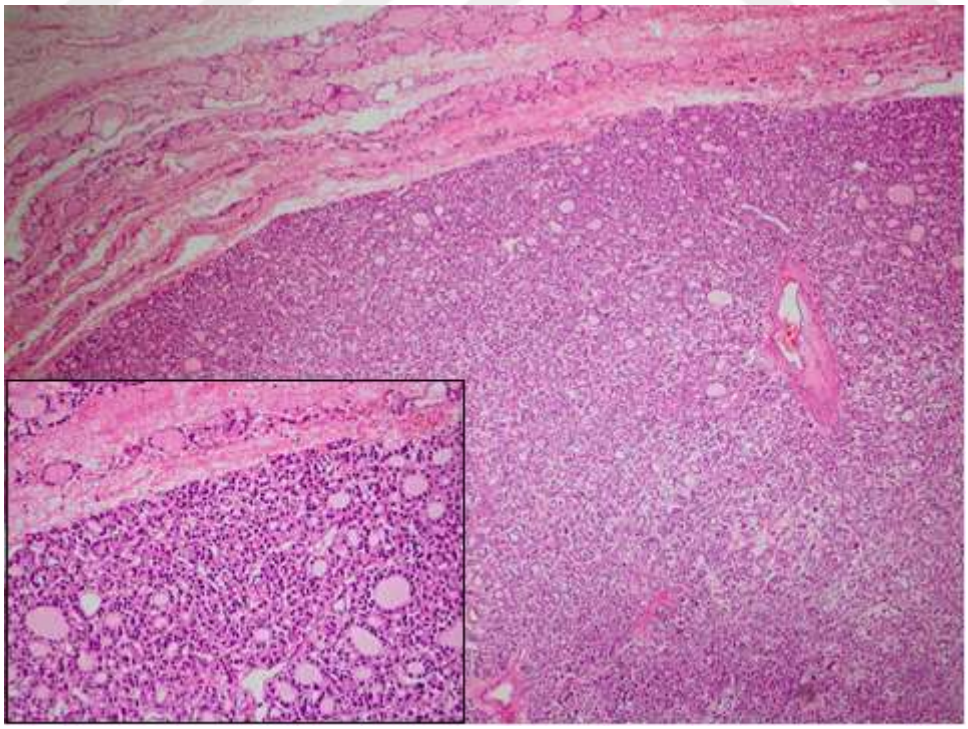
Şekil 10. Foliküler tiroid karsinomu (H&E x40).



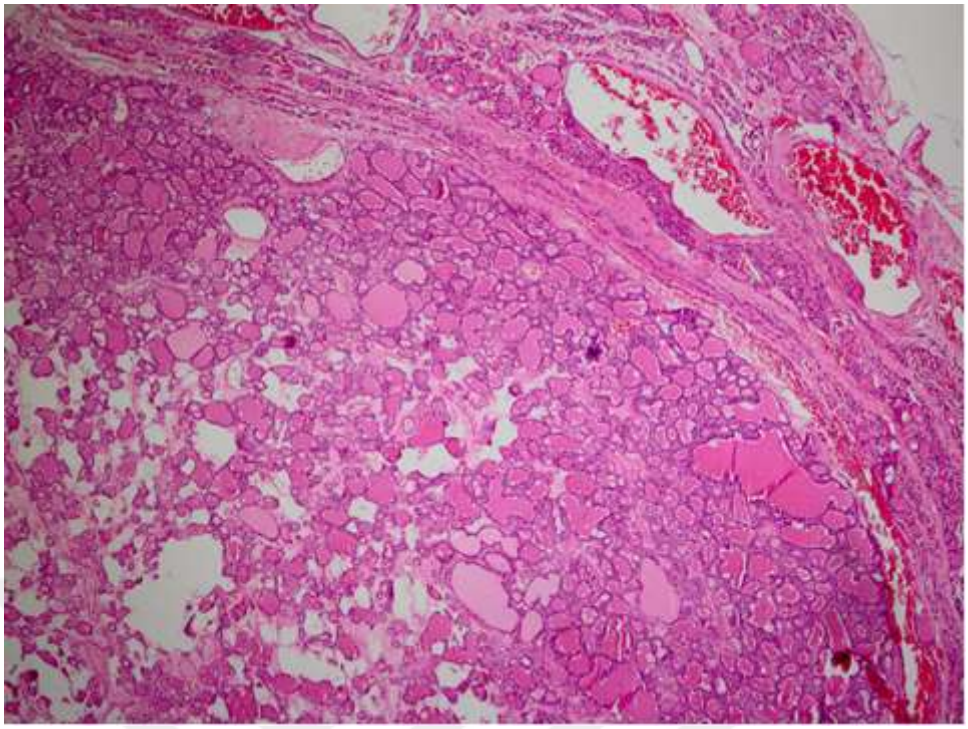
Şekil 11. Medüller tiroid karsinomu (H&E x40, x200).



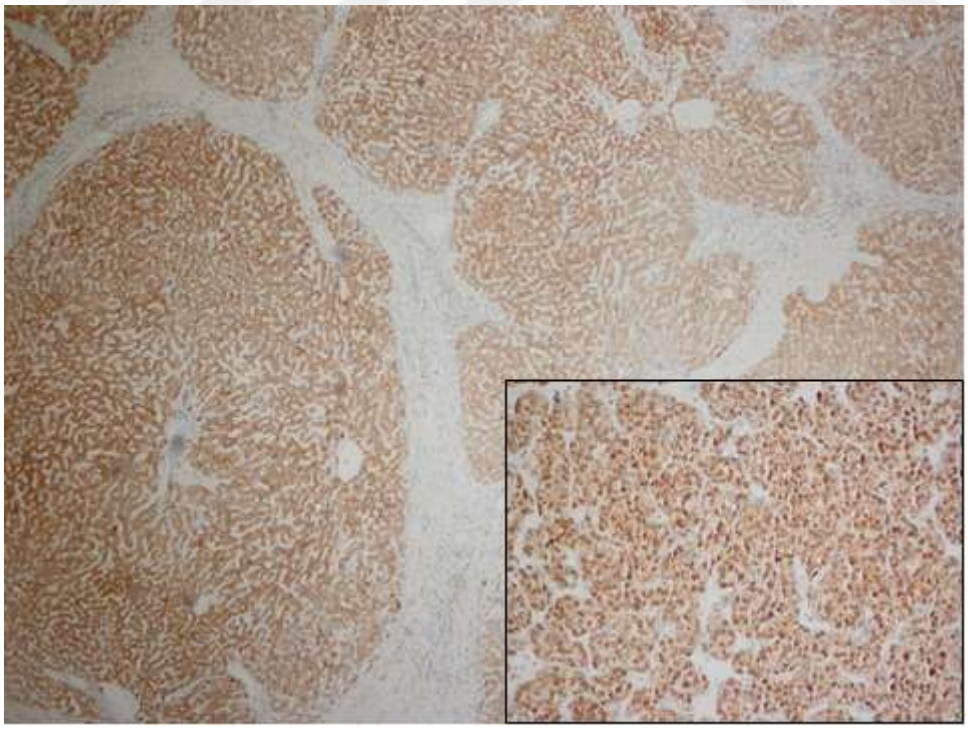
Şekil 12. Hürthle hücreli adenom (H&E x40, x200).



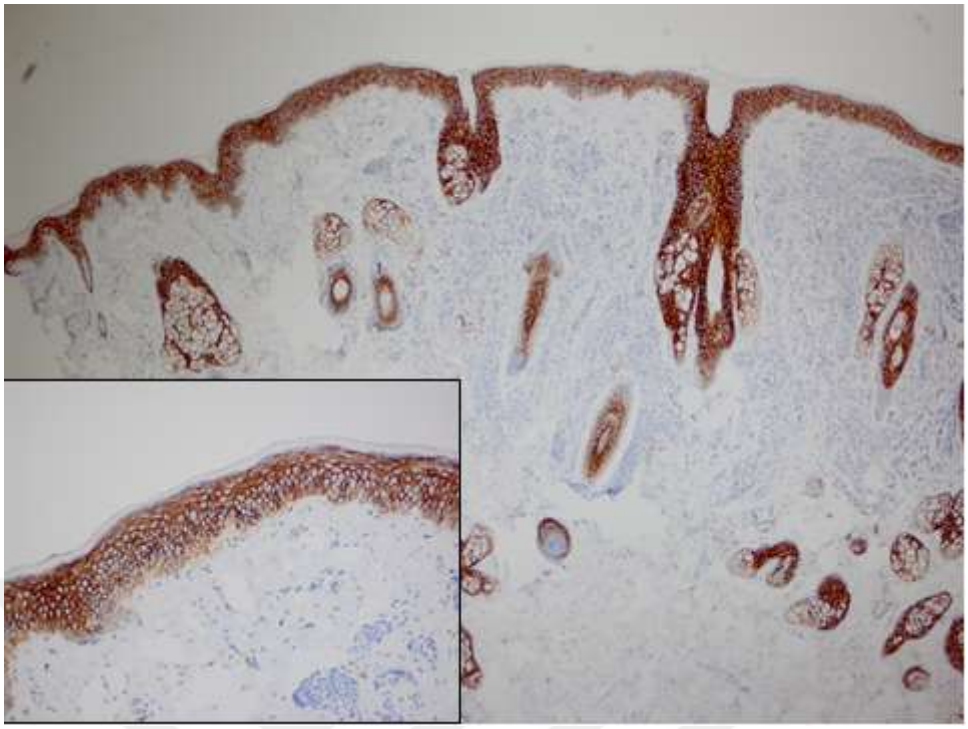
Şekil 13. Foliküler adenom (H&E x40, x200).



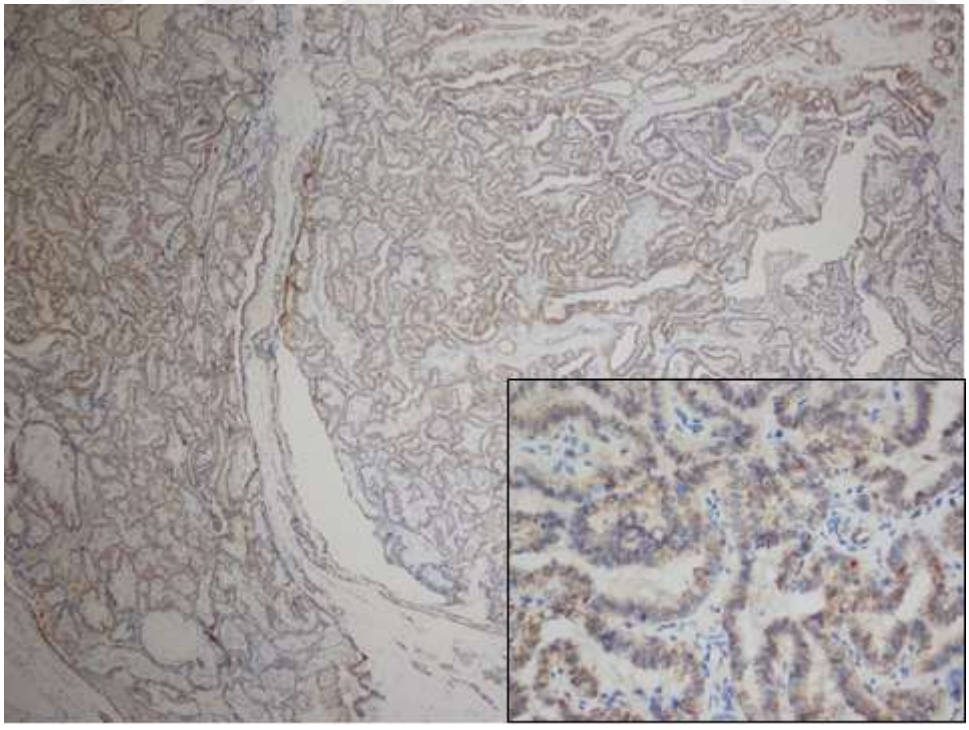
Şekil 14. Nodüler hiperplazi (H&E x40).



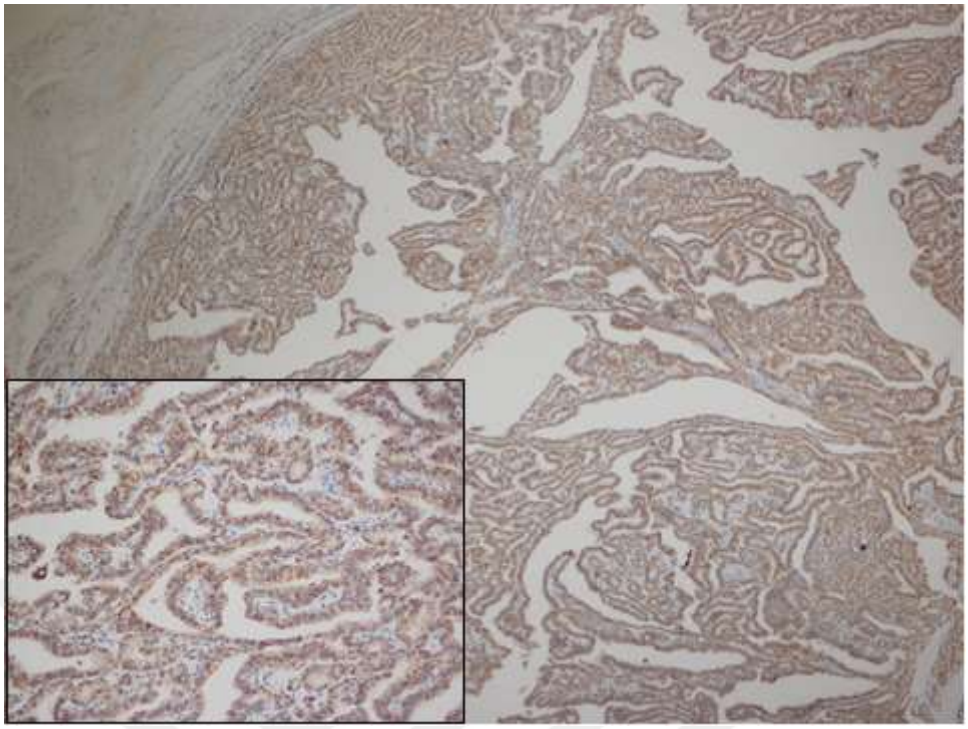
Şekil 15. Hepatoselüler karsinomda SPHK1 boyanması (kontrol) (x40, x200).



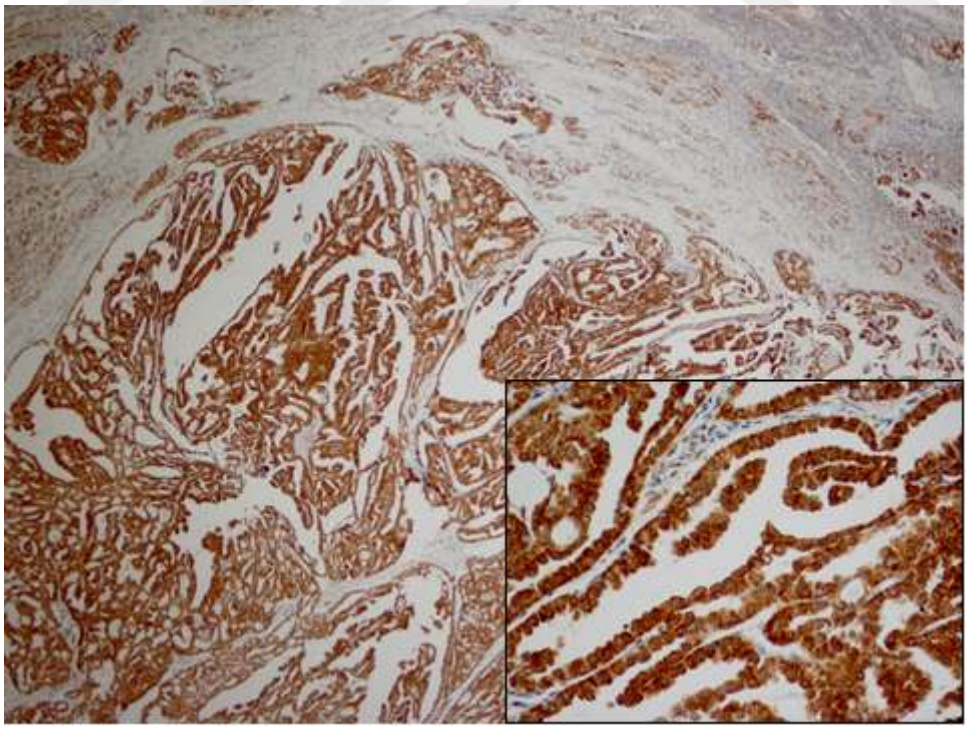
Şekil 16. Deri biyopsisinde CLDN1 boyanması (kontrol) (x40, x200).



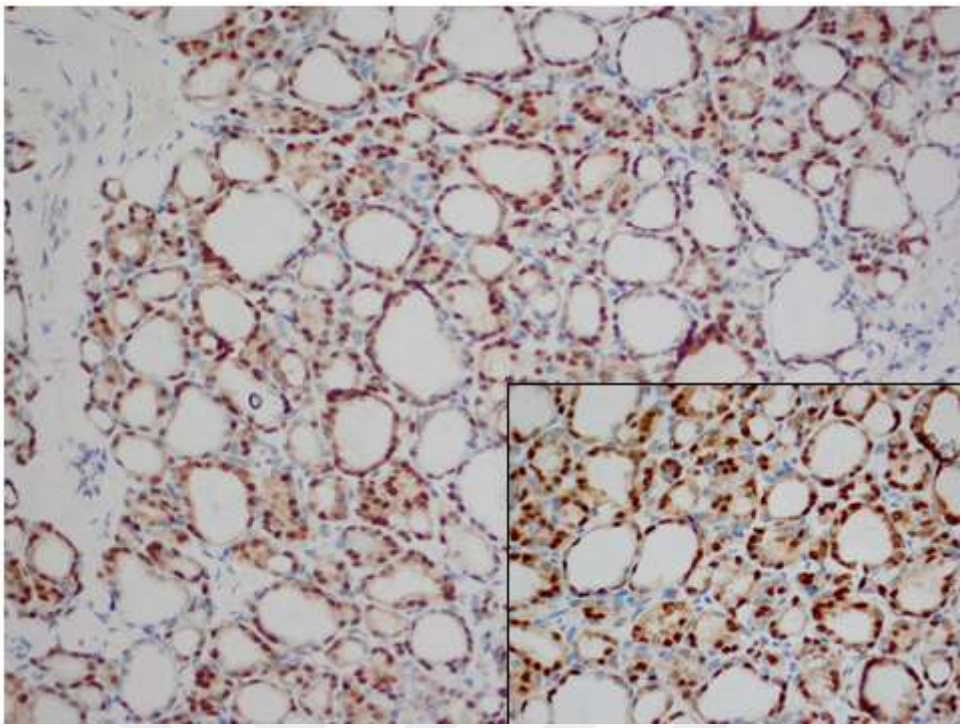
Şekil 17. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (boyanma şiddeti BŞ:1, x40, x400).



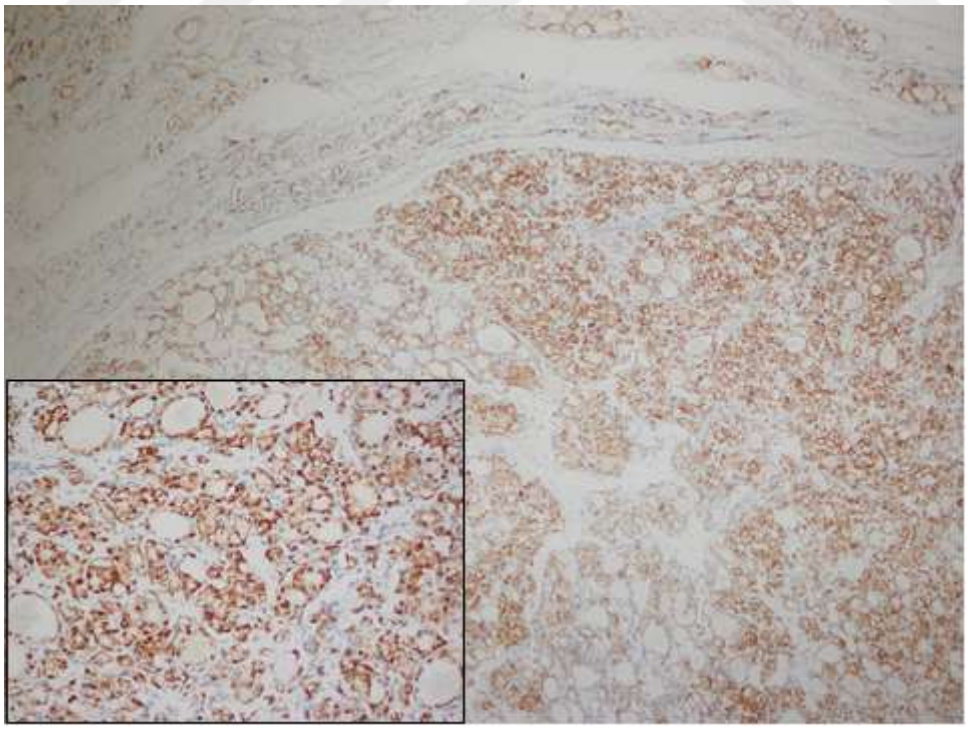
Şekil 18. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



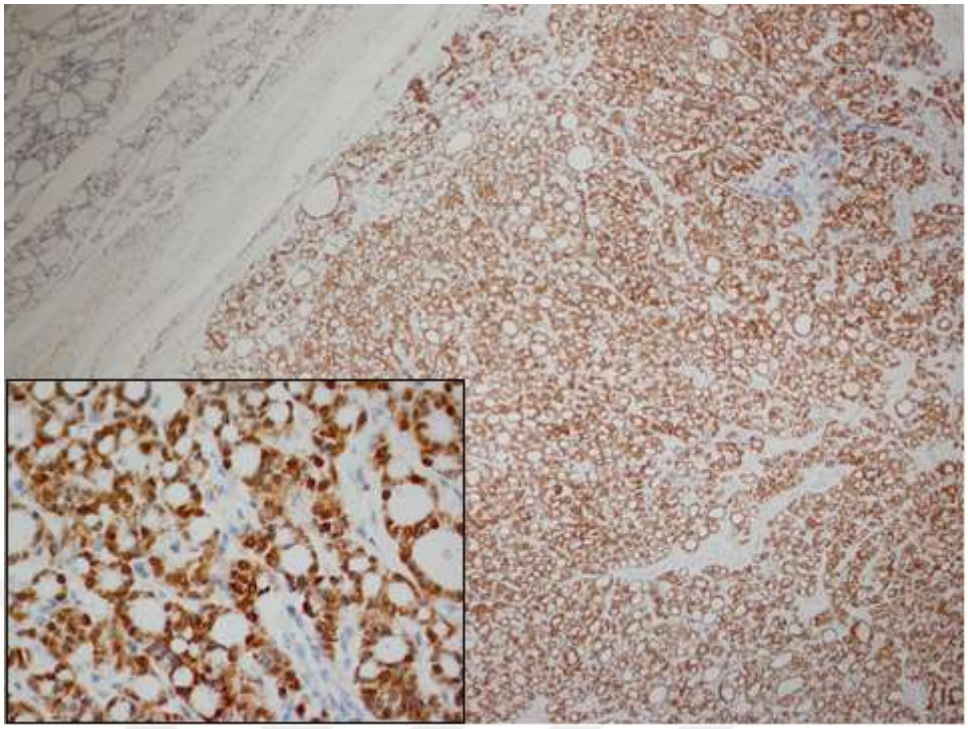
Şekil 19. Papiller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



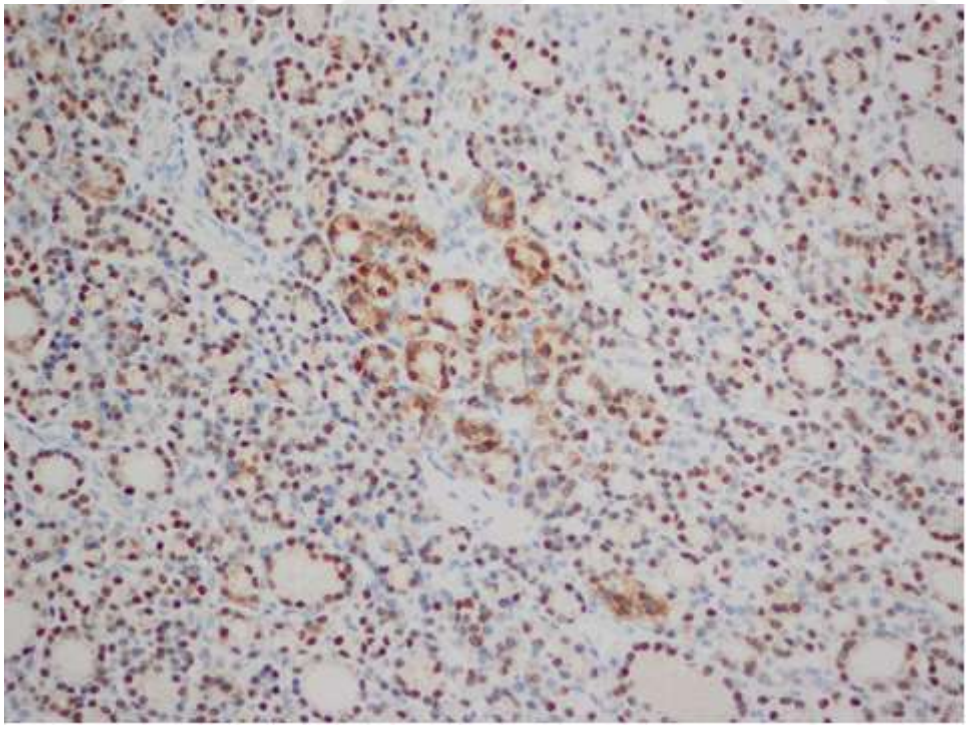
Şekil 20. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:1, x200, x400).



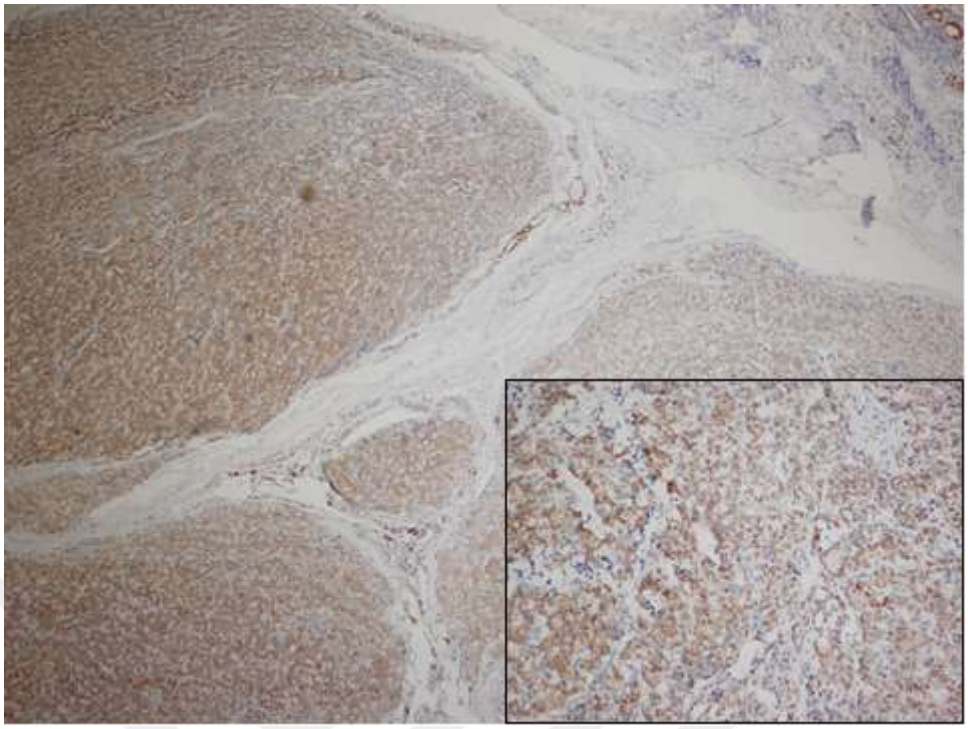
Şekil 21. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



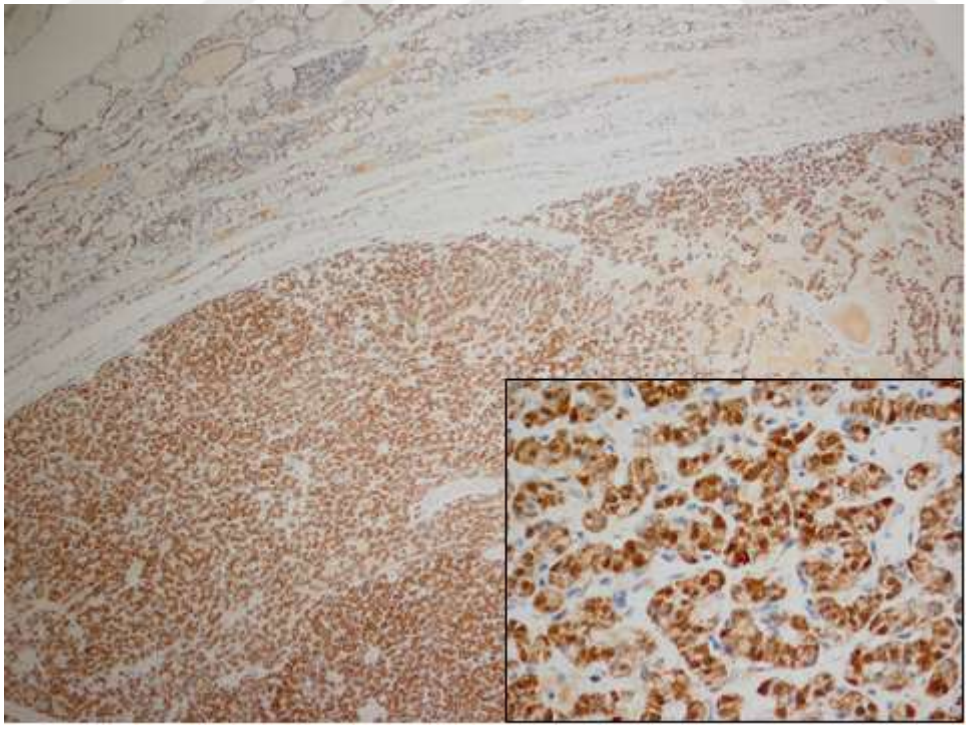
Şekil 22. NIFTP'de SPHK1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



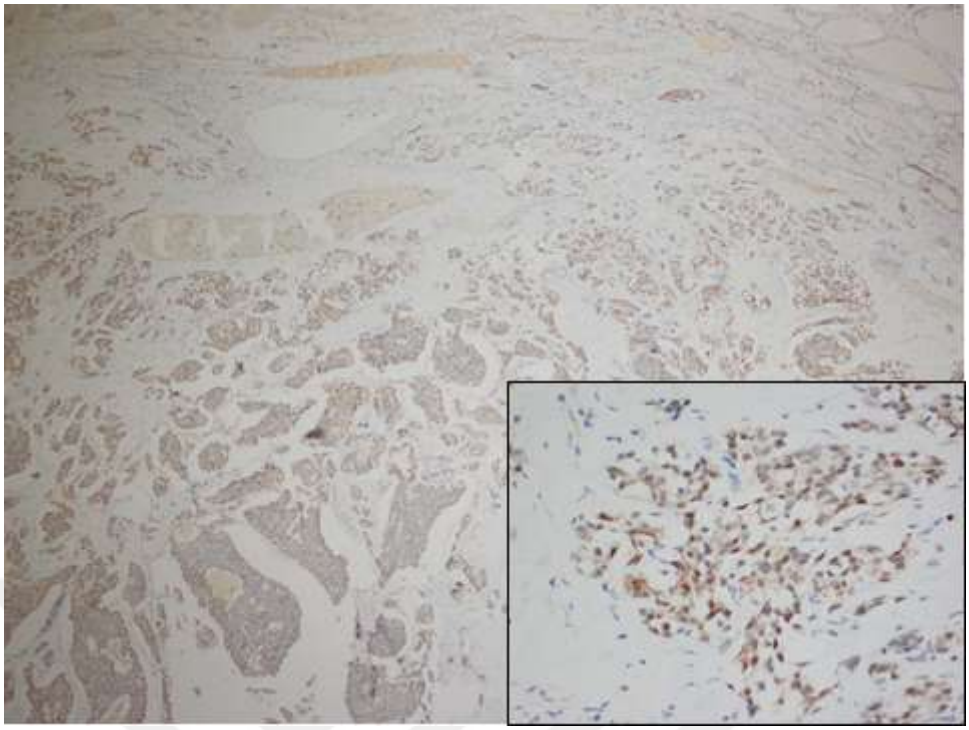
Şekil 23. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:1, x200).



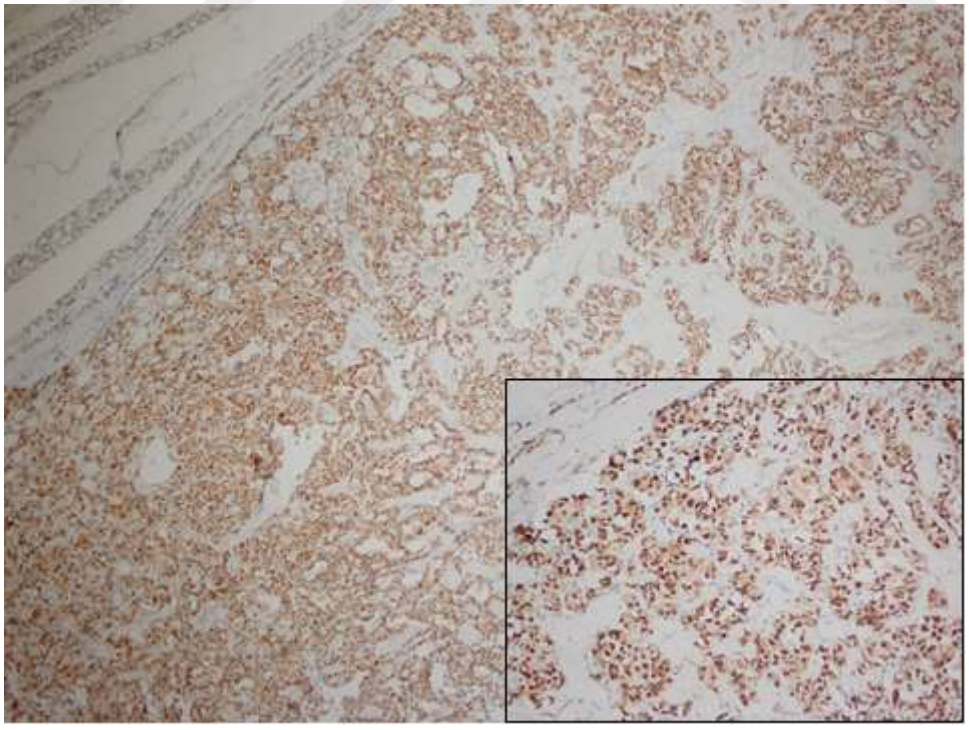
Şekil 24. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



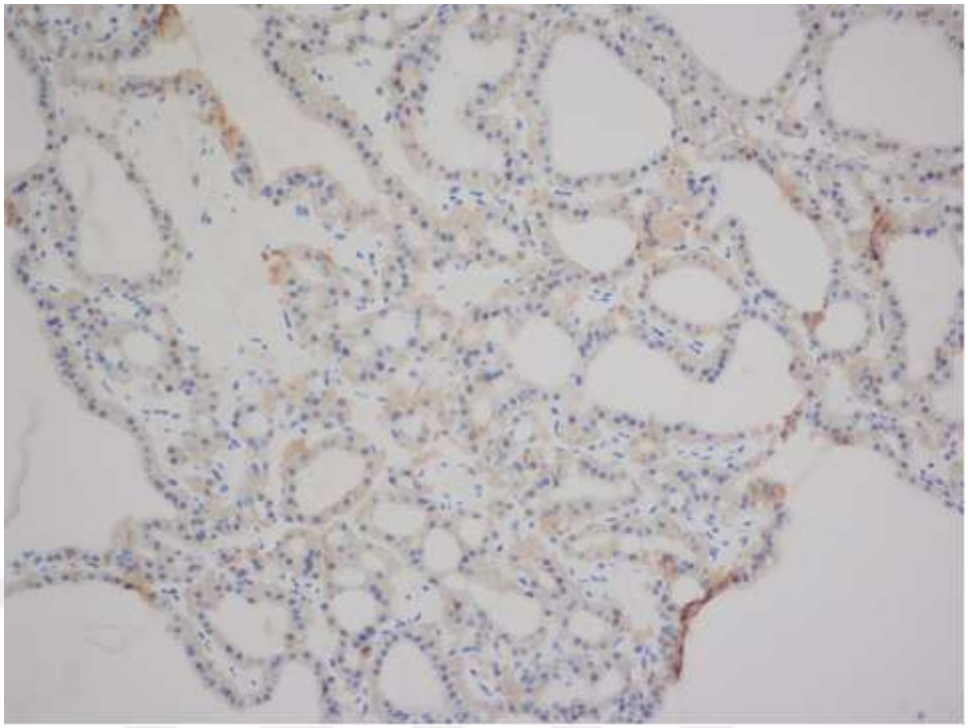
Şekil 25. Foliküler tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



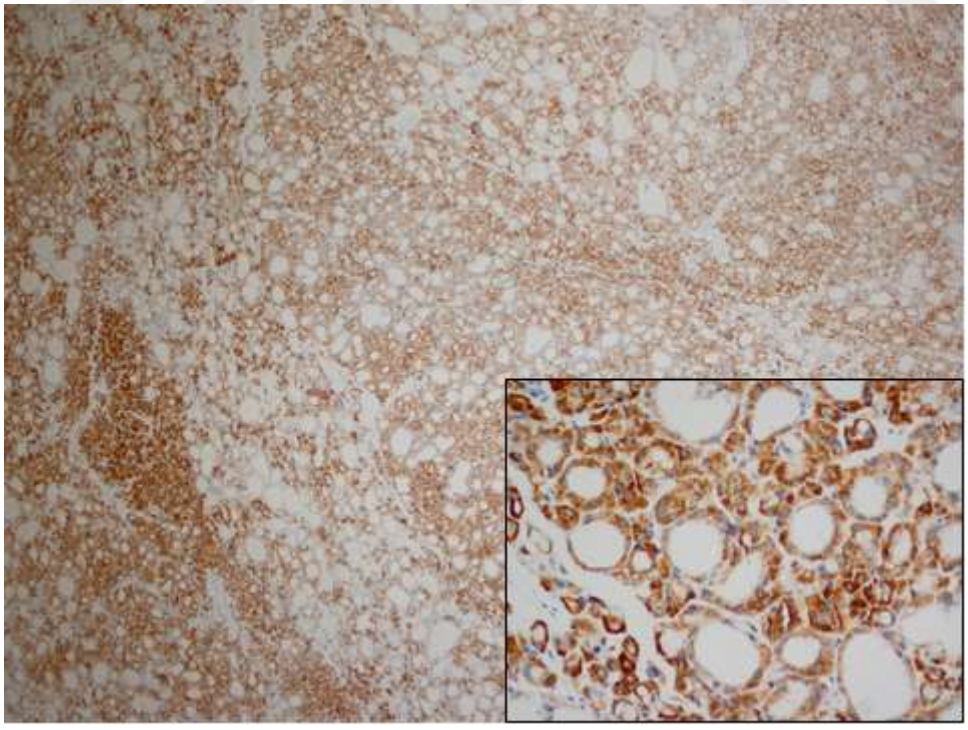
Şekil 26. Medüller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:1, x40, x400).



Şekil 27. Medüller tiroid karsinomunda SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



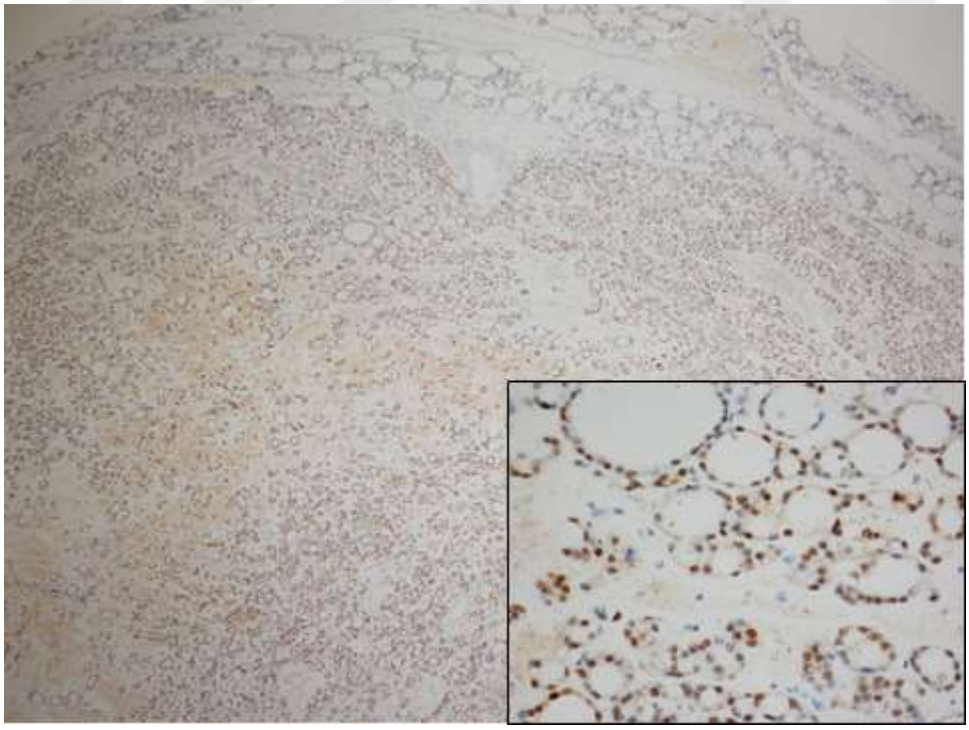
Şekil 28. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:1, x200).



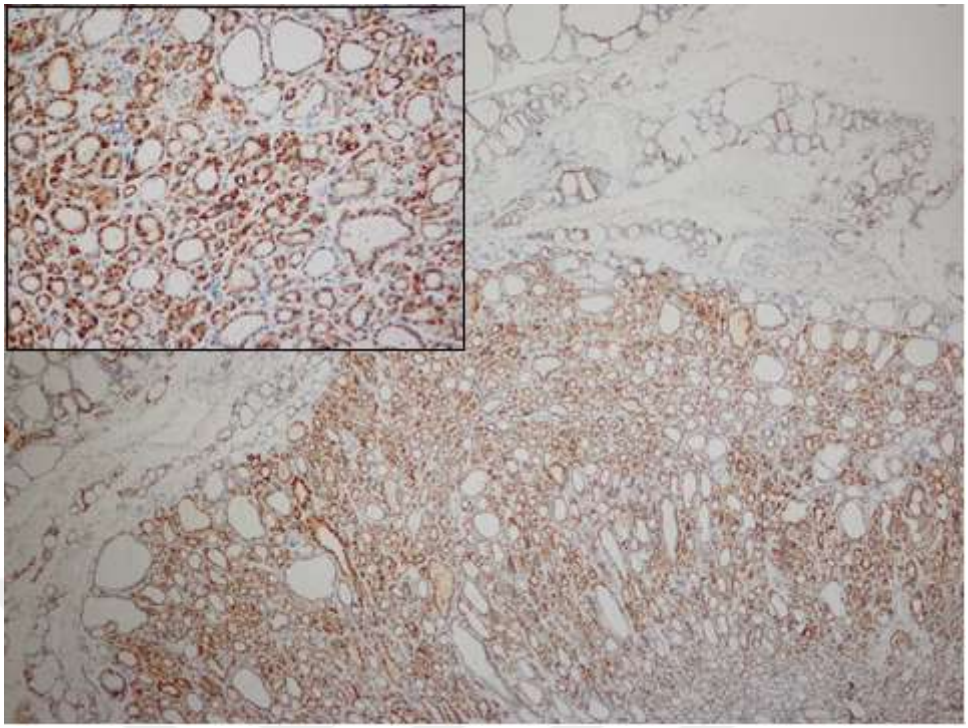
Şekil 29. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x400).



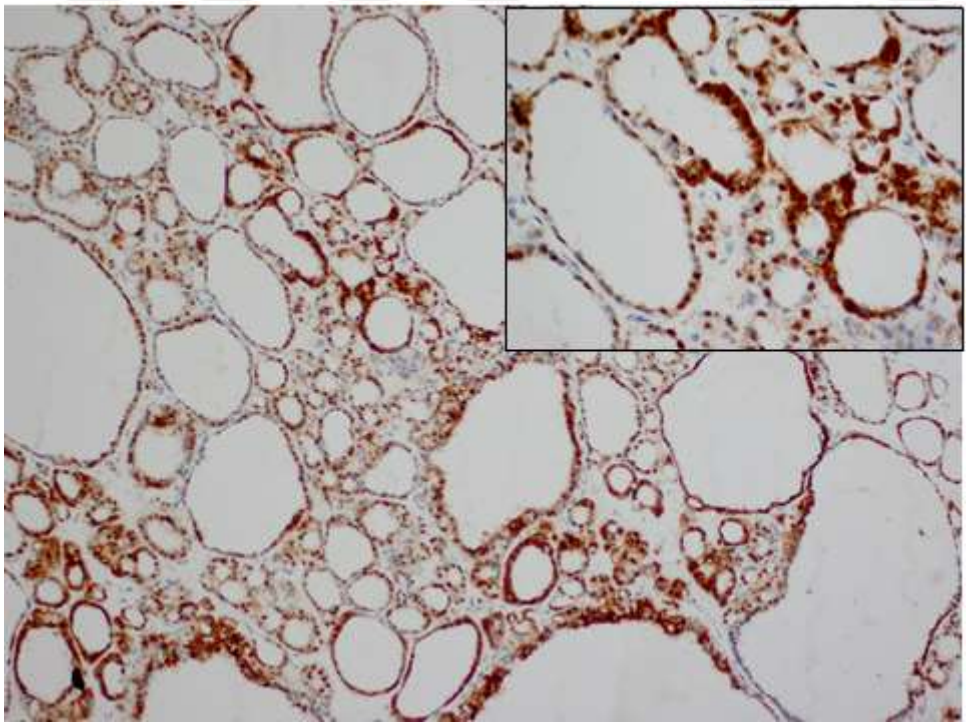
Şekil 30. Hürthle hücreli adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



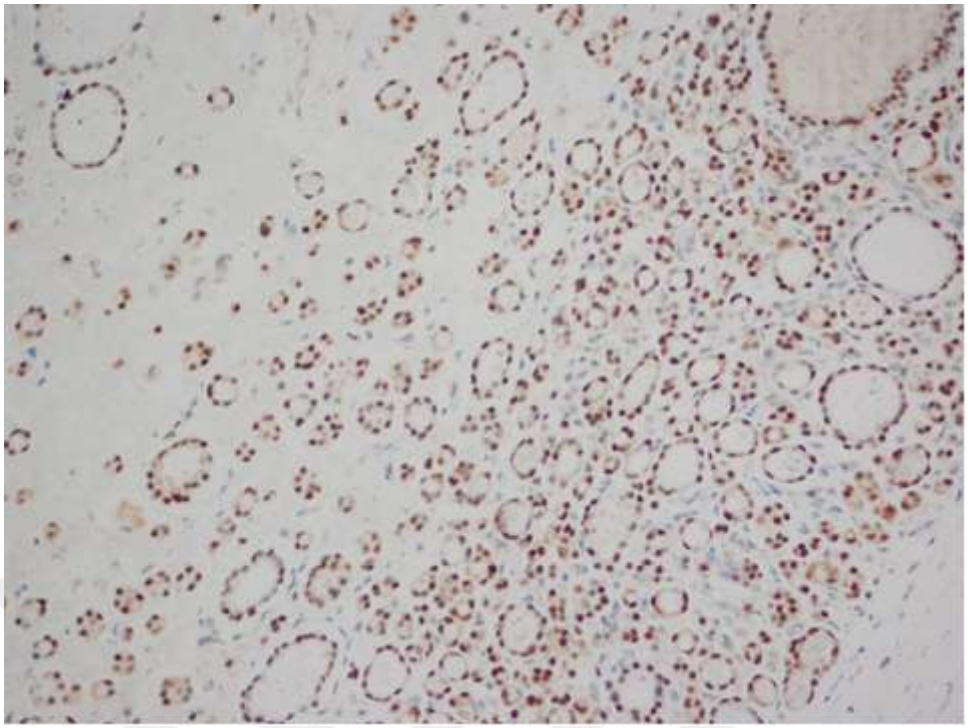
Şekil 31. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:1, x40, x400).



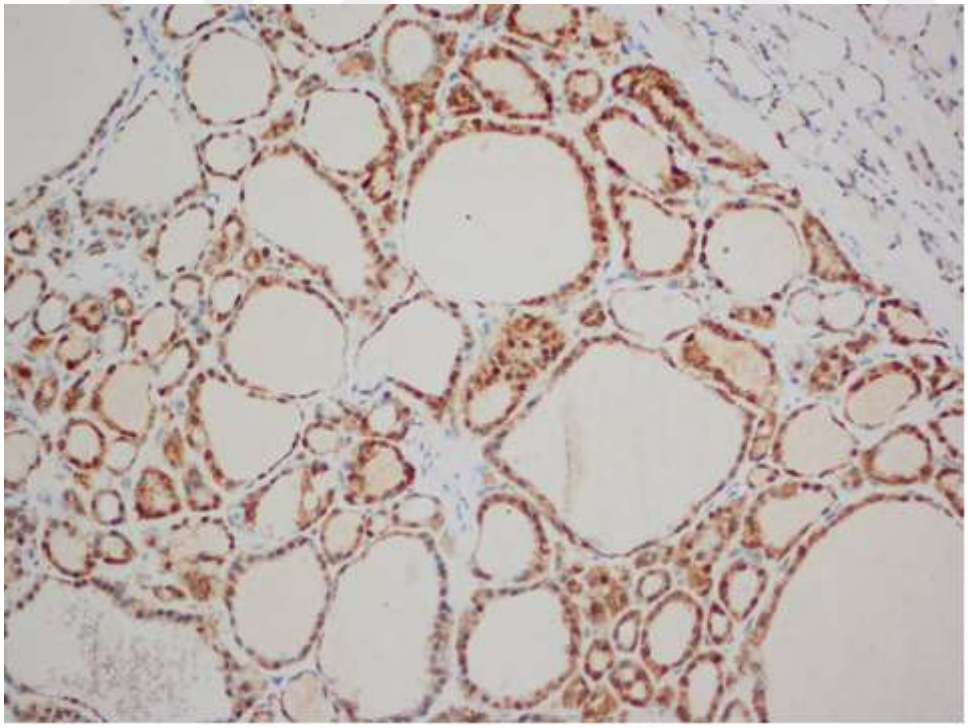
Şekil 32. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



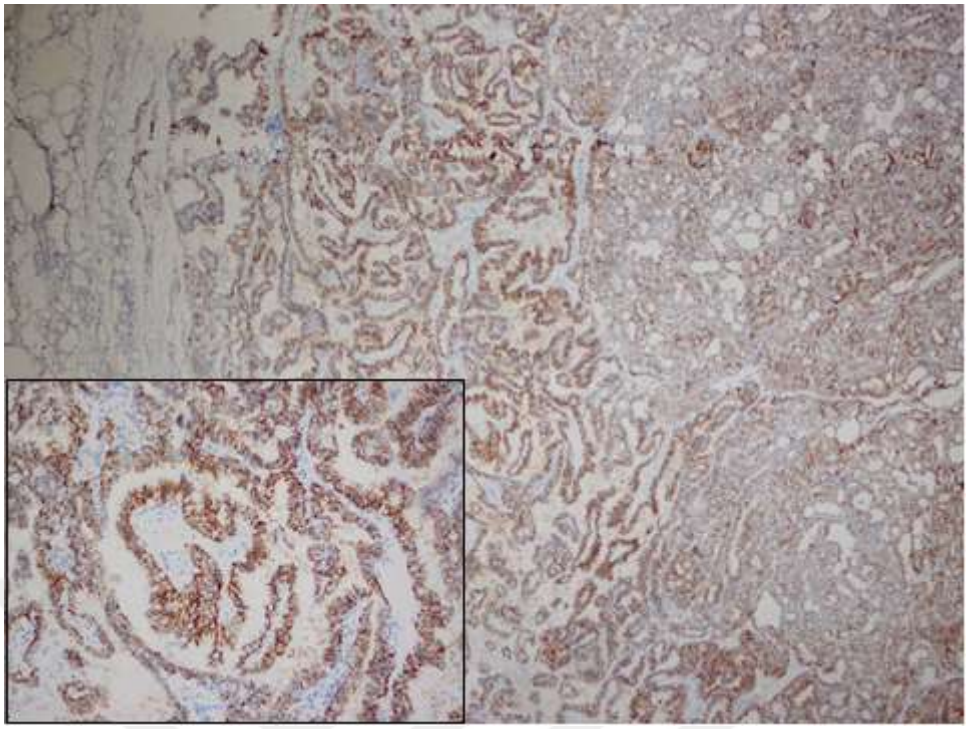
Şekil 33. Foliküler adenomda SPHK1 boyanması (BŞ:3, x100, x400).



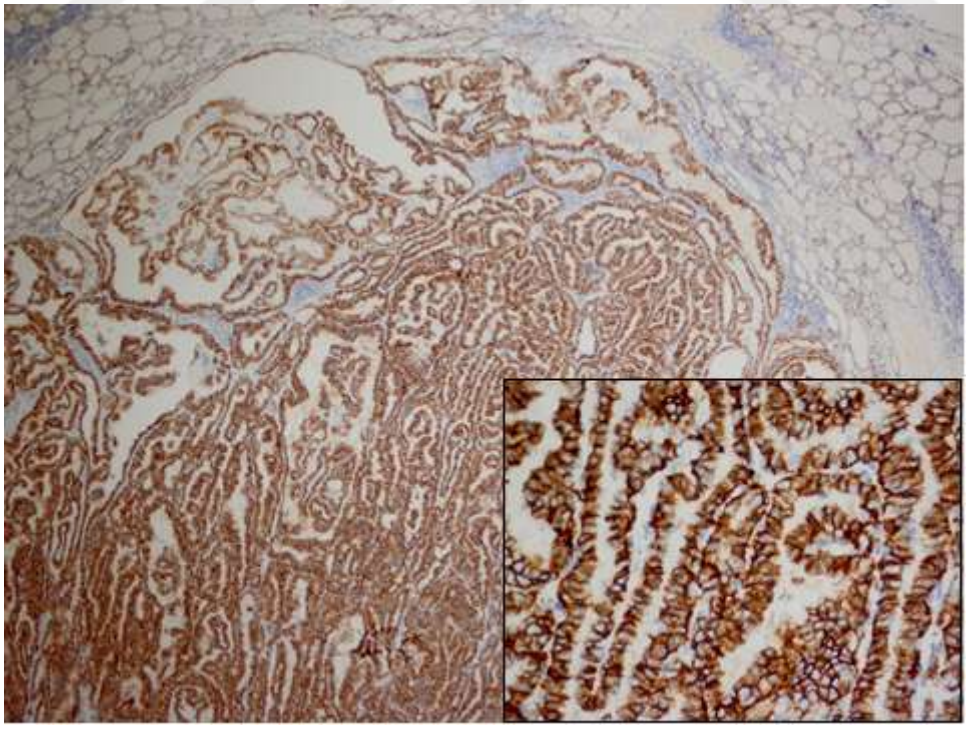
Şekil 34. Nodüler hiperplazide SPHK1 boyanması (BŞ:1, x200).



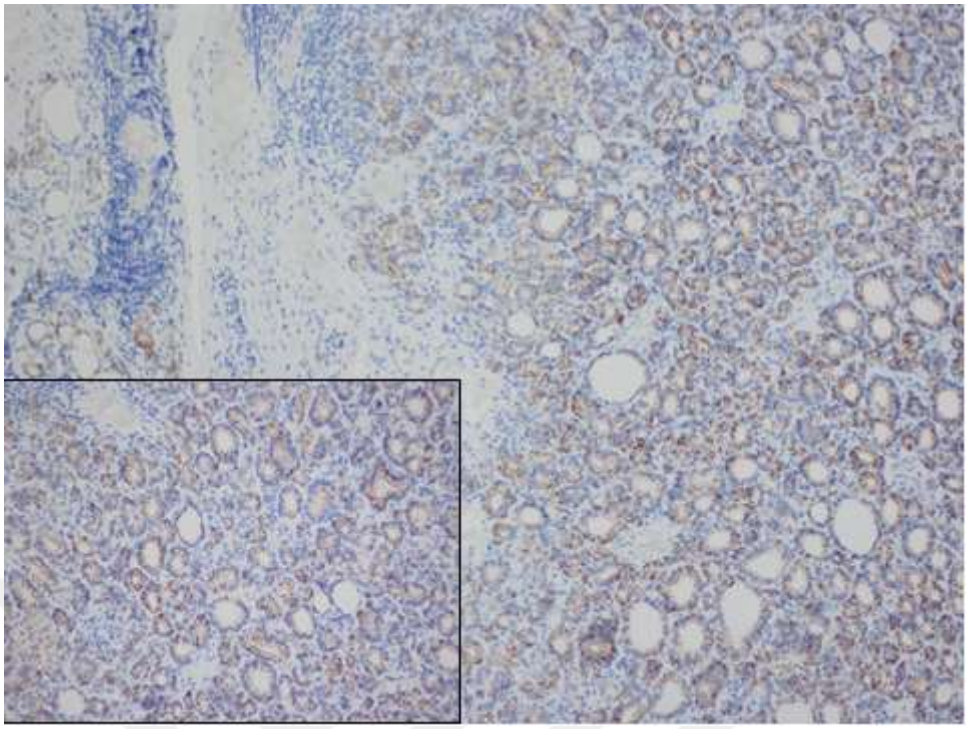
Şekil 35. Nodüler hiperplazide SPHK1 boyanması (BŞ:2, x200).



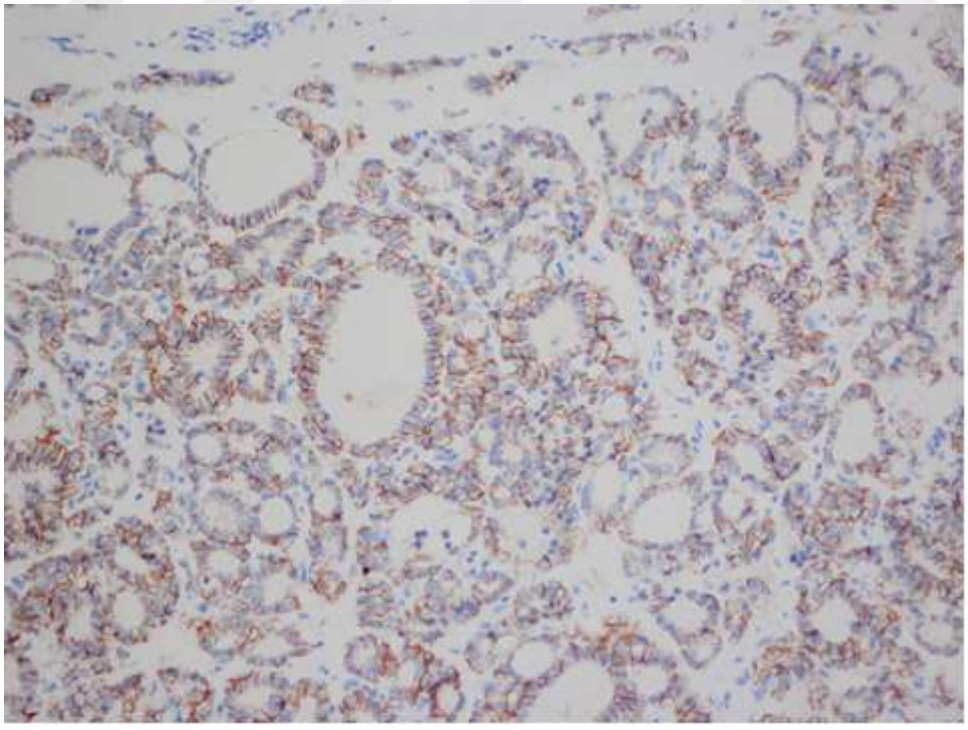
Şekil 36. Papiller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2, x40, x200).



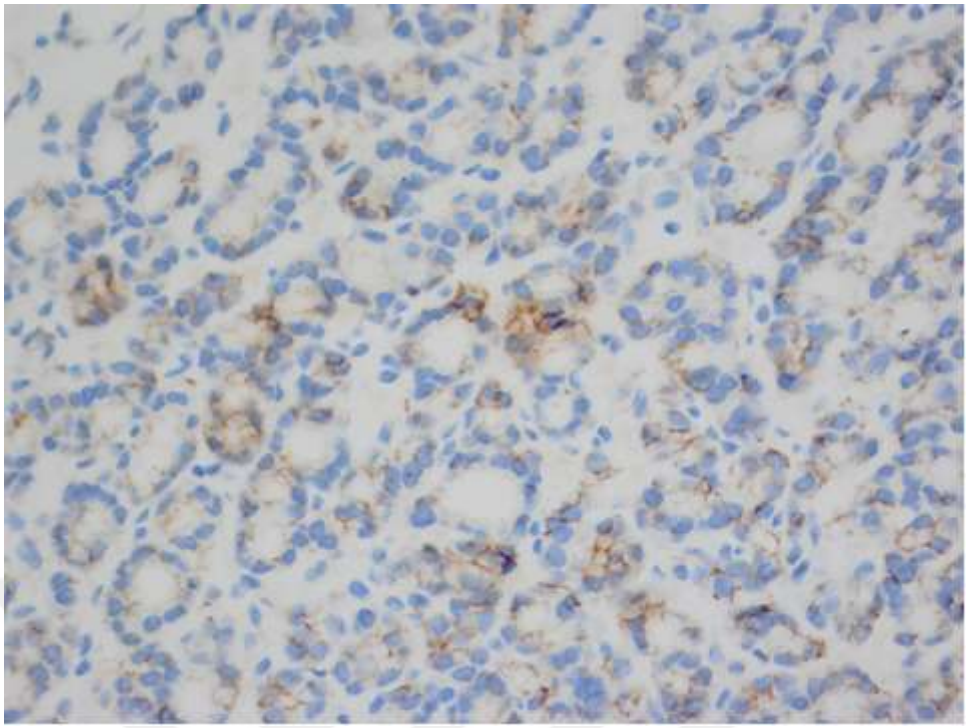
Şekil 37. Papiller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



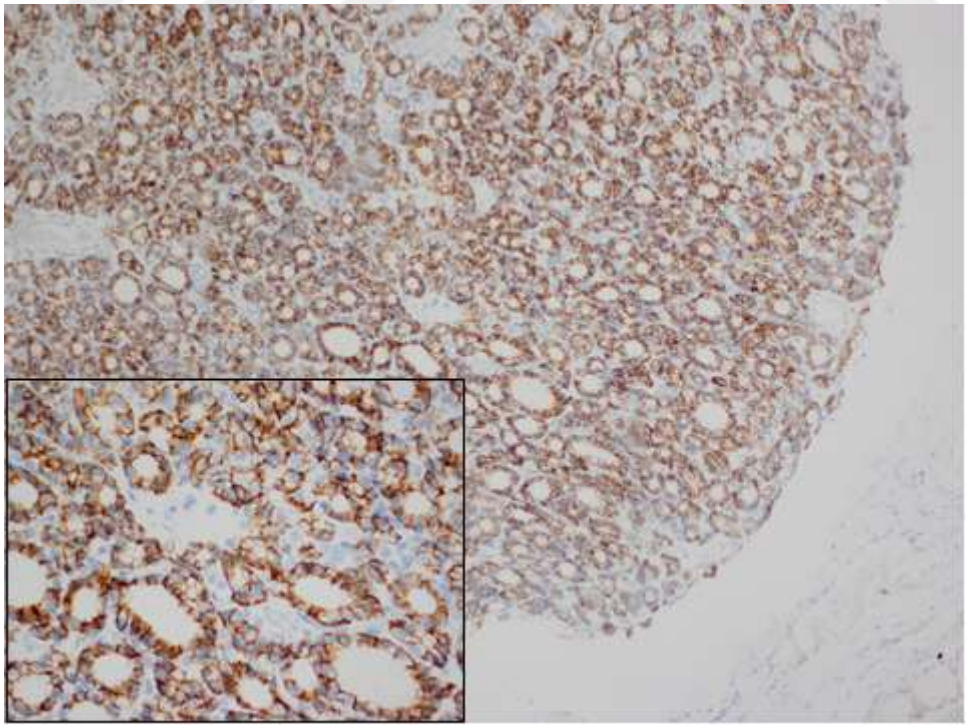
Şekil 38. NIFTP'de CLDN1 boyanması (BŞ:1, x40, x200).



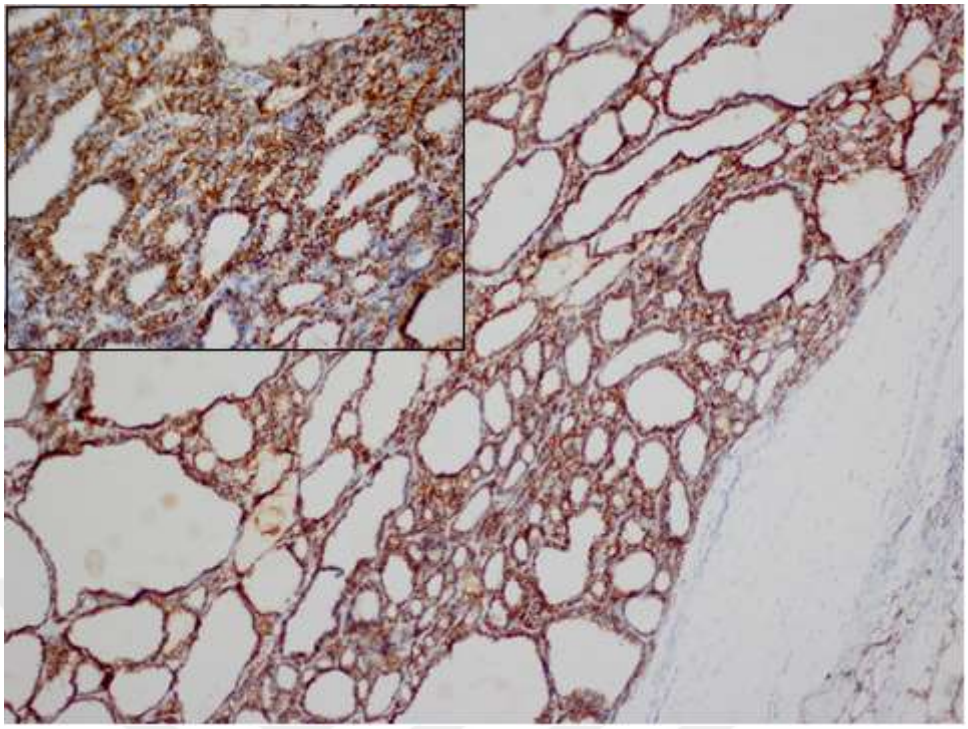
Şekil 39. NIFTP'de CLDN1 boyanması (BŞ:2, x200).



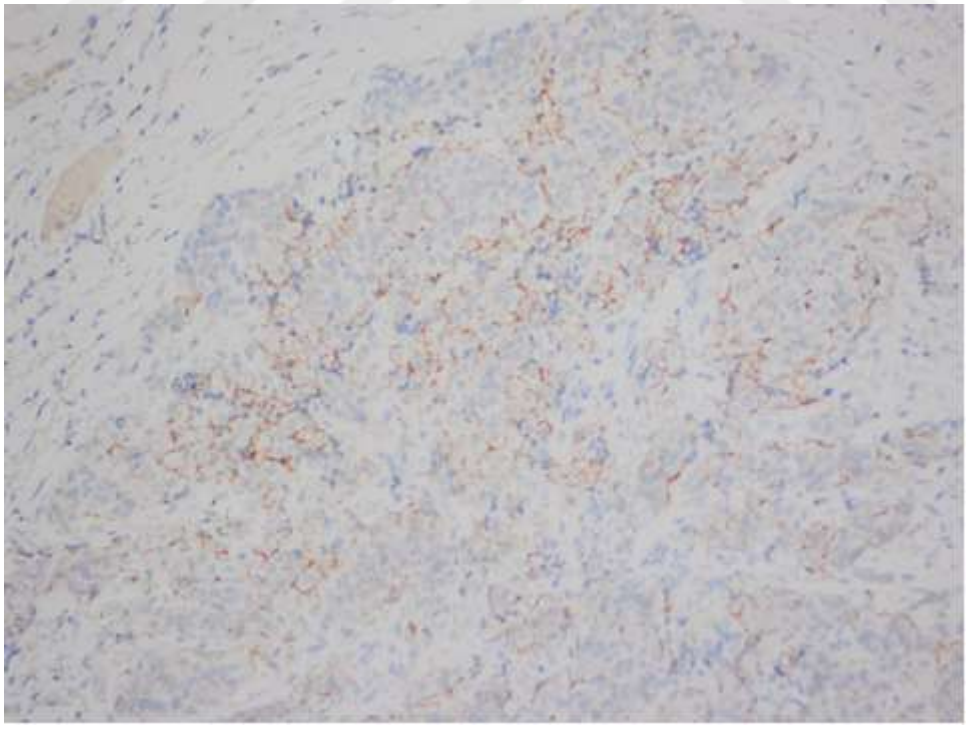
Şekil 40. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:1, x400).



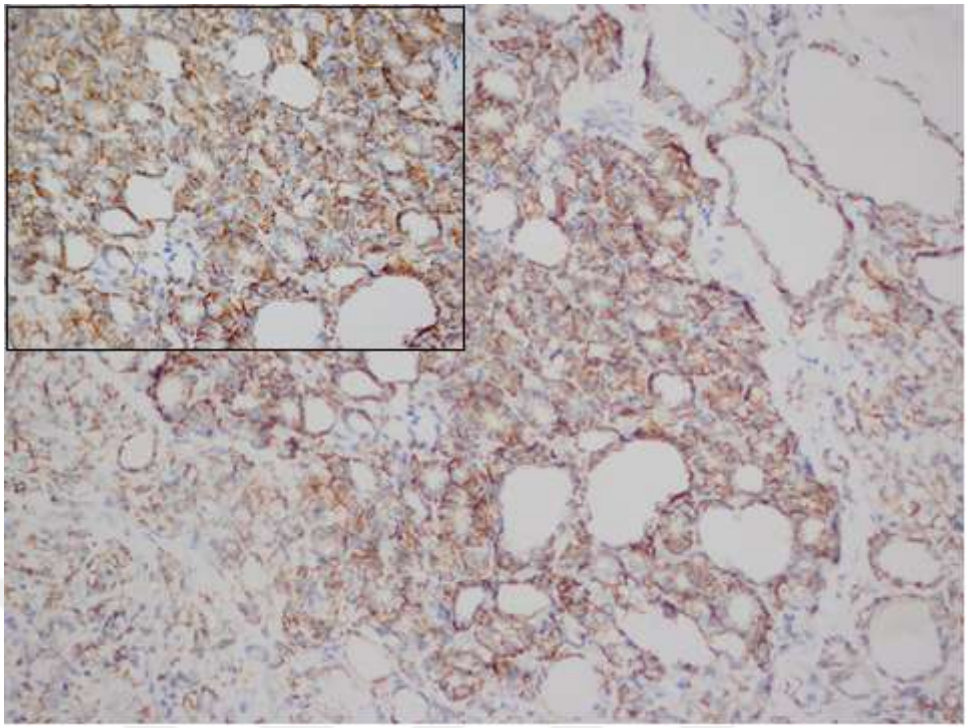
Şekil 41. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2, x100, x400).



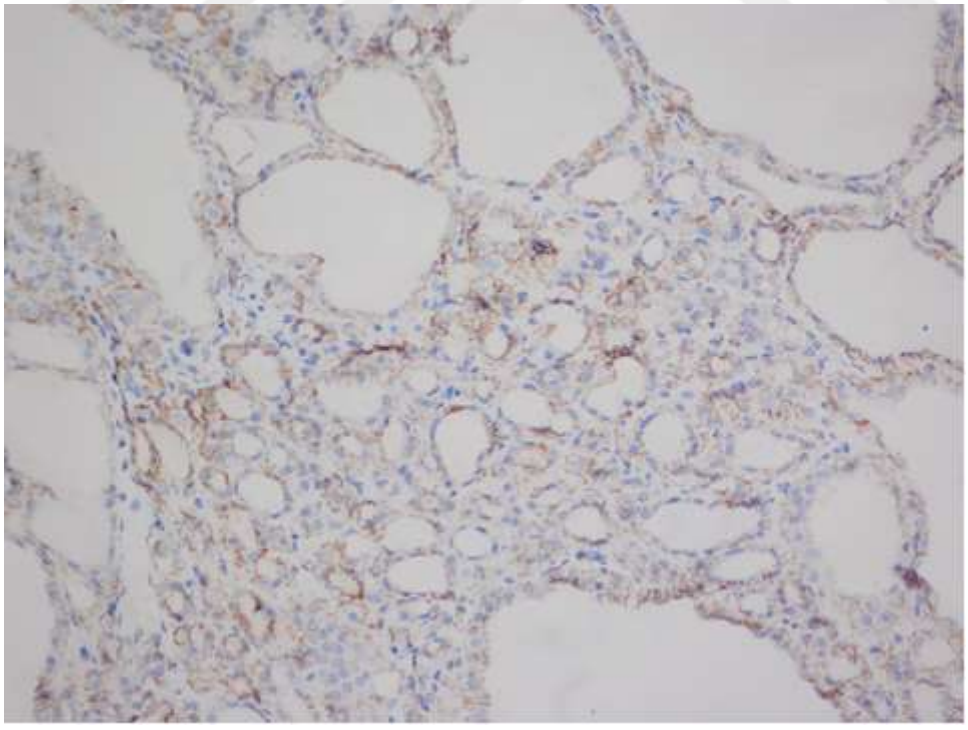
Şekil 42. Foliküler tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:3, x100, x400).



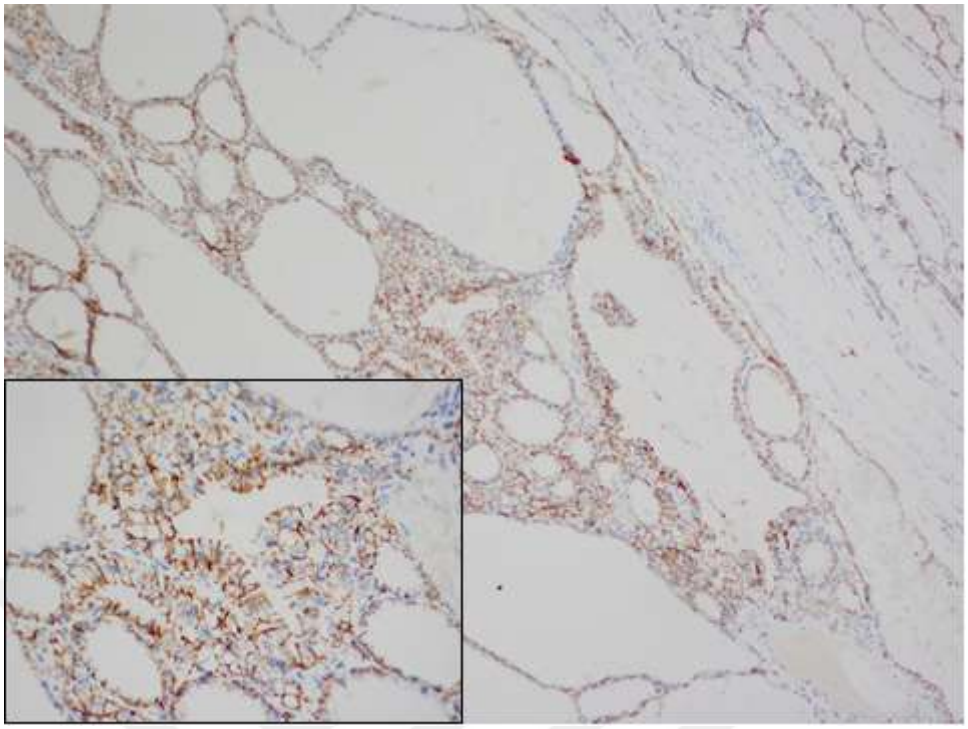
Şekil 43. Medüller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:1, x200).



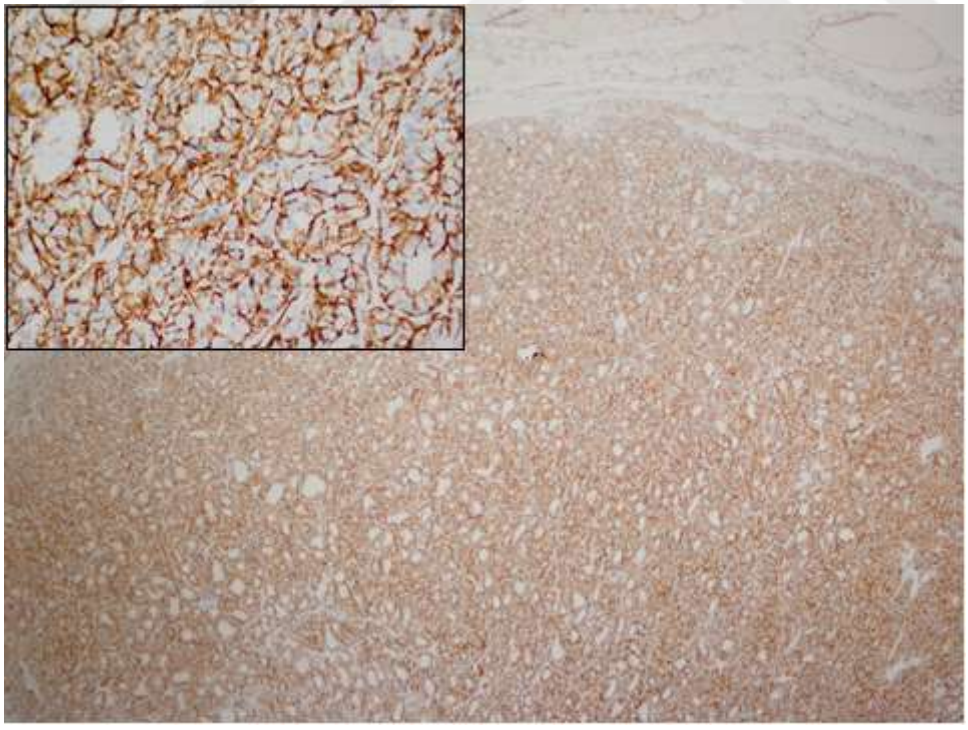
Şekil 44. Medüller tiroid karsinomunda CLDN1 boyanması (BŞ:2, x200, x400).



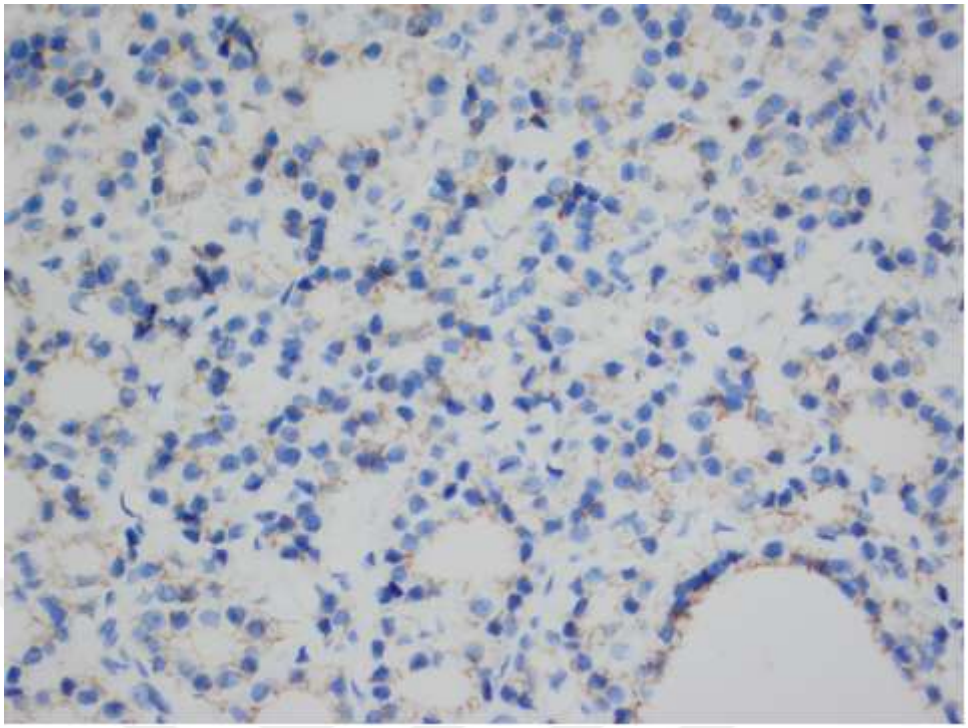
Şekil 45. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:1, x200).



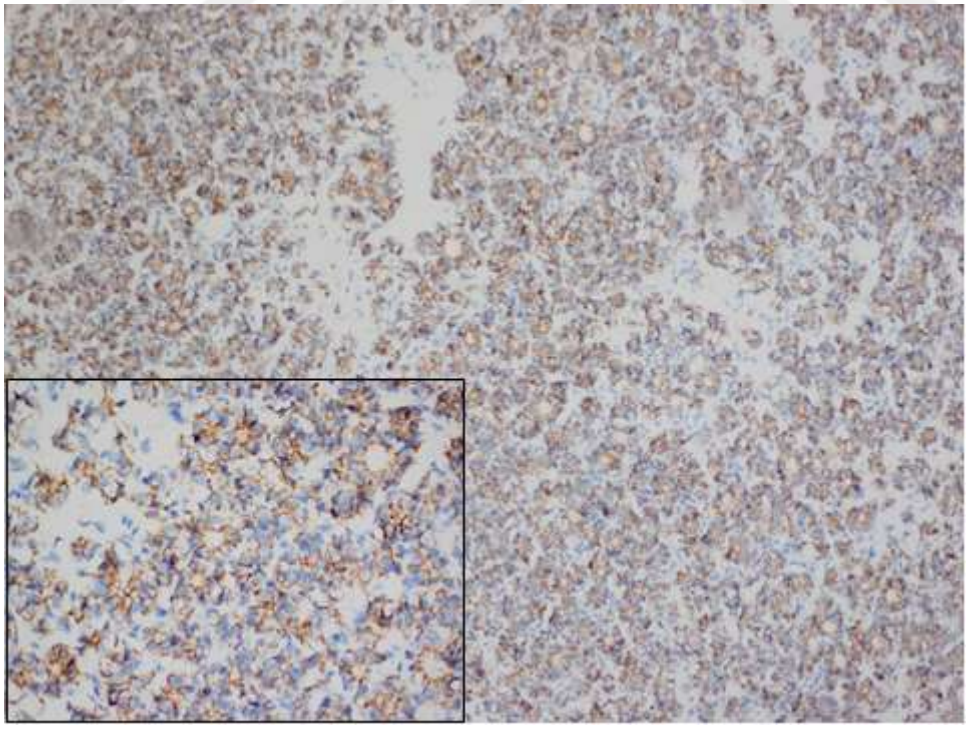
Şekil 46. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:2, x100, x400).



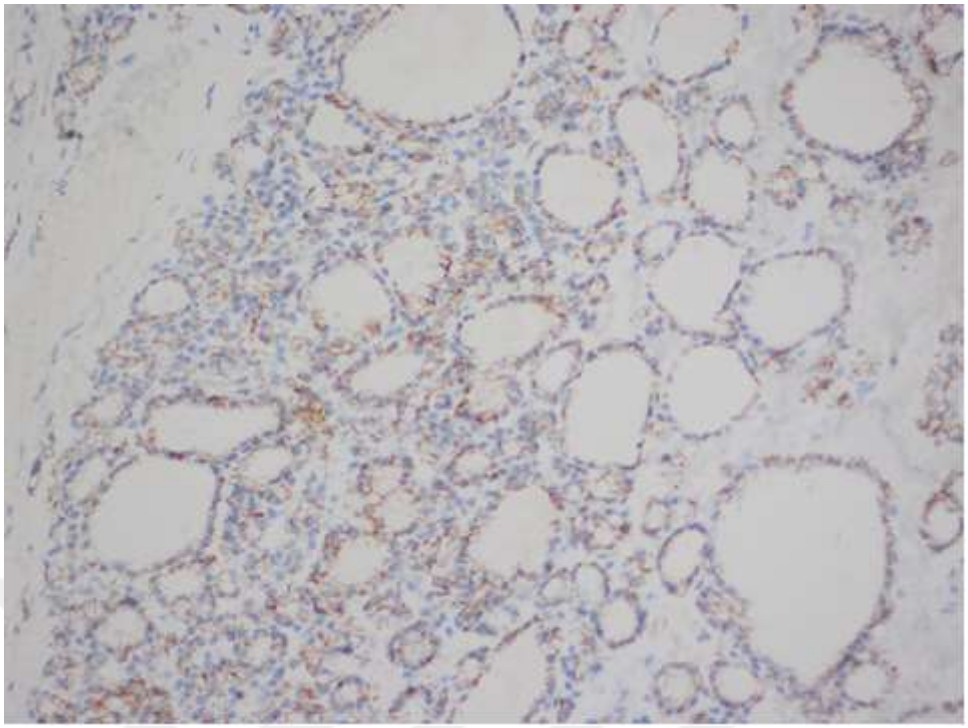
Şekil 47. Hürthle hücreli adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:3, x40, x400).



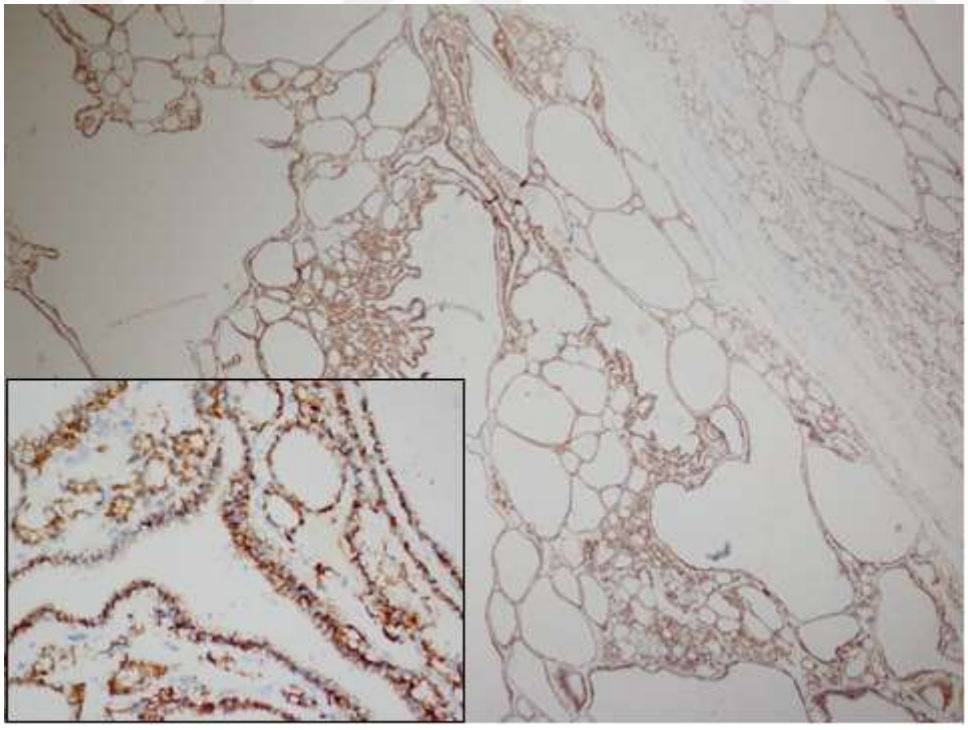
Şekil 48. Foliküler adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:1, x400).



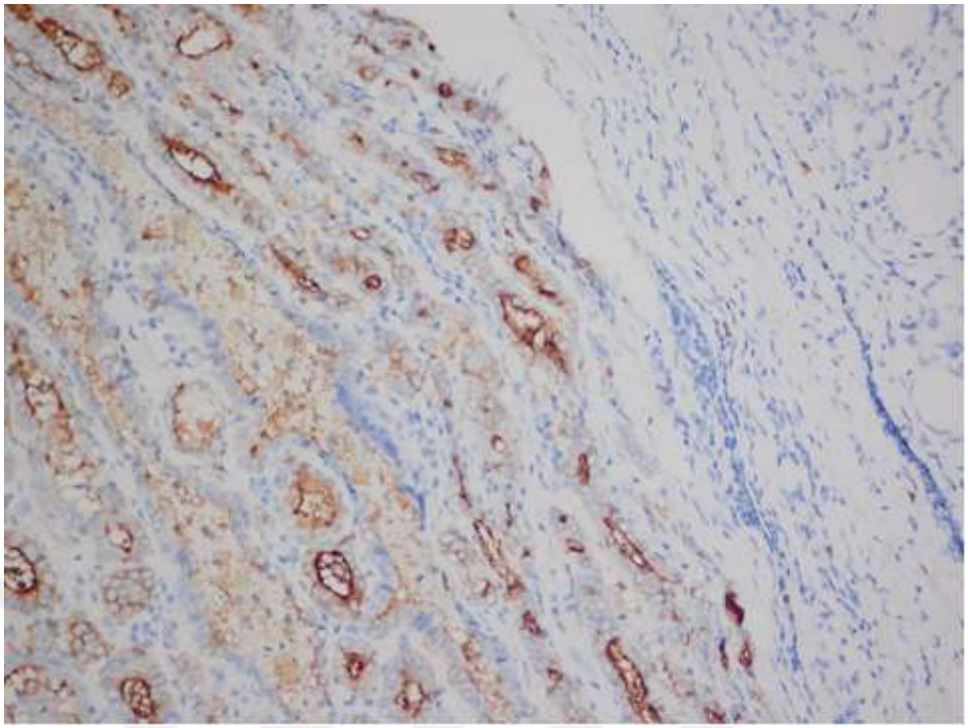
Şekil 49. Foliküler adenomda CLDN1 boyanması (BŞ:2, x100, x400).



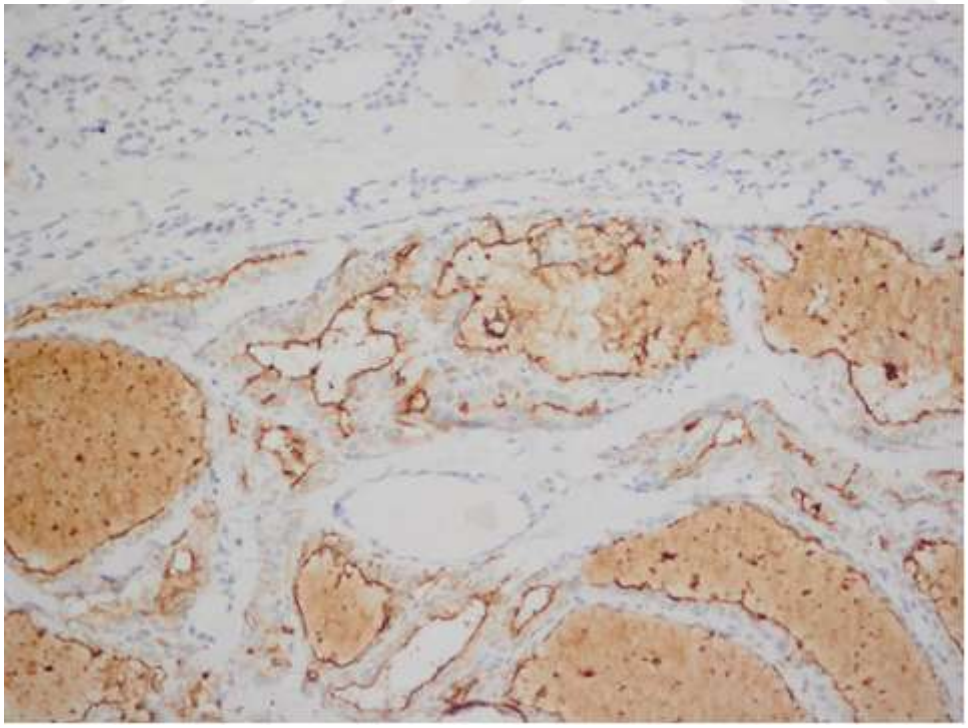
Şeklil 50. Nodüler hiperplazide CLDN1 boyanması (BŞ:1, x200).



Şekil 51. Nodüler hiperplazide CLDN1 boyanması (BŞ:2, x40, x400).



Şekil 52. Papiller tiroid karsinomunda HBME-1 boyanması (x200).



Şekil 53. NIFTP'de HBME-1 boyanması (x200).

TARTIŞMA

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserler olup tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır [2]. Ancak tiroid bezinde görülen nodüllerin %95'i benign, %5'i malignidir [1]. Tiroid kanser insidansı dünyada giderek artmakla birlikte mortalitede bir azalma görülmektedir [43].

Tiroid tümörlerinin tanısında, özellikle nükleer özellikler gibi subjektif değerlendirme ile tanısı konulan PTK'de, bazı zorluklarla karşılaşılabilmektedir. Bazı olgularda histomorfoloji tanı için tek başına yeterli olmamakta, immünohistokimyasal inceleme gibi diğer yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tanısal zorluk, NIFTP'nin tanımlanmasıyla daha da artmıştır. Tanısal zorlukların çözümü, prognozu belirlemek ve bunların yanısıra gelecekte hedefe yönelik tedavi açısından da hastaların yararına olabilecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla çalışmamızda tüm olgularda SPHK1 ve CLDN1 immünohistokimyasal ekspresyonları değerlendirilmiştir. Ayrıca PTK ve NIFTP olgularında HBME1 ekspresyonları da incelenmiştir.

Sphingosine kinase 1, ökaryot membranında bulunan, önemli yapısal ve fonksiyonel görevleri olan sfingolipid metabolitlerinden olan sfingozini sfingozin-1-fosfata dönüştüren enzimdir. SPHK'nin sphingosine kinase 1 ve sphingosine kinase 2 olmak üzere 2 izozimi vardır [4]. SPHK1 ağırlıklı olarak sitoplazmada, SPHK2 ise daha çok nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulumda lokalizedir [5, 6]. Normal hücresel fizyolojide SPHK/S1P yolağı, dolayısıyla SPHK izozimleri anahtar rol oynar. Bu izozimlerin eksikliği yara iyileşmesinde gecikme, anormal pankreas adacık formasyonu gibi çeşitli problemlere neden olur. Ancak SPHK1 bazen, henüz tüm yönleriyle tam olarak aydınlatılamamış onkojenik özellik kazanabilir. SPHK1 overekspresyonu sonucu S1P birikimi olur. Bu da hücre proliferasyonu ve anti-apoptotik mekanizmaları aktive eder, dolayısıyla kanser oluşumu, metastaz ve tedavi (radyoterapi/kemoterapi/hormonoterapi) direncine sebep olur [7]. Birçok kanser ve hastalık türünde overekspresyonu tanısal ve prognostik öneme sahip olan SPHK1'in inhibisyonu da terapötik bir hedef olarak belirlenmiştir.

Claudin 1 tight junction grubuna ait, interselüler bağlantıları sağlayan bir transmembran proteindir [8]. Claudin ailesinin bilinen 27 üyesi vardır. Claudinler hücre membranının lateral yüzeyinin en apikal kısmında lokalizedir [9]. Claudinler komşu hücrelerle bir bağlantı oluşturarak, iyonların ve diğer moleküllerin paraselüler boşluklara hareketini kısıtlayan bir bariyer olarak rol oynar. İyonların ve diğer moleküllerin plazma membranından geçişini düzenleyen bir paraselüler kanal görevi görür. Ayrıca plazma membranının apikal ve bazolateral yüzeyleri arasında protein ve lipid geçişine engel olarak hücre polaritesinin korunmasını sağlar [9, 10]. Claudinler çeşitli normal dokularda, hiperplastik dokularda, ayrıca artmış veya azalmış ekspresyon göstererek bazı benign ve malign neoplazmlarda bulunur [11]. Claudin 1, oral, gastrik, karaciğer, serviks uteri, endometrium, over, akciğer ve kolon kanserleri başta olmak üzere insanlarda görülen birçok kanser türünde diagnostik veya prognostik öneme sahip olduğu anlaşılan potansiyel bir belirteç [11-13] olmanın yanısıra kanser ve çeşitli inflamatuar hastalıklarda önemli bir terapötik hedef konumundadır [14].

HBME-1 monoklonal antikoru, mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarında yer alan bilinmeyen bir yüzey antijenini tanır [154]. Mezotelyomaların çoğunu boyar [19]. HBME-1 papiller tiroid karsinomu için en spesifik ve sensitif belirteçtir [155]. PTK için, tek başına olduğu gibi CK19 ile birlikte kullanımında da oldukça kuvvetli ayrım gücüne sahiptir. HBME-1 ekspresyonu mezotelyoma ve bazı tiroid neoplazmları (özellikle PTK) dışında, akciğer [156] ve rete testis adenokarsinomunda da [157] tespit edilmiştir.

Tiroid neoplazmları her yaşta görülebilmesine rağmen genç-orta yaş erişkinlerde daha sıktır. Mansour ve arkadaşlarının 12400 PTK olgusu ile yaptığı çalışmada medyan yaş 48,6, kadınların oranı ise %76 olarak bulunmuştur [160]. Teo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada FTK'de medyan yaş 47,9 ve kadınların oranı %65'tir [161]. 50 NIFTP olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama yaş 51,6 olup, olguların %82'si kadındır [162]. Çalışmamızda tüm gruplarda ortalama yaş 48 olup, yaş ortalaması PTK'de 44, MTK'de 58, FTK, FA ve NIFTP'de 48, HHA'da 53,5'tir. Tüm gruplarda kadınlar baskın oranda izlenmiş ve olgularımızın %76,9'u kadın olup, bu oran PTK'de %87,9, FTK'de ise %76,5'tir. Sonuç olarak çalışmamızda

literatür ile uyumlu olarak tiroid neoplazmları orta yaşta izlenmiş, PTK için ortalama yaş daha düşük, kadın cinsiyet oranı daha yüksektir. FTK'de yaş ortalaması benzer olup, kadın cinsiyet oranı literatüre göre daha yüksek bulunmuştur.

Literatüre göre tiroid tümörleri, glandın herhangi bir yerinde görülebilmektedir [46]. Bir çalışmada 35 MTK olgusunun %61,4'ü unilateral, %38,6'sı bilateraldir [163]. Çalışmamızda PTK hariç tüm neoplastik olgu gruplarında tümörün sağ lobda görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. PTK'de tümör sağ ve sol lobda eşit oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bilateralite oranı en yüksek olan NH'den sonra %26,1 oranla MTK olarak saptanmıştır.

Lim ve arkadaşlarının geniş serili bir çalışmasında PTK olgularının %60,3'ü 2 cm ve altında bulunmuştur [164]. Krämer ve arkadaşlarının yaptığı, PTK ve FTK'de tümör boyutlarını değerlendiren 324 olgudan oluşan bir çalışmada FTK ortalama 3,46 cm ile PTK'den (1,84 cm) belirgin olarak yüksek bulunmuştur [165]. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NIFTP olgularında ortalama tümör boyutu 2,6 cm olarak izlenmiştir [162]. Bizim çalışmamızda ortalama tümör boyutu FTK'de 2,70 cm, PTK'de 1,80 cm, NIFTP'de 1,20 cm'dir. NIFTP ve FTK boyutları literatüre göre düşük olmakla birlikte, FTK olguları literatüre benzer şekilde PTK boyutlarından daha yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada 2638 PTK olgusunda tümör multifokalitesinin prognostik değeri incelenmiştir. Olguların %38,1'i multifokal, %61,9'u unifokaldir. Olguların %34,3'ünde lenf nodu metastazı, %25,4'ünde ekstratiroidal yayılım saptanmıştır. Klasik PTK olgularında multifokalite varlığının, lenf nodu metastazı ve ekstatiroidal yayılımla ilişkili olduğu bulunmuş, rekürrens oranının unifokallere göre multifokallerde orta derecede yüksek olduğu bildirilmiştir [166]. Lang ve arkadaşlarının 589 PTK ve 171 FTK olgusu ile yaptığı çalışmada PTK'lerin %32,6'sı multifokal, %41,9'unda lenf nodu metastazı, %62'sinde ekstratiroidal yayılım izlenmiştir. FTK'lerde ise bu oranlar sırasıyla %20,5, %7 ve %9,4'tür. PTK olguları daha yüksek ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenf nodu metastazı varlığı göstermiştir. FTK'lerde ise daha yüksek uzak metastaz ve kapsüler invazyon izlenmiştir. PTK için kötü prognozu öngören bağımsız faktörler yaş, tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım ve inkomplet rezeksiyon iken, FTK'de ise uzak metastaz

ve inkomplet rezeksiyondur [167]. Çalışmamızda 58 klasik PTK olgusunun %55,2'si unifokal, %44,8'i multifokaldir. Olguların %29,3'ünde lenf nodu metastazı ve %41,4'ünde ektratiroidal yayılım izlenmiştir. 17 FTK olgusunun %5,9'unda multifokalite ve ekstratiroidal yayılım izlenmiştir. Ancak hiçbir FTK olgusunda lenf nodu metastazı saptanmamıştır. 23 MTK olgusunda %26,1 oran ile PTK'den sonra en yüksek multifokalite ve ekstratiroidal yayılım, %43,5 ile en yüksek lenf nodu metastazı mevcuttur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Multifokalite, lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım oranları literatüre benzer şekilde PTK'de daha yüksektir. FTK olgularının lenfojen yayılımdan ziyade hematojen yayılım gösterdiği bilinmekle birlikte, çalışmamızda FTK'lerde lenf nodu metastazı izlenmemesi de literatürle uyumludur.

Guan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 68 tiroid neoplazm olgusunda SPHK1 araştırılmıştır. İmmünohistokimyasal incelemede tiroid kanserlerinin %69'unda yüksek düzeyde SPHK1 ekspresyonu izlenmiştir. Anaplastik tiroid karsinom olgularının tümü, PTK'lerin %59,1'i ve FTK'lerin %60'ı yüksek ekspresyon göstermiştir. NH ve FA'ların SPKH1 ekspresyonu göstermediği izlenmiştir. SPHK1 ekspresyonunun TNM evresiyle korele olduğu görülmüş, ancak SPHK1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca aynı çalışmada WRO, FRO ve SW579 kanser hücre kültürlerinde SPHK1'in enzimatik aktivitesi RT-PCR ve Western Blot yöntemiyle analiz edilmiştir. Sonuç olarak SPHK1 tükendiğinde tümör hücre proliferasyonunun ortadan kalktığı bildirilmiştir [122].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 24 PTK ve 6 FTK'den oluşan olgu serisinde tümör hücre kültürleri çalışılmıştır. Çalışmada birçok kanser türünde olduğu gibi PTK ve FTK'de de down-regüle durumda olan mikroRNA-128'in (miR-128) overekspresyonu sağlanarak, SPHK1'i bu molekülün hedefi olarak tanımlamışlardır. Bunun sonucunda SPHK1 baskılanmıştır. Sonuç olarak miR-128 overekspresyonunun, dolayısıyla SPHK1 inhibisyonunun PTK ve FTK hücrelerinin büyümesini baskıladığı, G0/G1 fazında hücre siklusunu durdurduğu, apoptozu tetiklediği, hücre migrasyonu ve invazyonunu inhibe ettiği sonucuna varılmıştır [168].

2017 yılında Do ve arkadaşlarının PTK ve NH vakaları ile yaptığı çalışmada immünohistokimyasal SPHK1 ekspresyonu, PTK'de NH'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. PTK'lerin %30,9'u yüksek ekspresyon göstermiştir. NH'lerin %75'inde ekspresyon izlenmemiş olup, diğer olgularda oldukça soluk boyanma şeklinde düşük ekspresyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda PTK'lerde yüksek oranda SPHK1 ile ekspresyon izlenmiştir. NH'lerin yalnızca %2'si pozitif olup, bunlar da oldukça zayıf sitoplazmik boyanma göstermiştir. Do ve ark. ların yaptığı çalışmada ayrıca SPHK1 ekspresyonu ile ekstratiroidal yayılım, multifokalite, lenf nodu metastazı varlığı ve metastatik lenf nodu sayısı (≥3) arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, bu olgularda yüksek ekspresyon görülmüştür. Yaş, cinsiyet ve tümör boyutu ile SPHK1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir [126].

SPHK1 ekspresyonu çalışmamızda ekstratiroidal yayılım ve multifokalite izlenen PTK olgularında, izlenmeyenlere göre literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. Ancak literatürden farklı olarak, lenf nodu metastazı izlenen PTK'lerde SPHK1 ekspresyonu açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda PTK'den sonra en yüksek SPHK1 ekspresyonu sırasıyla %93,8 pozitiflik oranıyla HHA ve %78,9 pozitiflik oranıyla NIFTP'de görülmüştür. MTK'de ise olguların %87'si negatiftir. MTK olgularının yalnızca %13'ünde pozitiflik izlenmiş olup, soluk sitoplazmik boyanma izlenmiştir. SPHK1 ekspresyonu özellikle PTK-NIFTP ayrımında PTK lehine istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,030). Bunun dışında PTK-FTK, FA-FTK, NIFTP-FA/NH ayrımı gibi birçok ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Literatürde MTK, HHA ve güncel bir tanı kategorisi olan NIFTP'de SPHK1 ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, çalışmamız bu açıdan da literatüre katkı sunmaktadır.

Süren ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada tiroid neoplazmlarında claudin 1, 4 ve 7 ekspresyonlarını değerlendirmiştir. Bunun için 18 multinodüler guatr, 29 FA, 47 PTK, 10 FTK, 5 MTK ve 5 ATK olmak üzere toplam 114 olgunun tiroidektomi spesmenlerinden elde edilen kesitlerine immünohistokimyasal CLDN1, 4 ve 7 boyaları uygulanmıştır. CLDN1 ekspresyonu açısından PTK-FTK ve benign-malign neoplazmlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. FA-FTK arasında

anlamlı fark saptanmamıştır. CLDN4 ile benign-malign, MNG-FA/FTK ve PTK-FTK arasında anlamlı fark yoktur. CLDN7'de CLDN4'ten farklı olarak PTK-FTK arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Sonuç olarak CLDN1'in PTK-FTK ayrımında PTK lehine faydalı bir diagnostik marker olabileceği bildirilmiştir [151]. Bizim çalışmamızda CLDN1 ekspresyonu açısından PTK-FTK (p=0,002) ve NH-FTK (p<0,001) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ancak NH-FA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (0,338). Çalışmamızda ayrıca literatürden farklı olarak CLDN1'in FA-FTK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0,001) izlenmiş olup, bu iki grup arasında tanı açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Gücer ve arkadaşları 90 PTK olgusunu BRAF benzeri (46 klasik varyant), noninvaziv RAS benzeri (31 NIFTP) ve invaziv RAS benzeri (13 invaziv FVPTK) olmak üzere üç ayrı fenotipe ayırarak, bu gruplarda HBME1 ve CLDN1 immünohistokimyasal ekspresyonlarını değerlendirmişlerdir. BRAF benzeri fenotipli olgularda (klasik PTK) HBME1 (%93) ve CLDN1 (%100) pozitiflik oranı, hem NIFTP hem de invaziv FVPTK olgularından daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). HBME1 ile invaziv FVPTK'lerde (%69), NIFTP'lerden (%35) daha yüksek pozitiflik izlenmiştir, ancak HBME1 ekspresyon skoru açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca CLDN1 pozitifliği ile NIFTP (%71) ve invaziv FVPTK (%69) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sonuç olarak bu iki marker klasik PTK'yi NIFTP ve FVPTK'den ayırmada faydalı olabileceği, ancak NIFTP ve invaziv FVPTK arasında ayrımda kullanışlı olmadığı bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca lenf nodu metastazı için en sensitif belirteçin CLDN1 olabileceği bildirilmiştir [169].

Bizim çalışmamızda PTK olgularının tümünde, NIFTP'lerin ise %89,5'inde CLDN1 pozitifliği izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup (p=0,058), literatür bilgileri ile farklılık göstermektedir. Bunun olası nedeni NIFTP'li olguların nispeten küçük bir grup olması ve tüm popülasyonu yansıtmamış olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda malign gruplarda (PTK, FTK, MTK) lenf nodu metastazı (p=0,565), ekstratiroidal yayılım (p=0,547) ve multifokalite (p=0,069) ile CLDN1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Enkapsüle foliküler varyantlı tümörlere önceleri karsinoma tanılı oldukları için daha agresif tedaviler uygulanmıştır. Ancak hastaların takiplerinde rekürrens ve metastaz riskinin oldukça düşük olduğu, farklı yolaklardan geliştiği izlenmiştir. Yapılan çalışmalarla bu hasta grubunda tedavi olarak lobektominin yeterli olduğu görülmüştür. Enkapsüle foliküler paternli tümörler için Çernobil Patologlar Grubu ve Uluslararası Endokrin Patoloji Derneği Çalışma Grubu (International Endocrine Pathology Society) yeniden isimlendirme önerilerinde bulunmuştur [56, 57]. DSÖ bu önerileri değerlendirip revize ederek 2017 yılında güncel tiroid tümörleri sınıflamasını oluşturmuştur. "Diğer enkapsüle foliküler paternli tümörler" başlığı altındaki tümörlerde agresif tedaviden kaçınılmalıdır. Bu grubun en önemli üyesi NIFTP'dir.

NIFTP tanısı; enkapsüle veya iyi sınırlı ve foliküler büyüme paternli olması, gerçek papilla yapısı, psammom cisimciği, lenfovasküler ve/veya kapsüler invazyon, nekroz ve yüksek mitotik aktivite olmaması, solid, trabeküler veya insüler büyüme paterninin %30'dan az olması, nükleer skorun 2-3 olmasıyla konulur. NIFTP'nin PTK'den ayrımı çok önemlidir. Çünkü NIFTP tedavisinde PTK'den farklı olarak lobektomi yeterlidir.

2018 yılında Johnson ve arkadaşları 1 cm ve daha büyük boyutlardaki NIFTP, EFVPTK ve foliküler patern baskın klasik PTK'li (FPBKPTK) olguları immünohistokimyasal olarak BRAFVE antikoru ile incelemişlerdir. Tüm olgularda ayrıca HBME1 immünohistokimyasal boyası da çalışılmıştır. NIFTP olgularının hiçbirinde BRAFVE ile boyanma izlenmemiştir. EFVPTK'de %8,2, FPBKPTK olgularında ise %47,4 oranında BRAFVE pozitifliği izlenmiştir. HBME1 pozitiflik oranı NIFTP'de %97,8, EFVPTK'de %95,7 ve FPBKPTK'de %100'dür. BRAFVE, FPBKPTK lehine tanısal olarak faydalı görülmüştür. HBME1 oranları gruplar arasında oldukça yakın olduğundan, NIFTP'nin diğer gruplardan ayrılmasında bu belirteç faydalı görülmemiştir [170].

Çalışmamızda HBME1 ekspresyonu (pozitiflik) açısından, PTK (%100) ve NIFTP (%57,9) arasında PTK lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Ancak NIFTP'de HBME1 ile CLDN1 ve SPHK1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Özetle çalışmamızda SPHK1 ve CLDN1 ile en yüksek ekspresyon PTK'de izlenmiş olup, oranlar sırasıyla %96,6 ve %100'dür. SPHK1 ekspresyonu açısından, başta PTK-NIFTP olmak üzere FA-FTK, NIFTP-FA gibi çoğu ayrımı zor gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. SPHK1 ekspresyonu ile ekstratiroidal yayılım ve multifokalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş, ancak lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. CLDN1 ekspresyonu açısından, PTK-NIFTP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olup, FA-FTK, NIFTP-FA gibi çoğu grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. CLDN1 ekspresyonu ile ekstratiroidal yayılım, multifokalite ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. HBME1 ekspresyonu PTK'de, NIFTP'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p<0,001$). NIFTP'de SPHK1 ve CLDN1 ile HBME1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız, SPHK1 ve CLDN1'in bazı tiroid neoplazmlarında, özellikle PTK'de potansiyel tanısal belirteç adayları olduğunu, ayrıca SPHK1'in tanısal olmanın yanısıra prognostik öneminin de olduğunu düşündürmektedir. Literatürde tiroid lezyonlarında bu belirteçlerle ilgili az sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte bu iki belirtecin aynı anda değerlendirildiği bir başka çalışma olmaması nedeniyle de bizim çalışmamız önem arz etmektedir. Bu veriler başka çalışmalarla desteklenerek, özellikle PTK'de, SPHK1'in diagnostik ve prognostik, CLDN1'in diagnostik bir marker olarak yer almasını sağlayabilir. Bununla birlikte potansiyel terapötik hedef olan SPHK1 ve CLDN1 için çeşitli inhibitörler tiroid kanserlerinin tedavisinde yerini alabilir.

SONUÇ

- Çalışmamızda tiroidektomi materyalinden tanı almış 58 klasik PTK, 47 FA, 32 HHA, 19 NIFTP, 17 FTK, 23 MTK ve 51 NH olmak üzere toplam 247 olgunun yaş, cinsiyet, tümör/nodül lokalizasyonu, tümör/nodül boyutu, SPHK1 ve CLDN1 immünohistokimyasal ekspresyonları değerlendirilmiştir. Bazı gruplarda tümör multifokalitesi, ekstratiroidal yayılım ile lenf nodu metastazı SPHK1 ve CLDN1 ekspresyonlarıyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca NIFTP ve PTK olguları bu iki markerın yanısıra HBME1 immünohistokimyasal ekspresyonu açısından da değerlendirilmiştir.

- Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 16-83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48,66±13,93'tür. En düşük medyan yaş 44 ile PTK'de, en yüksek medyan yaş ise 53,5 ile HHA'da görülmüştür. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,015$).

- Cinsiyet dağılımı incelendiğinde 247 olgunun 190'ı (%76,9) kadın, 57'si (%23,1) erkek olup, bütün gruplarda kadınların erkeklerden fazla olduğu görülmüştür. En yüksek fark ise kadın cinsiyet oranı %87,9 ile PTK ve %87,5 ile HHA'da izlenmiştir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,034$).

- Olgu grupları tümör/nodül lokalizasyonları değerlendirildiğinde NH'nin tamamı, MTK'nin %26,1'i bilateral olduğu izlenmiştir. PTK'de sağ ve sol lobda görülme sıklığı eşittir (%48,3). Diğer tüm gruplarda sağ lob lokalizasyon daha fazladır. Gruplar arasında lokalizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

- Tümör boyutu en büyük olan gruplar FA (ortanca=3,0) ve FTK (ortanca=2,70), en küçük olan gruplar ise NIFTP (ortanca=1,20) ve MTK'dir (ortanca=1,70). Olgu grupları arasında tümör/nodül boyutu açısından anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

- Malign tümör gruplarında multifokalite değerlendirilmiştir. PTK grubunda tümörlerin %55,2'si tek odak, %44,8'i multifokaldir. FTK grubunda tümörlerin %94,1'i tek odak, %5,9'u multifokaldir. MTK grubunda ise tümörlerin %73,9'u tek odak, %26,1'i multifokaldir. Üç olgu grubu arasında tümör multifokalitesi açısından istatistiksel anlamlı fark vardır (p=0,008).

- Malign tümörlerde lenf nodu metastazı durumu değerlendirildiğinde MTK grubunun %43,5'inde, PTK grubunun ise %29,3'ünde metastatik lenf nodu izlenmiştir. FTK grubunda lenf nodu metastazına rastlanmamıştır. Bu üç olgu grubu arasında lenf nodu metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,009).

- PTK grubunda tümörlerin %41,4'ü, MTK grubunda %26,1'i ve FTK grubunda (12 minimal invaziv, 2 enkapsüle anjioinvaziv, 3 minimal invaziv) ise %5,9'u ekstratiroidal yayılım gösterdiği saptanmıştır. Üç olgu grubu arasında tümörlerin ekstratiroidal yayılım göstermesi açısından anlamlı fark vardır (p=0,018) (Tablo 10).
- Olguların tamamına uygulanan SPHK1 immünohistokimyasal boyası ile sitoplazmik boyanma değerlendirilmiştir. Boyanma oranı ve boyanma şiddeti çarpılarak elde edilen boyanma skoru 6 ve üzeri olan olgular pozitif kabul edilmiştir. En sık pozitif boyanma gösteren %96,6 ile PTK iken, onu %93,8 ile HHA, %78,9 ile NIFTP, %52,9 ile FTK, %21,3 ile FA, %13,0 ile MTK ve %2,0 ile NH takip etmektedir.

- SPHK1 ekspresyonu MTK hariç tüm malign gruplarda ve NIFTP'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken, HHA hariç tüm benign gruplarda daha düşüktür. PTK-HHA, HHA-NIFTP, NIFTP-FTK, FA-MTK ve MTK-NH hariç diğer tüm ikili karşılaştırmalarda SPHK1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

- Olguların tamamına uygulanan CLDN1 immünohistokimyasal boyası ile membranöz boyanma değerlendirilmiştir. Boyanma oranı ve boyanma şiddeti çarpılarak elde edilen boyanma skoru 6 ve üzeri olan olgular pozitif kabul edilmiştir. En sık pozitif boyanma gösteren %100,0 ile PTK iken, onu %89,5

ile NIFTP, %76,5 ile FTK, %50,0 ile HHA, %25,5 ile FA, %15,7 ile NH ve %4,3 ile MTK takip etmektedir.

- CLDN1 ekspresyonu MTK hariç tüm malign gruplarda ve NIFTP'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek iken, HHA hariç tüm benign gruplarda daha düşüktür. PTK-NIFTP, NIFTP-FTK, HHA-FTK ve FA-NH hariç diğer tüm ikili karşılaştırmalarda CLDN1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

- SPHK1 ve CLDN1 ekspresyonu en yüksek grup PTK'dir. Ayrıca bu iki markerın ekspresyonu NIFTP ve FTK'de de belirgin yüksektir. HHA, PTK'den sonra SPHK1 ekspresyonu en yüksek gruptur. MTK grubunda her iki markerla düşük ekspresyon izlenmiştir.

- PTK-NIFTP arasında SPHK1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark var iken (p=0,030), CLDN1 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (0,058).

- Malign gruplarda (PTK, MTK, FTK) multifokal tümör izlenen olgularda, tek odakta tümör izlenen olgulara göre SPHK1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,018). Bu üç olgu grubunda tek veya multifokal tümörlü olgular arasında CLDN1 ekspresyonu açısından istatiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,069).

- PTK ve MTK'de lenf nodu metastazının SPHK1 ve CLDN1 ile ilişkisi değerlendirilmiştir. PTK grubunda lenf nodu metastazı ile SPHK1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p=0,504). PTK grubunda CLDN1 negatif olgu izlenmemiş olup, CLDN1 pozitif olguların ise %29,3'ünde metastatik lenf nodu vardır. MTK grubunda lenf nodu metastazı ile SPHK1 (p=0,398) ve CLDN1 (p=0,565) ekspresyonları arasında anlamlı ilişki yoktur.

- PTK, MTK ve FTK gruplarında ekstratiroidal yayılım izlenen olgularda, izlenmeyenlere göre SPHK1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p=0,034). Bu üç olgu grubunda ekstratiroidal yayılımla CLDN1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,547).

- PTK ve NIFTP olgularında HBME1 immünohistokimyasal boyası ile membranöz boyanma değerlendirilmiştir. Tümörde %10 ve üzeri boyanma izlenen olgular pozitif kabul edilmiştir. NIFTP olgularında HBME1 ile %57,9 pozitif boyanma izlenirken, PTK olgularında bu oran %100,0 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,001$).

- NIFTP olgularında SPHK1 ve HBME1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,426$). NIFTP olgularında CLDN1 ve HBME1 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,678$).

- **Sonuç olarak çalışmamız,**

  SPHK1 ve CLDN1'in bazı tiroid neoplazmlarında, özellikle PTK'de potansiyel diagnostik marker adayları olduğunu, ayrıca SPHK1'in tanısal olmanın yanısıra prognostik öneminin de olduğunu düşündürmektedir. Literatürde tiroid lezyonlarında bu markerlarla ilgili az sayıda çalışma vardır. Ayrıca literatürde NIFTP, MTK ve HHA'da hiç çalışılmamış olmakla birlikte, bu iki belirtecin aynı anda değerlendirildiği bir başka çalışma olmaması nedeniyle de bizim çalışmamız önem arz etmektedir. Bu veriler başka çalışmalarla desteklenerek, özellikle PTK'de, SPHK1'in diagnostik ve prognostik, CLDN1'in diagnostik bir marker olarak yer almasını sağlayabilir. Bununla birlikte potansiyel terapötik hedef olan SPHK1 ve CLDN1 için çeşitli inhibitörler tiroid kanserlerinin tedavisinde yerini alabilir.

KAYNAKLAR

1. Mathur, A., M.T. Olson, and M.A. Zeiger, *Follicular lesions of the thyroid.* Surg Clin North Am, 2014. **94**(3): p. 499-513.
2. Albano, D., et al., *Possible delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines.* Eur J Endocrinol, 2018. **179**(3): p. 143-151.
3. Song, E., et al., *Do aggressive variants of papillary thyroid carcinoma have worse clinical outcome than classic papillary thyroid carcinoma?* Eur J Endocrinol, 2018. **179**(3): p. 135-142.
4. Bao, Y., et al., *Sphingosine Kinase 1 and Sphingosine-1-Phosphate Signaling in Colorectal Cancer.* Int J Mol Sci, 2017. **18**(10).
5. Sordillo, L.A., P.P. Sordillo, and L. Helson, *Sphingosine Kinase Inhibitors as Maintenance Therapy of Glioblastoma After Ceramide-Induced Response.* Anticancer Res, 2016. **36**(5): p. 2085-95.
6. Hatoum, D., et al., *Mammalian sphingosine kinase (SphK) isoenzymes and isoform expression: challenges for SphK as an oncotarget.* Oncotarget, 2017. **8**(22): p. 36898-36929.
7. Zhang, Y., et al., *Sphingosine kinase 1 and cancer: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One, 2014. **9**(2): p. e90362.
8. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. , *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9 ed. 2015, Philadelphia: PA: Elsevier/Saunders.
9. Hashimoto, Y., et al., *Claudin-targeted drug development using anti-claudin monoclonal antibodies to treat hepatitis and cancer.* Ann N Y Acad Sci, 2017. **1397**(1): p. 5-16.
10. Kim, J., et al., *Autophagy-mediated upregulation of cytoplasmic claudin 1 stimulates the degradation of SQSTM1/p62 under starvation.* Biochem Biophys Res Commun, 2018. **496**(1): p. 159-166.
11. Ouban, A., *Claudin-1 role in colon cancer: An update and a review.* Histol Histopathol, 2018. **33**(10): p. 1013-1019.
12. Szabo, I., et al., *Claudins as diagnostic and prognostic markers in gynecological cancer.* Histol Histopathol, 2009. **24**(12): p. 1607-15.
13. Szekerczes, T., et al., *Dual-Stained Cervical Cytology and Histology with Claudin-1 and Ki67.* Pathol Oncol Res, 2018.
14. Zeisel, M.B., P. Dhawan, and T.F. Baumert, *Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease.* Gut, 2018.
15. Stoupa, A., et al., *Update of Thyroid Developmental Genes.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2016. **45**(2): p. 243-54.
16. Szinnai, G., *Genetics of normal and abnormal thyroid development in humans.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014. **28**(2): p. 133-50.
17. Trueba, S.S., et al., *PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(1): p. 455-62.
18. Ranzini, A.C., et al., *Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(6): p. 613-7.
19. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10 ed. Vol. 1. 2011: Elseiver Mosby. 487-564.

20. Bliss, R.D., P.G. Gauger, and L.W. Delbridge, *Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique.* World J Surg, 2000. **24**(8): p. 891-7.
21. Mohebati, A. and A.R. Shaha, *Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations.* Clin Anat, 2012. **25**(1): p. 19-31.
22. Fancy, T., D. Gallagher, 3rd, and J.D. Hornig, *Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands.* Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(2): p. 221-7, vii.
23. Cheng, L.H. and I.L. Hutchison, *Thyroid surgery.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2012. **50**(7): p. 585-91.
24. Naidoo, D., et al., *Relation of the external branch of the superior laryngeal nerve to the superior pole of the thyroid gland: an anatomical study.* Clin Anat, 2007. **20**(5): p. 516-20.
25. Gray, H., *Anatomy of the Human Body*. 20 ed. 2000, Philadelphia: Lea Febiger.
26. Ledbetter, D.J., *Thyroid surgery in children.* Semin Pediatr Surg, 2014. **23**(2): p. 60-5.
27. Nilsson, M. and H. Fagman, *Development of the thyroid gland.* Development, 2017. **144**(12): p. 2123-2140.
28. Visciano, C., et al., *Tumor-Associated Mast Cells in Thyroid Cancer.* Int J Endocrinol, 2015. **2015**: p. 705169.
29. Varricchi, G., et al., *Are Mast Cells MASTers in Cancer?* Front Immunol, 2017. **8**: p. 424.
30. Baloch, Z., O. Mete, and S.L. Asa, *Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology.* Endocr Pathol, 2018.
31. Schmid, K.W., et al., *Immunohistochemical comparison of chromogranins A and B and secretogranin II with calcitonin and calcitonin gene-related peptide expression in normal, hyperplastic and neoplastic C-cells of the human thyroid.* Histopathology, 1992. **21**(3): p. 225-32.
32. Isotalo, P.A. and R.V. Lloyd, *Presence of birefringent crystals is useful in distinguishing thyroid from parathyroid gland tissues.* Am J Surg Pathol, 2002. **26**(6): p. 813-4.
33. Pandiar, D. and T. Smitha, *Sanderson's polster.* Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP, 2018. **22**(1): p. 9-10.
34. Manzoni, M., et al., *Solid cell nests of the thyroid gland: morphological, immunohistochemical and genetic features.* Histopathology, 2016. **68**(6): p. 866-74.
35. Aurora, N., et al., *A rare presentation: A case report of osseous metaplasia and mature bone formation in a follicular adenoma of the thyroid.* Int J Surg Case Rep, 2017. **37**: p. 83-86.
36. Chen, C.L., et al., *Persistent renal hyperparathyroidism caused by intrathyroidal parathyroid glands.* J Chin Med Assoc, 2014. **77**(9): p. 492-5.
37. Pirahanchi, Y. and I. Jialal, *Physiology, Endocrine, Thyroid*, in *StatPearls*. 2018, StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
38. Kirsten, D., *The thyroid gland: physiology and pathophysiology.* Neonatal Netw, 2000. **19**(8): p. 11-26.
39. Hall, J.E., & Guyton, A. C., *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12 ed. 2011, Philadelphia: PA: Saunders Elsevier.
40. Cenk Sökmensüer, S.D.S., *Endokrin Organ Patolojisi*. 1 ed. 2017, İzmir: O'TIP Kitabevi ve Yayıncılık. 44-48.
41. Garcia-Garcia, E., et al., *Multinodular goiter in children: treatment controversies.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2017. **30**(8): p. 847-850.

42. Rendina, D., et al., *Prevalence of simple nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis in current, previous, and never smokers in a geographical area with mild iodine deficiency.* Horm Metab Res, 2015. **47**(3): p. 214-9.
43. La Vecchia, C., et al., *Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview.* Int J Cancer, 2015. **136**(9): p. 2187-95.
44. Wiltshire, J.J., et al., *Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer.* Thyroid, 2016. **26**(11): p. 1541-1552.
45. Li, H. and J. Qian, *Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies.* Medicine (Baltimore), 2017. **96**(47): p. e8230.
46. Lloyd R.V., O.R.Y., Klöppel G., Rosai J., *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4 ed. 2017, Lyon: IARC Press.
47. Bisi, H., et al., *The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma.* Cancer, 1989. **64**(9): p. 1888-93.
48. Avetisian, I.L. and G.V. Petrova, *Latent thyroid pathology in residents of Kiev, Ukraine.* J Environ Pathol Toxicol Oncol, 1996. **15**(2-4): p. 239-43.
49. McHenry, C.R. and R. Phitayakorn, *Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland.* Oncologist, 2011. **16**(5): p. 585-93.
50. Hattori, S., et al., *Carney complex: a case with thyroid follicular adenoma without a PRKAR1A mutation.* Surg Case Rep, 2018. **4**(1): p. 34.
51. Hollander, M.C., G.M. Blumenthal, and P.A. Dennis, *PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models.* Nat Rev Cancer, 2011. **11**(4): p. 289-301.
52. Nakamura, N., et al., *Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma.* Endocr Pathol, 2006. **17**(3): p. 213-23.
53. Dunderovic, D., et al., *Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature.* Diagn Pathol, 2015. **10**: p. 196.
54. Kakudo, K., *How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules.* Gland Surg, 2018. **7**(Suppl 1): p. S8-s18.
55. Acquaviva, G., et al., *Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance.* Histopathology, 2018. **72**(1): p. 6-31.
56. Williams, E.D., *Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors.* Int J Surg Pathol, 2000. **8**(3): p. 181-183.
57. Nikiforov, Y.E., et al., *Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors.* JAMA Oncol, 2016. **2**(8): p. 1023-9.
58. Rosai, J., *Handling of thyroid follicular patterned lesions.* Endocr Pathol, 2005. **16**(4): p. 279-83.
59. Evans, H.L., *Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis.* Cancer, 1984. **54**(3): p. 535-40.
60. Mete, O. and S.L. Asa, *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation.* Mod Pathol, 2011. **24**(12): p. 1545-52.
61. Paulsson, J.O., et al., *TERT aberrancies: a screening tool for malignancy in follicular thyroid tumours.* Endocr Relat Cancer, 2018. **25**(7): p. 723-733.

62. Piana, S., et al., *Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2010. **34**(6): p. 868-72.
63. Hofman, V., et al., *Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility.* Virchows Arch, 2009. **455**(1): p. 21-33.
64. Kakudo, K., et al., *Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions.* Endocr J, 2012. **59**(1): p. 1-12.
65. Liu, Z., 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, 2011. **102**(1): p. 288-94.
66. Shafique, K., et al., *Papillary Thyroid Microcarcinoma: Reclassification to Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): a Retrospective Clinicopathologic Study.* Endocr Pathol, 2018. **29**(4): p. 339-345.
67. Xu, B., et al., *Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma be included in the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features category?* Endocrine, 2018. **59**(1): p. 143-150.
68. Brandler, T.C., et al., *Does Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) Have a Unique Molecular Profile?* Am J Clin Pathol, 2018. **150**(5): p. 451-460.
69. Kakudo, K., et al., *Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in thyroid tumor classification.* Pathol Int, 2018. **68**(6): p. 327-333.
70. Arnoux, G. and M. Pusztaszeri, *"Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features" With Focal Spindle Cell Metaplasia.* Int J Surg Pathol, 2018. **26**(3): p. 261-265.
71. Vivero, M., S. Kraft, and J.A. Barletta, *Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma.* Thyroid, 2013. **23**(3): p. 273-9.
72. Carling, T. and R. Udelsman, *Thyroid cancer.* Annu Rev Med, 2014. **65**: p. 125-37.
73. Joseph, K.R., S. Edirimanne, and G.D. Eslick, *Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: A meta-analysis.* Int J Surg, 2018. **50**: p. 121-125.
74. Wong, K.S., et al., *Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Impact of Change in WHO Definition and Molecular Analysis.* Endocr Pathol, 2018.
75. Hundahl, S.A., et al., *Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study.* Cancer, 2000. **89**(1): p. 202-17.
76. D'Cruz, A.K., et al., *Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018. **275**(6): p. 1375-1384.
77. Xing, M., 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): p. 2718-26.
78. Lam, A.K. and N. Saremi, *Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a distinctive type of thyroid cancer.* Endocr Relat Cancer, 2017. **24**(4): p. R109-r121.
79. Twining, C.L., M.A. Lupo, and R.M. Tuttle, *Implementing Key Changes in the American Thyroid Association 2015 Thyroid Nodules/Differentiated Thyroid Cancer Guidelines Across Practice Types.* Endocr Pract, 2018. **24**(9): p. 833-840.
80. Kaliszewski, K., et al., *Comparison of the prevalence of incidental and non-incidental papillary thyroid microcarcinoma during 2008-2016: a single-center experience.* World J Surg Oncol, 2018. **16**(1): p. 202.

81. Haugen, B.R., et al., *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.* Thyroid, 2016. **26**(1): p. 1-133.
82. Jeon, M.J., et al., *Mutational profile of papillary thyroid microcarcinoma with extensive lymph node metastasis.* Endocrine, 2019.
83. Zheng, W., et al., *Treatment efficacy between total thyroidectomy and lobectomy for patients with papillary thyroid microcarcinoma: A systemic review and meta-analysis.* Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(11): p. 1679-1684.
84. Gonzalez Bossolo, A., et al., *A new paradigm in low-risk papillary microcarcinoma: active surveillance.* Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017. **2017**.
85. Russo, M., et al., *Tall cell and diffuse sclerosing variants of papillary thyroid cancer: outcome and predicting value of risk stratification methods.* J Endocrinol Invest, 2017. **40**(11): p. 1235-1241.
86. Low, S., et al., *High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma.* Pathology, 2016. **48**(7): p. 666-674.
87. Walsh, J., et al., *A Case Report Demonstrating How the Clinical Presentation of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Can Mimic Benign Riedel's Thyroiditis.* Case Rep Endocrinol, 2015. **2015**: p. 686085.
88. Vuong, H.G., et al., *Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Endocrinol, 2017. **176**(4): p. 431-439.
89. Chereau, N., et al., *Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is Associated With Aggressive Histopathological Features and a Poor Outcome: Results of a Large Multicentric Study.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(12): p. 4603-4610.
90. Malandrino, P., et al., *Outcome of the Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis.* Thyroid, 2016. **26**(9): p. 1285-92.
91. Rosignolo, F., et al., *MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma.* Int J Oncol, 2017. **50**(5): p. 1767-1777.
92. Cho, J., et al., *Columnar Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Ultrasonographic and Clinical Differentiation between the Indolent and Aggressive Types.* Korean J Radiol, 2018. **19**(5): p. 1000-1005.
93. Rottuntikarn, W., S. Wangsiricharoen, and S. Rangdaeng, *Cytomorphology and immunocytochemistry of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma.* Cytopathology, 2017. **28**(4): p. 338-341.
94. Corean, J., et al., *Cribriform-Morular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma with Poorly Differentiated Features: A Case Report With Immunohistochemical and Molecular Genetic Analysis.* Int J Surg Pathol, 2018: p. 1066896918796946.
95. Ambrosi, F., et al., *Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: a Literature Review.* Endocr Pathol, 2017. **28**(4): p. 293-301.
96. Rebecchini, C., et al., *Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma and beta-catenin mutations should be renamed papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis.* Mod Pathol, 2017. **30**(2): p. 236-245.
97. Ravella, L., et al., *[DICER1 mutated, solid/trabecular thyroid papillary carcinoma in an 11-year-old child].* Ann Pathol, 2018. **38**(5): p. 316-320.
98. Vuong, H.G., et al., *Prognostic importance of solid variant papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis.* Head Neck, 2018. **40**(7): p. 1588-1597.

99. Nikiforov, Y.E., et al., *Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children.* Cancer Res, 1997. **57**(9): p. 1690-4.
100. Carr, A.A., et al., *Patients with Oncocytic Variant Papillary Thyroid Carcinoma Have a Similar Prognosis to Matched Classical Papillary Thyroid Carcinoma Controls.* Thyroid, 2018. **28**(11): p. 1462-1467.
101. Corrado, S., et al., *Papillary thyroid carcinoma with predominant spindle cell component: report of two rare cases and discussion on the differential diagnosis with other spindled thyroid neoplasm.* Endocr Pathol, 2014. **25**(3): p. 307-14.
102. Lee, J.I., et al., *Euthyroid status after total thyroidectomy due to functioning lung metastases from a clear cell variant of papillary thyroid carcinoma.* Thyroid, 2012. **22**(10): p. 1084-7.
103. Vallonthaiel, A.G., et al., *Cytological features of warthin-like papillary thyroid carcinoma: A case report with review of previous cytology cases.* Diagn Cytopathol, 2017. **45**(9): p. 837-841.
104. Varadarajan, V.V., et al., *Follicular thyroid carcinoma metastasis to the facial skeleton: a systematic review.* BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 225.
105. Nicolson, N.G., et al., *Comprehensive Genetic Analysis of Follicular Thyroid Carcinoma Predicts Prognosis Independent of Histology.* J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(7): p. 2640-2650.
106. Sayar, I., et al., *Clear cell variant of follicular thyroid carcinoma with normal thyroid-stimulating hormone value: a case report.* J Med Case Rep, 2014. **8**: p. 160.
107. Melo, M., et al., *TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas.* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. E754-65.
108. Wang, N., et al., *TERT promoter mutation as an early genetic event activating telomerase in follicular thyroid adenoma (FTA) and atypical FTA.* Cancer, 2014. **120**(19): p. 2965-79.
109. Xu, B., et al., *Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases.* Hum Pathol, 2015. **46**(12): p. 1789-98.
110. Kochummen, E., et al., *A Unique Case of Bilateral Hurthle Cell Adenoma in an Adolescent.* Horm Res Paediatr, 2017. **87**(2): p. 136-142.
111. Wells, S.A., Jr., et al., *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma.* Thyroid, 2015. **25**(6): p. 567-610.
112. Mathiesen, J.S., et al., *Completeness of RET testing in patients with medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997-2013: a nationwide study.* Clin Epidemiol, 2019. **11**: p. 93-99.
113. Maia, A.L., S.M. Wajner, and C.V. Vargas, *Advances and controversies in the management of medullary thyroid carcinoma.* Curr Opin Oncol, 2017. **29**(1): p. 25-32.
114. Livolsi, V.A. and C.R. Feind, *Incidental medullary thyroid carcinoma in sporadic hyperparathyroidism. An expansion of the concept of C-cell hyperplasia.* Am J Clin Pathol, 1979. **71**(5): p. 595-9.
115. Jayakody, S., et al., *Medullary Thyroid Carcinoma: Survival Analysis and Evaluation of Mutation-Specific Immunohistochemistry in Detection of Sporadic Disease.* World J Surg, 2018. **42**(5): p. 1432-1439.
116. Pillarisetty, V.G., et al., *Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro?* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(10): p. 2875-81.
117. Ogretmen, B., *Sphingolipid metabolism in cancer signalling and therapy.* Nat Rev Cancer, 2018. **18**(1): p. 33-50.

118. Qiu, W., et al., *MicroRNA-613 inhibits cell growth, migration and invasion of papillary thyroid carcinoma by regulating SphK2.* Oncotarget, 2016. **7**(26): p. 39907-39915.
119. Kleuser, B., *The Enigma of Sphingolipids in Health and Disease.* Int J Mol Sci, 2018. **19**(10).
120. Ng, M.L., et al., *Regulatory role of sphingosine kinase and sphingosine-1-phosphate receptor signaling in progenitor/stem cells.* World J Stem Cells, 2018. **10**(9): p. 119-133.
121. Adams, D.R., S. Pyne, and N.J. Pyne, *Sphingosine Kinases: Emerging Structure-Function Insights.* Trends Biochem Sci, 2016. **41**(5): p. 395-409.
122. Guan, H., et al., *Sphingosine kinase 1 is overexpressed and promotes proliferation in human thyroid cancer.* Mol Endocrinol, 2011. **25**(11): p. 1858-66.
123. Gao, Y., et al., *Sphingosine kinase 1 as an anticancer therapeutic target.* Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 3239-45.
124. Pyne, S., et al., *Sphingosine 1-phosphate receptors and sphingosine kinase 1: novel biomarkers for clinical prognosis in breast, prostate, and hematological cancers.* Front Oncol, 2012. **2**: p. 168.
125. Plano, D., S. Amin, and A.K. Sharma, *Importance of sphingosine kinase (SphK) as a target in developing cancer therapeutics and recent developments in the synthesis of novel SphK inhibitors.* J Med Chem, 2014. **57**(13): p. 5509-24.
126. Do, S.I., et al., *Predictive Value of Sphingosine Kinase 1 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma.* Anticancer Res, 2017. **37**(10): p. 5399-5405.
127. Zheng, X., et al., *The Sphingosine Kinase-1 / Sphingosine-1-Phosphate Axis in Cancer: Potential Target for Anticancer Therapy.* Pharmacol Ther, 2018.
128. Tsuchida, J., et al., *Clinical Impact of Sphingosine-1-Phosphate in Breast Cancer.* Mediators Inflamm, 2017. **2017**: p. 2076239.
129. McNaughton, M., et al., *Proteasomal degradation of sphingosine kinase 1 and inhibition of dihydroceramide desaturase by the sphingosine kinase inhibitors, SKi or ABC294640, induces growth arrest in androgen-independent LNCaP-AI prostate cancer cells.* Oncotarget, 2016. **7**(13): p. 16663-75.
130. Zhu, L., et al., *Sphingosine kinase 1 enhances the invasion and migration of non-small cell lung cancer cells via the AKT pathway.* Oncol Rep, 2015. **33**(3): p. 1257-63.
131. Wang, Z., et al., *Up-regulation and tumor-promoting role of SPHK1 were attenuated by miR-330-3p in gastric cancer.* IUBMB Life, 2018. **70**(11): p. 1164-1176.
132. Serafimidis, I., et al., *Pancreas lineage allocation and specification are regulated by sphingosine-1-phosphate signalling.* PLoS Biol, 2017. **15**(3): p. e2000949.
133. Kim, H.S., et al., *Sphingosine kinase 1 is a reliable prognostic factor and a novel therapeutic target for uterine cervical cancer.* Oncotarget, 2015. **6**(29): p. 26746-56.
134. Dai, L., et al., *Sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate (S1P)/S1P receptor axis is involved in ovarian cancer angiogenesis.* Oncotarget, 2017. **8**(43): p. 74947-74961.
135. Powell, J.A., C.T. Wallington-Beddoe, and S.M. Pitson, *Targeting sphingosine kinase 1 in acute myeloid leukemia: translation to clinic.* Int J Hematol Oncol, 2017. **6**(2): p. 31-34.
136. Mrad, M., et al., *Downregulation of sphingosine kinase-1 induces protective tumor immunity by promoting M1 macrophage response in melanoma.* Oncotarget, 2016. **7**(44): p. 71873-71886.
137. Pyszko, J.A. and J.B. Strosznajder, *The key role of sphingosine kinases in the molecular mechanism of neuronal cell survival and death in an experimental model of Parkinson's disease.* Folia Neuropathol, 2014. **52**(3): p. 260-9.
138. Munoz-Saez, E., et al., *Neuroprotective role of sphingosine-1-phosphate in L-BMAA treated neuroblastoma cells (SH-SY5Y).* Neurosci Lett, 2015. **593**: p. 83-9.

139. Snider, A.J., et al., *Distinct roles for hematopoietic and extra-hematopoietic sphingosine kinase-1 in inflammatory bowel disease.* PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113998.
140. Nejatian, N., et al., *Vitamin D effects on sphingosine 1-phosphate signaling and metabolism in monocytes from type 2 diabetes patients and controls.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2018.
141. Rauch, B.H., *Sphingosine 1-phosphate as a link between blood coagulation and inflammation.* Cell Physiol Biochem, 2014. **34**(1): p. 185-96.
142. Maceyka, M., et al., *Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease.* Trends Cell Biol, 2012. **22**(1): p. 50-60.
143. Watson, C., et al., *High expression of sphingosine 1-phosphate receptors, S1P1 and S1P3, sphingosine kinase 1, and extracellular signal-regulated kinase-1/2 is associated with development of tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer patients.* Am J Pathol, 2010. **177**(5): p. 2205-15.
144. Sukocheva, O., et al., *Restoring endocrine response in breast cancer cells by inhibition of the sphingosine kinase-1 signaling pathway.* Endocrinology, 2009. **150**(10): p. 4484-92.
145. Furuse, M., et al., *Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin.* J Cell Biol, 1998. **141**(7): p. 1539-50.
146. Tzelepi, V.N., et al., *Tight junctions in thyroid carcinogenesis: diverse expression of claudin-1, claudin-4, claudin-7 and occludin in thyroid neoplasms.* Mod Pathol, 2008. **21**(1): p. 22-30.
147. Furuse, M., et al., *Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice.* J Cell Biol, 2002. **156**(6): p. 1099-111.
148. Jiang, L., et al., *Prognostic and clinical significance of claudin-1 in colorectal cancer: A systemic review and meta-analysis.* Int J Surg, 2017. **39**: p. 214-220.
149. Yoshida, T., et al., *Decreased expression of claudin-1 in rectal cancer: a factor for recurrence and poor prognosis.* Anticancer Res, 2011. **31**(7): p. 2517-25.
150. Nakagawa, S., et al., *Expression of CLDN1 in colorectal cancer: a novel marker for prognosis.* Int J Oncol, 2011. **39**(4): p. 791-6.
151. Suren, D., et al., *Expression of claudin 1, 4 and 7 in thyroid neoplasms.* Oncol Lett, 2017. **13**(5): p. 3722-3726.
152. Lee, J.S., et al., *Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis.* Clin Exp Dermatol, 2018.
153. Geoffroy, M., et al., *Pro-apoptotic effect of Delta2-TGZ in "claudin-1-low" triple-negative breast cancer cells: involvement of claudin-1.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **165**(3): p. 517-527.
154. Dahlstrom, J.E., et al., *Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas.* Pathology, 2001. **33**(3): p. 287-91.
155. Nasr, M.R., et al., *Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining.* Mod Pathol, 2006. **19**(12): p. 1631-7.
156. Bateman, A.C., et al., *Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA125 and HBME-1 expression.* Histopathology, 1997. **30**(1): p. 49-56.

157. Skailes, G.E., et al., *Adenocarcinoma of the rete testis.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 1998. **10**(6): p. 401-3.
158. Hanyu, T., et al., *Expression of phosphorylated sphingosine kinase 1 is associated with diffuse type and lymphatic invasion in human gastric cancer.* Surgery, 2018. **163**(6): p. 1301-1306.
159. Toy, H., et al., *Associations Between Nucleus Size, and Immunohistochemical Galectin-3, Cytokeratine-19 and Hbme-1 Markers in Thyroid Papillary Carcinoma: A Morphometric Analyze.* Pathol Oncol Res, 2017.
160. Mansour, J., et al., *Prognostic value of lymph node ratio in metastatic papillary thyroid carcinoma.* J Laryngol Otol, 2018. **132**(1): p. 8-13.
161. Teo, K.W., et al., *Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer.* Ann R Coll Surg Engl, 2017. **99**(6): p. 479-484.
162. Zhao, L., et al., *Cytological, molecular, and clinical features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features versus invasive forms of follicular variant of papillary thyroid carcinoma.* Cancer Cytopathol, 2017. **125**(5): p. 323-331.
163. Liu, M.J., et al., *Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma.* Oncotarget, 2017. **8**(16): p. 27520-27528.
164. Lim, H., et al., *Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013.* Jama, 2017. **317**(13): p. 1338-1348.
165. Kramer, J.A., et al., *Primary tumour size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial.* Eur J Endocrinol, 2010. **163**(4): p. 637-44.
166. Wang, F., et al., *The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer.* J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(9): p. 3241-3250.
167. Lang, B.H., et al., *Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implications for cancer staging.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(2): p. 730-8.
168. Cao, X.Z., H. Bin, and Z.N. Zang, *MiR-128 suppresses the growth of thyroid carcinoma by negatively regulating SPHK1.* Biomed Pharmacother, 2019. **109**: p. 1960-1966.
169. Gucer, H., et al., *The Value of HBME-1 and Claudin-1 Expression Profile in the Distinction of BRAF-Like and RAS-Like Phenotypes in Papillary Thyroid Carcinoma.* Endocr Pathol, 2016. **27**(3): p. 224-32.
170. Johnson, D.N. and P.M. Sadow, *Exploration of BRAFV600E as a diagnostic adjuvant in the non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP).* Hum Pathol, 2018. **82**: p. 32-38.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Reyhan Tansel

Doğum yeri ve tarihi: Kadıköy, 19.10.1986

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: SBÜ Ankara SUAM Patoloji Bölümü, 0312 595 36 42

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

60. Yıl Sarıgazi İlköğretim Okulu

Ümraniye Lisesi (Yabancı dil ağırlıklı lise)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005-2011)

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Asistanlık (2013-2015)

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji İhtisası (2015-2019)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim (2011-2013)

Asistan Hekim (2013-2019)

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Hekim (2011-2012)

Ankara Ulus Devlet Hastanesi Acil Servisi Pratisyen Hekim (2012-2013)

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü Asistan (2013-2015)

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji Bölümü Asistan (2015-2019)

V- Diğer Bilgiler

Patoloji Kış Okulu, Ankara (2016)

Endokrin Patoloji Kursu, Gaziantep (2016)

Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya (2017)

Patoloji Kış Okulu, Ankara (2017)

Ulusal Patoloji Kongresi, Ankara (2018)

Patoloji Kış Okulu, Ankara (2018)

Patoloji Kış Okulu, Ankara (2019)

EKLER

Ek 1. Tez onay formu.

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020
Konu : Dr. Reyhan Tansel' in Tez Konusu Onayı

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ S.U.A.M.

Hastanenizde Tıbbi Patoloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Reyhan TANSEL' in tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI
Dekan V.

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:216 346 36 38 Faks216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Reyhan Tansel
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Tıbbi Patoloji
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sibel Bektaş

Akademik Kurul Karar Tarihi:	04.04.2018
Karar No:	06/2018
Tez Konusu:	( ) Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Tıpta Uzmanlık öğrencimizin kimlik bilgileri, tez danışmanı, planlanan tez hakkındaki bilgiler aşağıda/ekte sunulmuştur.

Tez konusunun akademik kurulda onaylanmasını arz ederim.

Program Yöneticisi/Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU
SBÜ SUAM

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefonu:** **E-Posta:**	**Reyhan TANSEL** **0546 510 15 28** **reyhantansel@hotmail.com**
Uzmanlık Dalı:	**Tıbbi Patoloji**
Eğitim Kurumu:	**Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ankara SUAM)**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**27.03.2015**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**17.07.2019**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefonu:** **E-Posta:**	**Prof .Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU** **0505 395 05 05** **semah3@gmail.com**

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

1-Tez Başlığı/Konusu: Tiroid neoplazmları ve nodüler hiperplazide Sphingosine Kinase 1 ve Claudin 1 ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, HBME-1 ekspresyonu ile karşılaştırılması, bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi
2-Araştırma sorusu: Sphingosine Kinase 1 ve Claudin 1, benign, borderline ve malign tiroid neoplazmlarının ayrımında tanısal bir belirteç midir?
3-Araştırmanın amacı: Noduler hiperplazi, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom, papiller nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), papiller karsinom, foliküler karsinom ve medüller karsinom olgularında Sphingosine Kinase 1 ve Claudin 1 eksspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, HBME-1 immünhistokimyasal ekspresyonu ile karşılaştırılması, bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: 2010-2019 yılları arasında bölümümüzde noduler hiperplazi, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom, NIFTP, papiller karsinom, foliküler karsinom ve medüller karsinom tanısı verilen hastaların tiroidektomi materyalinden elde edilen H&E kesitleri ile immünhistokimyasal Sphingosine Kinase 1, Claudin 1 ve HBME-1 boyalı kesitleri incelenecektir.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Az diferansiye, anaplastik ve hürthle hücreli tiroid karsinomları çalışmaya dahil edilmeyecektir.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri: Sphingosine Kinase 1, Claudin 1 ve HBME-1 ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, Tümör/nodül boyutu, Tümör/nodül lokalizasyonu,
7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Retrospektif ve Prospektif çalışma.
8- Araştırma hipotezi: Sphingosine Kinase 1 ve Claudin 1, tiroid neoplazmlarında benign/malign ayrımında, özellikle papiller tiroid karsinomu tanısında önemli iki biomarkerdır.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: Bölümümüzde 2010-2019 yılları arasında tiroidektomi materyalinden nodüler hiperplazi, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom, papiller nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), papiller karsinom, foliküler karsinom ve medüller karsinom tanısı almış 500 olgu değerlendirme kapsamındadır. **10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:** Önce verilerin dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik veya non-parametrik testler yapılacak.

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

11-**Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:** Sphingosine Kinase 1 ve Claudin 1, tiroid dokusunda ayrı ayrı çalışılmıştır. Ancak literatürde bu iki markerın tiroid dokusunda immünhistokimyasal olarak birlikte değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir. Ayrıca bu iki markerın yakın zamanda tanımlanmış bir antite olan NIFTP'de de değerlendirilecek olması, literatürde bir örneği daha olmaması nedeniyle önemlidir.
12-**Açıklamak istediğiniz diğer konular:**

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur
İmza

S.B. ANKARA EĞT. ve ARAŞ. HASTANESİ
Prof. Dr. Sema MÜCÜMENOĞLU
Dip. No. 85AA090
Eğitim Sorumlusu

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Dr.Reyhan Tansel
Kurumu	Ankara SUAM
Uzmanlık Alanı	Patoloji
	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Tiroid neoplazmaları ve nodüler hiperplazilerde SphingosineKinase 1 ve Claudin 1 eskpresyonlarının immunhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, HBME-1 eskpresyonu ile karşılaştırılması, bazı klinik parametreler ile ilişkisi
2-Araştırma sorusu:	SphingosineKinase 1 ve Claudin 1 benign, borderline ve malignTiroidneoplazilerinin ayrımında tanısal bir belirteç midir?
3-Araştırmanın amacı:	Nodülerhiperplazi, foliküler adenom, hürtle hücreli adenom, papiller nükleer özellikler gösteren noninvazivfolikülertiroidneoplazma (NIFTP), papillerkarsinom, foliküler ve medüllerkarsinom olgularında SphingosineKinase 1 ve Claudin 1 ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	2010-2019 yılları arasında Ankara SUAM'da tanı alan "nodülerhiperplazi, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom, NIFTP, papillerkarsinom, folikülerkarsinom ve medüllerkarsinom" olguların tiroidektomi materyallerine ait H&E boyalı kesitler ile immünhistokimyasaldarak boyanacak ve SphingosineKinase 1, Claudin 1 ve HBME-1 antikorlarının boyanma sonuçları incelenecek.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Az diferansiye , anaplastik ve hürthletiroidkarsinomları çalışmaya dahil edilmeyecek.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	SphingosineKinase 1, Claudin 1 ve HBME-1 ekspresyonlarının immünhistokimyasal olarak değerlendirilmesi, tümör / nodül boyutu, tümör / nodül lokalizasyonu,
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Retospektif ve Prospektif çalışma,
8- Araştırma hipotezi:	Araştırmacılar; SphingosineKinase 1, Claudin 1, tiroid neoplazmalarında benign / malign ayrımında, özellikle papillertiroidkarsinomun tanısında önemli iki biomarker olduğu savını ortaya koyuyorlar.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	2010-2019 yılları arasında tiroidektomi materyalinde nodülerhiperplazi, foliküler adenom, hürthle hücreli adenom, papiller nükleer özellikler gösteren noninvazivfolikülertiroidneoplazmı (NIFTP), papillerkarsinom, folikülerkarsinom ve medüllerkarsinom tanısı almış 500 olgu değerlendirme kapsamına alınmış.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Once verilen dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik veya non- parametrik testler yapılacak
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Yukarıda bashi geçen iki immunhistokimyasal belirteç tek tek bazı tiroid çalışmalarında kullanılmış. Bu çalışmanın diğerlerinden farkı birlikte kullanıldığında tanı değerini artıracak mı ? Böylelikle ayırıcı tanı sırasında kullanılan immun belirteç portföyüne dahil edilip edilemeyeceği orjinal bir fikir olarak değerlendirildi.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Ayrıca son yıllarda tanımlanan NIFTP olguları da çalışmanın kapsamında. Buradan çıkacak bulgular da anlamlı olabilir. Ancak 500 vakalık seride kaç olgu NIFTP olgusu belirtilmemiş. Anlamlı bir sonuç çıkarılması açısından vaka sayısının da önemli olduğunu düşünüyorum.
Hakemin karar	Tez konusu uygundur.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.Fügen Vardar Aker Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü Eğitim ve İdari Sorumlusu 28.03.2018

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

Ek 1. Tez konusu onay formu (devamı).

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	**REYHAN TANSEL**
Kurumu	**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ (ANKARA SUAM)**
Uzmanlık Alanı	**PATOLOJİ**
	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Tez başlığı/ Konusu tez içeriğine uygun olarak belirlenmiştir.
2-Araştırma sorusu:	Araştırma sorusu uygundur
3-Araştırmanın amacı:	NH, Folliküler adenom, HHA, NIFTP, Papiller karsinom ve medüller karsinomlar tanısal olarak birbirleri ile karışabilen ve tedavi süreçleri farklı olan neoplazilerdir. Tanısal doğruluğu artırabilecek yeni belirteçler ihtiyaçtır. Bu sebeple uygundur.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Araştırma materyalleri, populasyonu uygundur.
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Dahil etme ve hariç tutma kriterleri araştırmanın amacı ile uyumludur.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri uygundur.
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Araştırmanın türü ve tasarımı amaca uygundur.
8- Araştırma hipotezi:	Araştırma hipotezi günlük pratikte karşılaşılan sorunlara ve çözümlerine uygundur.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi problemin çözümüne yardımcı olabilecek büyüklüktedir.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler uygundur.
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Araştırma orjinaldir ve papiller tiroid karsinomlarının tanı, tedavisi, izleminde yaşanan problemleri çözme potansiyeli taşımaktadır.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	
Hakemin kararı	**(xxxxx.) Tez konusu uygundur.** **(…….) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.** **(…….) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir.** **(…….) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.**
HAKEM ADI SOYADI: **KURUMU:** **TARİH:**	**MURAT ALPER** **KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRÜ, SBÜ DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EA HASTANESİ PATOLOJİ KLİNİĞİ EĞİTİM SORUMLUSU** **23.03.2018**

Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.*

Ek 2. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu (TUEK) kararı.

T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi
Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
Karar Defteri

Toplantı No: **0039** **13.03.2018**

BAŞKAN
Prof.Dr.Rahmi Kılıç
Başhekim

TUEK ASİL ÜYELERİ	TUEK YEDEK ÜYELERİ
Prof.Dr.Murat Kekilli Gastroenteroloji Kliniği. (Eğitim Koordinatörü)	
Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu Genel Cerrahi Kliniği	Prof.Dr.Meliha Korkmaz Nükleer Tıp Kliniği
Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu Ortopedi ve Travmatoloji Kilinişi	Doç.Dr.Elif Ergün Radyoloji Kliniği
Prof.Dr.Uğur Koçer Plastik Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Ayşe Esra Karakoç Mikrobiyoloji Kliniği
Prof.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	Doç.Dr.Necmi Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Doç.Dr.Sevim Aslan Felek KBB Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Burcu Duyut Çakır Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

KARAR:

392.Tiroid neoplazmaları ve nodüler hiperplazide Sphingosine Kinase-1 ve Claudin-1 ekspresyonlarının immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi., HBME-1 ekpresyonu ile karşılaştırılması, bazı klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Patoloji** Kliniği (Reyhan Tansel. Prof.Dr.Sema Hücümenoğlu. Dr.Pınar Celepli) çalışması, **RetroProspektif–TEZ** Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden **"TEKNİK"** ve **"ETİK"** değerlendirmesinde **"UYGUN" "OLDUĞUNA" / ~~"OLMADIĞINA"~~ ~~"OYÇOKLUĞU"~~ "OYBİRLİĞİ"** ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına **"İZİN" "VERİLMİŞTİR" / ~~"VERİLMEMİŞTİR"~~, "ETİK KURUL ONAYI" "GEREKTİRİR /~~GEREKTİRMEZ"~~.**

Doç.Dr.N.Turgut Çavuşoğlu

Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu

Prof.Dr.Uğur Koçer

Prof.Dr.Hülya Başar

Doç.Dr.Sevim Aslan Felek

Prof.Dr.Murat Kekilli
Eğitim Koordinatörü

Prof.Dr.Rahmi Kılıç
Başhekim

8

Ek 3. Olguların demografik ve klinik özellikleri, immünohistokimyasal CLDN1, SPHK1 ve HBME1 ekspresyonları.

NO	T	C	Y	L	By	M	ET	LN	CLDN1			SPHK1			HMBE1
									BO	BŞ	BS	BO	BŞ	BS	
1	PTK	E	70	R	1,3	0	1	1	4	3	12	4	3	12	1
2	PTK	K	39	L	1,8	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
3	PTK	K	32	L	1,3	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
4	PTK	K	66	L	1,1	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
5	PTK	K	72	R	1,6	0	0	0	4	3	12	3	3	9	1
6	PTK	K	37	L	1,4	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
7	PTK	K	46	R	1,5	0	1	0	4	2	8	4	2	8	1
8	PTK	K	17	L	1,8	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
9	PTK	K	25	L	2	0	1	0	4	3	12	4	2	8	1
10	PTK	K	63	R	1,5	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
11	PTK	K	37	L	5	0	1	0	4	3	12	4	2	8	1
12	PTK	K	61	R	3	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
13	PTK	K	41	R	2	0	1	1	4	3	12	4	3	12	1
14	PTK	K	16	R	2,5	0	0	0	4	3	12	3	1	3	1
15	PTK	K	73	L	1,8	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
16	PTK	K	59	R	1,3	1	1	0	4	3	12	4	3	12	1
17	PTK	E	48	L	1,7	1	1	0	4	3	12	4	3	12	1
18	PTK	K	57	R	2	1	0	0	4	2	8	4	3	12	1
19	PTK	E	27	R	3	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
20	PTK	K	48	L	2	1	0	0	4	3	12	4	2	8	1
21	PTK	E	36	L	2,5	1	0	0	4	3	12	4	2	8	1
22	PTK	K	37	L	1,3	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
23	PTK	E	40	R	2,5	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
24	PTK	K	44	L	1,3	0	0	0	4	3	12	4	2	8	1
25	PTK	K	50	L	1,8	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
26	PTK	K	52	R	1,8	1	1	0	4	3	12	4	3	12	1
27	PTK	K	66	L	2	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
28	PTK	K	20	L	1,2	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
29	PTK	K	63	R	1,4	0	0	0	4	3	12	3	2	6	1
30	PTK	K	47	R	2,5	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
31	PTK	K	47	L	3	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
32	PTK	K	49	L	1,2	0	1	0	4	3	12	4	3	12	1
33	PTK	K	58	L	1,6	1	0	0	4	3	12	4	2	8	1
34	PTK	K	22	R	2,3	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
35	PTK	K	48	L	1,5	0	0	1	4	3	12	4	3	12	1
36	PTK	K	31	İ	1,3	1	0	1	4	3	12	4	3	12	1
37	PTK	K	58	L	2	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
38	PTK	E	17	R	4,5	0	0	1	4	2	8	4	1	4	1
39	PTK	K	59	R	1,8	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
40	PTK	K	47	R	4,3	0	0	0	4	3	12	4	2	8	1
41	PTK	K	39	L	1,7	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
42	PTK	K	69	R	1,5	1	0	0	4	3	12	4	2	8	1
43	PTK	K	55	İ	1,2	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
44	PTK	K	40	R	2	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
45	PTK	K	27	R	1,7	1	0	1	4	3	12	4	3	12	1
46	PTK	K	43	R	1,3	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1

47	PTK	K	41	L	2,2	1	0	1	4	3	12	4	3	12	1
48	PTK	K	32	R	1,5	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
49	PTK	K	36	L	1,8	1	1	1	4	3	12	4	2	8	1
50	PTK	K	47	L	2	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
51	PTK	K	45	L	5	0	0	0	4	3	12	4	3	12	1
52	PTK	E	27	R	1,2	0	1	1	4	3	12	4	3	12	1
53	PTK	K	45	L	1,5	1	1	1	4	3	12	4	3	12	1
54	PTK	K	33	R	1,3	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
55	PTK	K	42	R	3,2	0	0	0	4	2	8	4	3	12	1
56	PTK	K	22	R	2,2	0	1	1	4	3	12	4	3	12	1
57	PTK	K	38	L	3,2	1	0	0	4	3	12	4	3	12	1
58	PTK	K	44	R	1,1	0	1	1	4	3	12	4	2	8	1
59	FTK	K	59	L	3,2	0	0	0	4	3	12	4	2	8	
60	FTK	K	23	R	2,5	1	0	0	4	2	8	4	1	4	
61	FTK	K	35	R	3	0	0	0	4	3	12	0	2	0	
62	FTK	E	68	L	1,5	0	0	0	4	3	12	4	3	12	
63	FTK	K	48	R	2,5	0	0	0	0	1	0	4	2	8	
64	FTK	K	33	R	2,7	0	1	0	3	1	3	3	2	6	
65	FTK	K	41	R	2,5	0	0	0	4	3	12	4	3	12	
66	FTK	K	43	R	4,5	0	0	0	4	3	12	3	1	3	
67	FTK	E	28	L	4	0	0	0	4	3	12	2	1	2	
68	FTK	K	64	L	1,7	0	0	0	4	3	12	4	3	12	
69	FTK	K	61	R	4	0	0	0	4	3	12	2	2	4	
70	FTK	K	48	L	1,3	0	0	0	4	2	8	2	1	2	
71	FTK	E	57	R	3	0	0	0	4	3	12	4	3	12	
72	FTK	E	51	R	2,6	0	0	0	2	2	4	4	3	12	
73	FTK	K	39	L	4,5	0	0	0	2	1	2	0	1	0	
74	FTK	K	48	L	2,5	0	0	0	4	3	12	3	2	6	
75	FTK	K	36	L	2,7	0	0	0	4	2	8	0	1	0	
76	MTK	K	70	R	1	0	0	0	2	1	2	3	2	6	
77	MTK	K	49	R	1,3	0	0	1	2	1	2	0	2	0	
78	MTK	E	73	R	4	0	0	0	0	0	0	3	1	3	
79	MTK	E	44	B	3	1	0	1	0	0	0	4	2	8	
80	MTK	K	59	L	3,2	0	1	0	3	1	3	4	1	4	
81	MTK	K	32	R	2,5	0	0	0	0	1	0	4	1	4	
82	MTK	K	70	L	1	0	0	0	0	0	0	4	1	4	
83	MTK	K	69	R	1,1	0	1	1	2	1	2	4	1	4	
84	MTK	K	43	L	0,4	0	0	0	2	1	2	4	1	4	
85	MTK	E	58	R	2	0	0	0	3	1	3	4	1	4	
86	MTK	K	68	B	2	1	0	1	0	2	0	4	1	4	
87	MTK	K	70	B	5	1	0	0	2	2	4	4	1	4	
88	MTK	K	48	L	1,5	0	0	0	2	2	4	4	1	4	
89	MTK	K	72	B	4	1	1	1	0	1	0	4	2	8	
90	MTK	K	45	B	1,6	1	0	0	3	2	6	4	1	4	
91	MTK	E	43	R	1,5	0	1	1	3	1	3	3	1	3	
92	MTK	E	62	R	0,5	0	0	0	2	2	4	4	1	4	
93	MTK	E	42	B	3	1	0	1	0	0	0	4	1	4	
94	MTK	K	50	R	0,5	0	0	0	0	0	0	4	1	4	
95	MTK	E	36	R	1,7	0	1	1	0	1	0	2	1	2	
96	MTK	E	70	R	2,9	0	1	1	0	0	0	3	1	3	
97	MTK	E	35	L	0,4	0	0	0	0	1	0	3	1	3	
98	MTK	E	61	L	1,7	0	0	1	0	1	0	2	1	2	
99	NIFTP	E	60	L	1,6				4	2	8	3	2	6	0

100	NIFTP	K	40	L	1,2				4	2	8	3	2	6	1
101	NIFTP	K	35	L	0,6				4	2	8	3	2	6	0
102	NIFTP	K	43	R	0,6				3	2	6	4	2	8	1
103	NIFTP	K	34	L	1,5				4	2	8	4	2	8	0
104	NIFTP	K	34	R	1,2				4	2	8	2	1	2	1
105	NIFTP	E	47	İ	2,5				4	2	8	4	3	12	0
106	NIFTP	K	55	L	0,5				4	1	4	4	2	8	0
107	NIFTP	K	53	R	1,5				4	2	8	2	1	2	1
108	NIFTP	K	30	R	8				3	2	6	2	2	4	0
109	NIFTP	K	77	L	1				4	2	8	4	2	8	1
110	NIFTP	E	58	R	1				3	2	6	4	2	8	0
111	NIFTP	E	25	L	0,6				4	2	8	4	3	12	0
112	NIFTP	K	38	L	3,5				0	1	0	2	2	4	1
113	NIFTP	K	52	R	1,4				3	2	6	3	3	9	1
114	NIFTP	K	53	R	1				4	2	8	4	3	12	1
115	NIFTP	K	48	R	1,2				3	2	6	4	3	12	1
116	NIFTP	K	64	R	1,8				3	2	6	4	3	12	1
117	NIFTP	K	49	R	2				3	2	6	4	2	8	1
118	FA	K	58	R	4				0	1	0	3	2	6	
119	FA	K	24	L	2				4	1	4	3	2	6	
120	FA	E	51	R	4				3	1	3	0	1	0	
121	FA	E	46	L	1,5				4	1	4	3	2	6	
122	FA	K	41	L	1,5				4	1	4	0	1	0	
123	FA	K	49	R	0,8				4	2	8	0	0	0	
124	FA	E	66	L	2,5				4	1	4	0	0	0	
125	FA	E	56	L	2				4	1	4	4	2	8	
126	FA	K	46	R	3				4	1	4	0	1	0	
127	FA	E	48	L	4,5				0	1	0	0	1	0	
128	FA	K	41	R	5,5				4	1	4	2	1	2	
129	FA	K	23	R	3,5				2	1	2	0	0	0	
130	FA	E	66	R	5,4				3	1	3	0	1	0	
131	FA	K	33	L	1,5				4	1	4	0	1	0	
132	FA	K	61	R	2				4	1	4	0	0	0	
133	FA	K	35	R	4,3				3	1	3	0	0	0	
134	FA	K	60	L	2,8				4	1	4	0	1	0	
135	FA	E	47	R	1,5				4	1	4	0	1	0	
136	FA	K	42	L	2				4	2	8	2	2	4	
137	FA	E	65	R	7				4	2	8	2	2	4	
138	FA	E	62	L	4				4	2	8	2	3	6	
139	FA	K	61	L	4,5				4	2	8	0	1	0	
140	FA	K	33	L	3,2				4	1	4	2	1	2	
141	FA	K	58	R	3				4	1	4	0	1	0	
142	FA	K	45	L	1,5				4	1	4	0	1	0	
143	FA	K	58	L	2,5				4	1	4	3	2	6	
144	FA	K	26	R	3,3				4	1	4	0	0	0	
145	FA	K	32	R	3				4	2	8	2	2	4	
146	FA	K	47	L	4				4	1	4	2	2	4	
147	FA	E	40	R	2,7				3	2	6	2	1	2	
148	FA	K	29	R	4,5				3	2	6	0	1	0	
149	FA	K	37	R	3				3	1	3	2	2	4	
150	FA	K	58	L	2				4	1	4	3	2	6	
151	FA	K	48	L	0,9				3	1	3	4	2	8	
152	FA	K	63	L	3				4	2	8	0	1	0	

153	FA	K	69	R	3,7				4	2	8	3	1	3	
154	FA	K	72	L	4				0	1	0	0	1	0	
155	FA	K	66	R	3,5				3	2	6	4	2	8	
156	FA	E	67	R	5				4	1	4	3	1	3	
157	FA	K	45	R	2				3	1	3	4	2	8	
158	FA	K	44	R	1,3				4	1	4	3	1	3	
159	FA	E	59	R	5				4	1	4	3	1	3	
160	FA	K	34	R	4,5				3	1	3	2	1	2	
161	FA	K	21	L	3				4	1	4	2	1	2	
162	FA	E	48	L	6				0	1	0	0	0	0	
163	FA	E	66	R	0,6				3	1	3	0	1	0	
164	FA	E	53	R	2,5				4	2	8	3	1	3	
165	HHA	K	61	L	2,4				4	1	4	4	1	4	
166	HHA	K	46	R	5				4	2	8	4	3	12	
167	HHA	K	83	L	4,5				4	3	12	4	2	8	
168	HHA	K	64	L	3,5				4	3	12	4	2	8	
169	HHA	K	70	L	2,2				4	3	12	4	3	12	
170	HHA	K	51	R	1,2				0	1	0	4	3	12	
171	HHA	K	82	R	1,3				2	1	2	4	3	12	
172	HHA	K	28	L	1,9				4	3	12	4	3	12	
173	HHA	K	59	L	1,5				4	2	8	4	3	12	
174	HHA	K	63	R	1,8				4	2	8	4	3	12	
175	HHA	K	49	İ	1,2				4	3	12	3	2	6	
176	HHA	K	67	L	4,5				0	1	0	4	3	12	
177	HHA	E	43	R	5				4	1	4	4	3	12	
178	HHA	K	64	R	1				4	2	8	4	3	12	
179	HHA	K	57	R	5,5				4	1	4	4	3	12	
180	HHA	K	46	L	1,3				4	1	4	4	3	12	
181	HHA	K	72	L	2				3	1	3	4	3	12	
182	HHA	K	39	R	1				3	1	3	4	3	12	
183	HHA	K	54	L	1,2				4	2	8	4	2	8	
184	HHA	K	50	L	1,7				4	2	8	3	2	6	
185	HHA	E	72	L	9				4	2	8	4	3	12	
186	HHA	K	47	R	2,5				3	1	3	4	3	12	
187	HHA	K	62	R	1				4	3	12	4	3	12	
188	HHA	K	61	R	2,6				3	1	3	4	2	8	
189	HHA	K	49	R	2,5				0	1	0	3	1	3	
190	HHA	K	53	R	2,8				4	2	8	4	2	8	
191	HHA	K	33	R	1,3				4	2	8	3	3	9	
192	HHA	E	23	L	6,1				4	1	4	3	3	9	
193	HHA	E	49	R	3				4	2	8	3	2	6	
194	HHA	K	27	L	1,9				4	1	4	4	3	12	
195	HHA	K	75	R	2				4	1	4	3	3	9	
196	HHA	K	20	L	2				3	1	3	4	3	12	
197	NH	E	58	B	3,6				0	1	0	0	0	0	
198	NH	K	37	B	5,5				4	0	8	0	0	0	
199	NH	E	56	B	1,4				4	2	8	0	0	0	
200	NH	K	62	B	5				4	1	4	2	2	4	
201	NH	K	34	B	4				3	1	3	0	0	0	
202	NH	E	47	B	4				4	1	4	2	2	4	
203	NH	E	57	B	2,5				3	1	3	0	0	0	
204	NH	K	62	B	3,5				4	1	4	3	2	6	
205	NH	K	55	B	2				4	1	4	0	1	0	

206	NH	K	53	B	2				4	1	4	0	1	0	
207	NH	K	70	B	0,7				4	1	4	0	0	0	
208	NH	K	63	B	1,7				0	1	0	2	1	2	
209	NH	K	67	B	2				3	2	6	2	1	2	
210	NH	K	55	B	2				0	1	0	0	0	0	
211	NH	K	41	B	3,5				4	2	8	2	2	4	
212	NH	K	43	B	3,4				0	0	0	0	1	0	
213	NH	K	38	B	2				0	0	0	0	1	0	
214	NH	K	49	B	7				0	1	0	0	2	0	
215	NH	K	56	B	1,2				3	1	3	0	0	0	
216	NH	K	55	B	3				3	1	3	0	1	0	
217	NH	E	60	B	2				2	1	2	0	1	0	
218	NH	E	59	B	3,4				2	1	2	2	2	4	
219	NH	K	35	B	1				2	1	2	0	2	0	
220	NH	K	21	B	2,5				4	2	8	3	1	3	
221	NH	K	44	B	2,5				2	1	2	0	2	0	
222	NH	K	42	B	1				3	1	3	0	1	0	
223	NH	K	45	B	3				3	1	3	0	1	0	
224	NH	E	59	B	4,5				0	1	0	0	0	0	
225	NH	K	59	B	1,4				2	1	2	0	1	0	
226	NH	E	42	B	1				4	1	4	2	2	4	
227	NH	K	57	B	3,5				3	2	6	2	2	4	
228	NH	K	53	B	1,5				4	1	4	0	1	0	
229	NH	E	51	B	1,8				2	1	2	0	1	0	
230	NH	K	28	B	3,2				4	1	4	3	1	3	
231	NH	E	50	B	6				4	1	4	3	1	3	
232	NH	K	36	B	7				3	1	3	0	1	0	
233	NH	K	54	B	2,5				4	1	4	3	1	3	
234	NH	K	34	B	4,6				4	1	4	4	1	4	
235	NH	K	52	B	1,2				2	1	2	0	1	0	
236	NH	E	50	B	0,7				4	1	4	2	1	2	
237	NH	K	37	B	1				4	2	8	2	2	4	
238	NH	K	64	B	0,6				4	1	4	4	1	4	
239	NH	K	50	B	2				4	2	8	2	2	4	
240	NH	K	37	B	0,5				4	1	4	2	1	2	
241	NH	K	51	B	0,7				4	1	4	3	1	3	
242	NH	K	48	B	1,7				4	1	4	2	1	2	
243	NH	E	49	B	3,3				4	1	4	0	0	0	
244	NH	E	56	B	1				4	1	4	0	1	0	
245	NH	K	34	B	2,2				3	1	3	0	0	0	
246	NH	K	43	B	2,5				4	1	4	0	1	0	
247	NH	K	47	B	4,5				4	1	4	0	1	0	

NO: hasta sıra numarası, T:tanı, PTK:klasik papiller tiroid karsinoma, FTK:foliküler tiroid karsinoma, MTK:medüller tiroid karsinoma, NIFTP:papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı, FA:foliküler adenoma, HHA:hürthle hücreli adenoma, NH:nodüler hiperplazi, C:cinsiyet, K:kadın, E:erkek, Y:yaş (yıl), L:tümör/nodül lokalizasyonu, R:sağ lob, L:sol lob, İ:istmus, B:bilateral, By:tümör/nodül boyutu (cm), M:multifokalite, EY:ekstratiroidal yayılım varlığı, LN:metastatik lenf nodu varlığı, LNS:metastatik lenf nodu sayısı, BO:boyanma oranı, BŞ:boyanma şiddeti, BS:boyanma skoru.