



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM**

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**ENKAPSÜLE FOLİKÜL EPİTEL HÜCRELİ TİROİD
NEOPLAZİLERİNDE MASPİN VE CD44 İMMÜN
EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK
BULGULARLA VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe BAŞARIR GEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ONKOLOJİ SUAM**

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**ENKAPSÜLE FOLİKÜL EPİTEL HÜCRELİ TİROİD
NEOPLAZİLERİNDE MASPİN VE CD44 İMMÜN
EKSPRESYONUNUN HİSTOMORFOLOJİK
BULGULARLA VE PROGNOSTİK PARAMETRELERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe BAŞARIR GEZER

**TEZ DANIŞMANLARI
Doç. Dr. Fatma MARKOÇ
Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın yürütülmesinde büyük emeği olan ve çalışma süresince bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca da bilgisini ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Marko'a teőekkürlerimi sunarım.

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji EAH Tıbbi Patoloji bölümünde geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok Őey öğrendiğim, desteklerini ve anlayışlarını esirgemeyen Prof. Dr. Olcay Kandemir ve aynı zamanda çalışmanın proje yürütücüsü olan Prof. Dr. Sibel Yenidünya'ya teőekkürlerimi sunarım. Mesleki kimliğime ve eğitimime katkıda bulunan bölümümüzün hocalarına, eğitim görevlilerine ve uzmanlarına, asistanlık sürecinde destekleri ile her zaman yanımda olan ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın arşiv, kesit ve immünohistokimya aşamalarında emeği geçen laboratuvar alışanlarımız Hülya Bayrak ve Recep Köysu'ya çalışmadaki emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında karşılıksız sevgisini ve desteğini hissettiğim annem Habibe Başarır'a, hayatım boyunca bana güven veren ve fikirleriyle bana yol gösteren babam Nurettin Başarır'a ve büyürken hayatı birlikte keşfettiğimiz canım kardeşlerime teşekkür ederim.

Son olarak varlığı ile bana güç veren, hayatımdaki her Őeyi daha anlamlı ve daha güzel kılan, uzmanlık ve tez süreci dahil her zaman yanımda olan, yol arkadaşım sevgili eşim Yankı Gezer'e ve dünyaya gelişini heyecanla beklediğimiz miniğimize teşekkür ederim.

Dr. Ayşe BAŞARIR GEZER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ.....	3
2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	4
2.4. TİROİD TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	6
2.4.1. Enkapsüle Foliküler Paternli Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırmasının Tarihçesi	8
2.4.2. Foliküler Adenom	10
2.4.3. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörler.....	11
2.4.4. Papiller Benzeri Nükleer Özellik Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP)	12
2.4.5. Foliküler Karsinom	13
2.4.6. Papiller Tiroid Karsinomu'nun Enkapsüle Subtipi.....	16
2.5. TİROİD TÜMÖRLERİNDE YARDIMCI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	16
2.6. CD44.....	17
2.7. MASPİN	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. ETİK KURUL.....	19
3.2. OLGU SEÇİMİ.....	19
3.3. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME	19
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA	20

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	21
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ	74
9. EKLER.....	76
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU VE HAKEM DEĞERLENDİRME FORMLARI.....	76
EK-2: ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	85

KISALTMALAR

A.	Arter
CD44	Cluster of differentiation 44
CD56	Cluster of differentiation 56
CK19	Sitokeratin 19
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HBME-1	Hector Battifora And Mesothelioma-1
İEFV-PTK	İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu
NIFTP	Papiller Benzeri Nükleer Özellik Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi
PTK	Papiller Tiroid Karsinomu
PTK-ES	Papiller Tiroid Karsinomu'nun Enkapsüle Subtipi
V.	Ven

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.1.	Enkapsüle Foliküler patern gösteren tiroid tümörlerinin morfolojik ve moleküler özellikleri	10
Tablo 2.1.	HBME-1 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri	22
Tablo 2.2.	CK19 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri	22
Tablo 2.3.	Galektin-3 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri	23
Tablo 2.4.	CD56 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri	23
Tablo 2.5.	CD44 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri	24
Tablo 3.1.	Demografik verilere ait tanımlayıcılar	28
Tablo 3.2.	Nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait tanımlayıcılar	29
Tablo 3.3.	İmmünohistokimyasal değişkenlere ait tanımlayıcılar	30
Tablo 3.4.	Proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar	31
Tablo 3.5.	Tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar	32
Tablo 3.6.	İnvaziv Olmayan/Olan Tümörler için Demografik Değişkenlere ait Karşılaştırmalar	32
Tablo 3.7.	İnvaziv olmayan/olan tümörler için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalar	34
Tablo 3.8.	İnvaziv olmayan/olan tümörler için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar	35
Tablo 3.9.	İnvaziv olmayan/olan tümörler için proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar	36
Tablo 3.10.	İnvaziv olmayan/olan tümörler için tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar	37
Tablo 3.11.	5 Grup için demografik değişkenlere ait karşılaştırmalar	37
Tablo 3.12.	5 Grup için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalar	41
Tablo 3.13.	Grup 2 (NIFTP)'nin diğer gruplarla nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırılması	43
Tablo 3.14.	5 Grup için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar ...	46

Tablo 3.15. NIFTP İle diğer gruplar arasında immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar	48
Tablo 3.16. 5 Grup için proliferasyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar	49
Tablo 3.17. 5 Grup için tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar	51



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Tiroid histolojisi.....	5
Şekil 1.2.	Kapsül İnvazyonu Değerlendirmesi.....	14
Şekil 1.3.	Anjiyoinvazyonun değerlendirilmesi	15
Şekil 2.1.	HBME1 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir.....	22
Şekil 2.2.	CK19 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir.....	22
Şekil 2.3.	Galektin-3 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir	23
Şekil 2.4.	CD56 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir.....	24
Şekil 2.5.	CD44 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir.....	25
Şekil 2.6.	Maspın antikoruna ile nükleer ve sitoplazmik boyanma görülmektedir.....	25

ÖZET

Amaç: Tiroid neoplazileri en sık rastlanan endokrin neoplazilerdir ve %95'i follikül epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Enkapsüle/iyi sınırlı foliküler büyüme paterni gösteren tiroid neoplazileri, prognostik değişkenlik gösteren geniş bir spektrumdur. NIFTP, bu spektrum içerisinde düşük malignite potansiyeli olan yeni bir terminolojidir. NIFTP tedavisinde kısıtlı cerrahinin yeterli olması sebebiyle ayırıcı tanı önemlidir.

Kök hücre belirteci olan CD44 ve tümör süpresör proteini olan Maspın'ın epitelyal mezenkimal geçişte rolü olduğunu bilinmektedir.

Çalışmamızda enkapsüle folikül epitel hücreli tiroid tümörlerinde Maspın ve CD44 immün ekspresyonunun kapsül invazyonu ve damar invazyonu potansiyelini ön görmede rolü olup olmadığını ve bu tümörlerin histomorfolojik/immünohistokimyasal özelliklerinin, mitotik aktivitesinin ve Ki67 proliferasyon indeksinin ayırıcı tanıda rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda enkapsüle/iyi sınırlı folikül epitel hücreli tiroid neoplazisi olan 61 hasta incelendi. Tümörler WHO 2022 sınıflandırmasına göre gruplara (14 foliküler adenom, 12 NIFTP, 2 yüksek mitotik aktivite gösteren enkapsüle tiroid neoplazisi, 2 malignite potansiyeli belirsiz tümör, 2 onkositik karsinom, 3 minimal invaziv foliküler karsinom ve 25 PTK-ES) ayrıldı. Tümörler CD44 ve Maspın antikoları ile boyandı. Maspın belirtecinde boyanma olup olmadığı not edildi. CD44 belirteci, ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon şiddetine göre derecelendirildi. Tümörlerde kapsül ve/veya anjioinvazyon varlığı ve histomorfolojik tiplere göre CD44 ve Maspın ekspresyonu karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki tümörlerin 33'ü (%54,1) invaziv olmayan, 28'i (%45,9) ise invaziv olan gruptaydı. İnvaziv olan tümörlerde invaziv olmayan tümörlere göre CD44 ile güçlü-yaygın boyanma izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,032). Maspınle iki vakada kapsül invazyonun izlendiği alanlarda ekspresyon izlendi. Az sayıda tümörde ekspresyon izlenmesi sebebiyle Maspın ekspresyonunda istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Sonuç: CD44 immünohistokimya çalışmasında invaziv tümörlerde invaziv olmayan tümörlere göre CD44 ile daha güçlü-yaygın boyanma izlenmiştir. Enkapsüle tümörlerde şiddetli CD44 ekspresyonu izlenmesi, kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon açısından uyarıcı olmalıdır. Maspin ile invazyon alanlarında boyanma izlenmesi Maspin ekspresyonunun epitelyal mezenkimal geçişle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak az sayıda vakada boyanma olması sebebiyle istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Enkapsüle tiroid neoplazileri, Maspin, CD44, NIFTP



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF MASPIN AND CD44 IMMUNE EXPRESSION WITH HISTOMORPHOLOGICAL FINDINGS AND PROGNOSTIC PARAMETERS IN ENCAPSULATED FOLLICULAR EPITHELIAL CELL THYROID NEOPLASMS

Aim: Thyroid neoplasms are the most common endocrine neoplasms. Approximately 95% of these neoplasms arise from follicular epithelial cells. Thyroid neoplasms with encapsulated/well-circumscribed follicular growth pattern are a broad spectrum with prognostic variability. NIFTP is a new terminology in this spectrum and is a thyroid neoplasm with low malignant potential. Since limited surgery is sufficient in the treatment of NIFTP, accurate differential diagnosis has gained importance. It is known that CD44, a stem cell marker, and Maspin, a tumor suppressor protein, have a role in epithelial-mesenchymal transition.

In our study, we aimed to investigate whether Maspin and CD44 immune expression have a role in predicting the potential for capsule invasion and angioinvasion in encapsulated follicular epithelial cell thyroid tumors and the importance of histomorphological/immunohistochemical findings, mitotic activity and Ki67 proliferation index in the differential diagnosis of these tumors.

Materials and Methods: In our study, 61 patients with encapsulated/well-circumscribed follicular epithelial cell thyroid neoplasia were examined. Tumors were divided into groups (14 follicular adenomas, 12 NIFTPs, 2 encapsulated thyroid neoplasms with high mitotic activity, 2 tumors of uncertain malignant potential, 2 oncocytic carcinomas, 3 minimally invasive follicular carcinomas, and 25 PTK-ES) according to the WHO 2022 classification. Tumors were stained with CD44 and Maspin antibodies. It was noted whether there was staining in Maspin marker. The CD44 marker was graded according to percent expression and expression severity. CD44 and Maspin expression were compared according to invasion status and histomorphological types in tumors.

Results: Thirty-three (54.1%) of the tumors included in the study were in the non-invasive group and 28 (45.9%) were in the invasive group. Strong diffuse staining

with CD44 was observed in invasive tumors compared to non-invasive tumors. This difference is statistically significant. ($p=0.032$). Expression was observed in the areas where capsule invasion was observed in two cases with Maspin. Because expression was observed in a small number of tumors, statistical comparison could not be made in Maspin expression.

Conclusion: In the CD44 immunohistochemistry study, more extensive and stronger staining with CD44 was observed in invasive tumors compared to non-invasive tumors. The observation of severe CD44 expression in encapsulated tumors should be a warning for capsule invasion and angioinvasion. The appearance of staining with Maspin in the invasion area suggested that it may be associated with epithelial mesenchymal transition. However, statistical comparison could not be made due to staining in a small number of cases.

Keywords: Encapsulated thyroid neoplasms, Maspin, CD44, NIFTP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid neoplazileri en sık rastlanan endokrin neoplazilerdir ve bu neoplazilerin yaklaşık %95'i follikül epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır [1]. Tiroidin follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan neoplazilerinin histomorfolojik değerlendirmesinde dikkate alınan iki temel özellik vardır. Bu özelliklerden ilki lezyonu oluşturan hücrelerin nükleer özellikleri, ikincisi kapsül invazyonu ve/veya anjiyoinvazyon varlığıdır.

Enkapsüle/iyi sınırlı folliküler büyüme paterni gösteren tümörler; foliküler adenomdan invaziv foliküler karsinoma kadar farklı moleküler özelliklere ve biyolojik davranışa sahip geniş bir spektrumdur [2].

Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) bu spektrum içerisinde yer alan yeni bir terminolojidir ve düşük malignite potansiyelli tiroid neoplazmidir. Bu terminoloji ilk kez 2015 yılında USCAP kongresinde Nikiforov ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. NIFTP daha önce Enkapsüle Folliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu olarak adlandırılmaktaydı. NIFTP'nin Klasik Subtip Papiller Tiroid Karsinomu'ndan klinik seyrinin daha iyi olduğu, kapsül invazyonu ve/veya anjiyoinvazyon riskinin çok düşük olması/hiç olmaması nedeniyle karsinom değil düşük malignite potansiyelli neoplazi olarak kabul edilmesi uygun bulunmuştur [3].

Bu prognostik farklılığın anlaşılması üzerine ilk olarak, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) endokrin organ tümörleri klasifikasyonu kitabının 2017 yılındaki son baskısında "Diğer enkapsüle folliküler paternli tiroid tümörleri" kategorisi altında yerini almıştır. 2022 yılındaki son düzenlemede ise düşük malignite potansiyelli tümörler kategorisinde değerlendirilmektedir [4].

NIFTP tedavisinde kısıtlı cerrahinin yeterli olması sebebiyle ayırıcı tanının doğru yapılması önem kazanmıştır [5].

Maspin, serin proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir ve tiroid kanserlerinde aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir [6]. Boltze ve arkadaşları ile Tahany ve arkadaşları Maspin ekspresyonunun PTK'de maspin ekspresyonunun olduğu, tümör multisentrisitesi, vasküler ve lenfatik invazyonun yanı sıra lenf nodu metastazı ile

ilişkili olduğunu göstermişlerdir [7]. Bu durum maspin ekspresyonunun prognoz ile doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Transmembran glikoprotein olan CD44'ün kanser gelişiminde kanser kök hücreleri tarafından sıklıkla eksprese edildiği anlaşılmıştır. Epitelyal mezenkimal geçiş gösteren kanser hücreleri, kök hücre benzeri özellikler kazanmaktadır ve CD44 ekspresyonunda bir artış göstermektedir [8]. Ayrıca yapılan bir çalışmada CD44'ün Papiller Tiroid Karsinomu'nda (PTK) normal tiroid dokusuna göre anlamlı bir farkla daha fazla ekspresyon gösterdiği belirtilmiştir [9].

Bu çalışmada enkapsüle folikül epitel hücreli tiroid tümörlerinde Maspin ve CD44 immün ekspresyonunun histomorfolojik bulgularla (nükleer özellikler, tümör gelişim paterni, tümör boyutu, kapsül kalınlığı) ve prognostik parametrelerle (mitotik aktivite, Ki-67 proliferasyon indeksi, kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon) ilişkisi ve ayırıcı tanıda öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte kapsül invazyonu ve damar invazyonu potansiyelini ön görmede Maspin ve CD44 immün ekspresyonun rolü olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Ayrıca enkapsüle folikül epitel hücreli tiroid tümörlerinde; kapsül kalınlığının, nükleer özelliklerin, mitotik aktivitenin ve ayırıcı tanı için rutinde kullandığımız immünohistokimyasal belirteçlerin (CK19, HBME-1, Galektin-3, CD56) tümörün invazyon durumu ve histomorfolojik tipi ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnsan vücudundaki en büyük endokrin bezlerden olan tiroid bezinin esas görevi salgıladığı tiroksin hormonu ile bazal metabolizmayı hızlandırmaktır. Tiroksin; hücresel düzeyde etki göstererek gen transkripsiyonunu, iyonların hücre membranından aktif transportunu ve mitokondri aktivitesini düzenler. Bu sayede gastrointestinal motiliteyi, kalp atımını, kan akımını, solunum sayısını arttırır. Fetal dönemde beyin gelişimini sağlar. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını, seksüel fonksiyonları, vücut sıcaklığını düzenler. Tiroid bezi aynı zamanda salgıladığı kalsitonin ile de kalsiyum metabolizmasında önemli rol oynamaktadır [10].

2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun 2-3. haftalarında oluşmaya başlayan tiroid bezi; bir medial ve iki *lateral primordia*'dan köken alır. *Medial primordia*, folikül epitel hücrelerinin kaynağı olup dil tabanında izlenen *foramen cecum*'daki endodermal tabakadan gelişir. Bu endodermal tabaka divertikül şeklini alarak tiroglossal kanalı oluşturur ve kaudal yönde nihai konumuna doğru göç etmeye başlar. Tiroglossal kanal gestasyonun 6. haftasında hücrelerin proliferasyonu ile kapanır ve distal kısımları her iki lateral yöne doğru büyüyerek tiroidin sağ ve sol loblarını oluşturur. *Lateral primordia* ise 4. ve 5. faringeal poştan kaynaklanan ultimobrankial cisimcikten gelişir. Tiroid bezinin kalsitonin salgılamakla görevli olan parafoliküler C hücreleri buradan köken alır. Tiroid bezi gestasyonun 7. Haftasında göçünü tamamlayıp krikoid kıkırdağın altındaki normal lokalizasyonuna yerleşir [11, 12].

Histolojik olarak folikülogenez, gestasyonun 8. haftasında başlayıp 12. haftasında tamamlanır. Tiroid hormonu salınımı 10-12. haftada başlar. Tiroid bezinin parankimal gelişimi ise 14. haftada tamamlanır.

2.2. TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi sağ ve sol olmak üzere iki ayrı lobdan oluşmakta ve bu iki lob birbirine istmus ile bağlanmaktadır. Popülasyonun %40'ında ise istmustan süperiora doğru uzanan piramidal lob izlenebilmektedir [13].

Normal bir tiroid bezi erişkin bir insanda yaklaşık 15-20 gram ağırlığındadır. Sağ ve sol loblarının her biri ortalama 5x3x2 cm boyutlarındadır. Tiroid bezinin ağırlığı ve boyutları yaş cinsiyet, iyot alımı gibi faktörlerle değişebilmektedir [11].

Tiroid bezi 5. servikal vertebra ile 1. torakal vertebralar hizasında, larinksin krikoid kıkırdağının altında yerleşim göstermektedir. İstmus 2-4. trakeal halka hizasında horizontal olarak konumlanmıştır. Sağ ve sol lob ise istmustan tiroid kıkırdağa doğru oblik olarak yerleşim göstermektedir.

Tiroid bezinin dışında bulunan ince fibröz bağ dokusu tiroid parankiminin stromal komponentini oluşturup, parankime uzanımlar göstererek glandı lobüllere ayırır [14]. Bu fibröz dokunun üzerinde ise tiroidi saran derin servikal fasya bulunmaktadır.

Tiroid bezinin kanlanması sağlayan iki esas arter: *a. thyroidea superior* ve *a. thyroidea inferior*'dur. Bu arterler sırasıyla *a. karotis eksterna* ve *a. subklavia*'nın tiroservikal gövdesinden köken alır. Bazı bireylerde *a. thyroidea ima* adlı arter kanlanmaya katkı sağlar. Tiroid bezinde venöz drenajı sağlayan venler: *v. thyroidea superior*, *v. thyroidea media* ve *v. thyroidea inferior*'dur. *V. thyroidea superior* ve *V. thyroidea media*, *v. jugularis internaya*; *v. thyroidea inferior* ise *v. brachiocephalicaya* drene olur [15].

Tiroid bezinin lenfatik damarları ise *nodi lymphatici pretrachealis*, *nodi lymphatici paratrachealis*, *nodi lymphatici prelaryngealis*, *nodi lymphatici parasternalis* ve derin servikal lenf nodlarına drene olur [14].

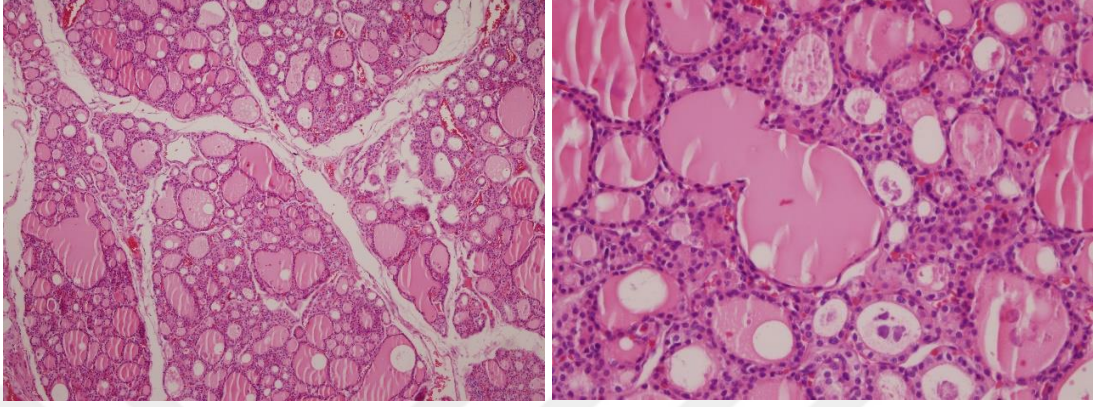
Otonom sinir sistemi, tiroid bezini hem parasempatik hem de sempatik sinir lifleri ile innerve eder. Tiroid bezinin sempatik sinirleri, *ganglion cervicale superius*, *medium* ve *inferius*un dallarıdır. Parasempatik uyarı ise *n. vagus*'un dalı olan *nervus laringeus rekkürens* tarafından sağlanır [14].

2.3. TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi dış yüzünde izlenen bağ dokusu, tiroid parankimine düzensiz uzantılar göstererek bu endokrin bezi farklı büyüklükteki lobüllere ayırır [16].

Lobüllerin her biri yaklaşık 200 µm çapında yuvarlak-oval şekilli lümeninde kolloid içeren folikül yapılarından oluşur [11]. Tiroid bezinin işlevsel temel birimi olan

bu foliküllerin lümeni tek sıralı, tiroid hormonlarını salgılayan ve tiroisit adı verilen epitel hücreleri ile döşelidir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Tiroid histolojisi

Normal tiroid dokusu her biri yaklaşık 20-40 folikülden oluşan, ince fibröz septalarla birbirinden ayrılan lobüllerden oluşmaktadır (solda). Küçük büyütmede ise küboidal tek sıralı folikül epitel hücrelerinden oluşan tiroid folikülleri izleniyor (sağda).

Tirositler sıklıkla kübik olmak üzere; yassı-basıklaşmış, alçak kolumnar ve kolumnar şekilli olabilirler. Bu şekil farklılığı hücrenin fonksiyonel durumuna göre değişiklik gösterir. Basıklaşmış tiroisitler aktif değildir ve bu tiroisitlerin oluşturduğu inaktif foliküllerde kolloid koyu eozinofilik olarak izlenir. Küboidal hücrelerin ana işlevleri kolloid salgılamak olup kübik epitelle döşeli aktif foliküllerde kolloid soluk boyanır. Nispeten daha az izlenen kolumnar hücreler ise kolloid rezorbsiyonundan sorumludur [11].

Yassı, kübik ve kolumnar şekilli tiroisitlerin tek bir folikülün farklı alanlarında aynı anda izlenebilmesi fonksiyonel polarizasyon olarak adlandırılır. Bu durumun en iyi örneği sıklıkla hiperplastik değişiklikler gösteren genişlemiş foliküllerin bir kutbunda papiller yapılar da oluşturabilen aktif tiroisit kümeleri izlendiği Sanderson'ın polsteridir [17].

Tirositler; tiroglobülin, TTF-1, PAX8, TPO, düşük molekül ağırlıklı keratinler, CK7 ve CK19 ile immün reaksiyon gösterirler. Bu antikorlar arasında en spesifik olanı tiroglobülinidir. Ayrıca EMA, Vimentin ve S100 ile de değişken pozitiflik gösterebilirler [11].

Tiroid foliküllerinde tiroositlerin yanı sıra C hücreleri olarak adlandırılan parafoliküler hücreler de mevcuttur. Parafoliküler hücreler hematoksilen ve eozin ile boyanmış kesitlerde zorlukla seçilebilirler. Tiroositlerden daha büyük ve soluk eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Bu hücreler, kan kalsiyum düzeyini azaltan kalsitonin hormonunun salgılanmasından sorumludurlar. İmmünohistokimyasal olarak Kalsitonin, Kromogranin A, Sinaptofizin ve Nöron Spesifik Enolaz ile pozitif ekspresyon gösterirler [11, 17].

2.4. TİROİD TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Primer tiroid tümörlerinin büyük bir kısmı epitelyal kökenli olup folikül epitel hücresi ve parafoliküler C hücrelerinde oluşur. Primer epitelyal tümörlerin ise yaklaşık %95 i folikül epitel hücrelerinden kaynaklanır.

Son yirmi yılda, moleküler biyoloji ve genetik biliminde kaydedilen büyük gelişmeler tiroid tümörlerinin doğasını ve davranışını tespit etmeyi daha olanaklı hale getirmiştir. DSÖ tarafından, 2022 yılında, morfolojik ve moleküler özellikleri dikkate alınarak tiroid tümörlerinin sınıflandırması güncellenmiştir [4].

Gelişimsel Anomaliler

1. Tiroglossal Duktus Kisti
2. Diğer Konjenital Tiroid Anomalileri

Foliküler Hücre Kaynaklı Neoplaziler

1. Benign Tümörler
 - A. Tiroidal Foliküler Nodüler Hastalık
 - B. Foliküler Adenom
 - C. Papiller Yapılanma Gösteren Foliküler Adenom
 - D. Tiroidin Onkositik Adenomu
2. Düşük Riskli Neoplaziler
 - A. Papiller Benzeri Nükleer Özellik Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP)
 - B. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri

C. Hiyalinize Trabeküler Tümör

3. Malign Neoplaziler

A. Foliküler Tiroid Karsinomu

B. İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu (İEFV-PTK)

C. Papiller Tiroid Karsinomu

D. Tiroidin Onkositik Karsinomu

E. Yüksek Dereceli Foliküler Kaynaklı Karsinomlar

İ. Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu

İi. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

F. Anaplastik Foliküler Hücre Kaynaklı Tiroid Karsinomu

C Hücrelerinden Kaynaklanan Tiroid Karsinomu

1. Medüller tiroid karsinomu

Medüller ve Foliküler Hücrelerden Kaynaklanan Mikst Karsinomlar

Tiroidin Tükrük Bezi Tipi Karsinomları

1. Tiroidin mukoepidermoid karsinomu

2. Tükrük bezi tipi sekretuar karsinom

Histogenezi Belirsiz Tiroid Tümörleri

1. Eozinofili gösteren sklerozan mukoepidermoid karsinom

2. Kribriform morular tiroid karsinomu

Tiroid İçi Timik Tümörler

1. Timoma ailesi

2. Timus benzeri elementlere sahip iğsi epitelyal tümör

3. Timik karsinom ailesi

Embriyonel Tiroid Neoplazisi

1. Tiroblastoma

2.4.1. Enkapsüle Foliküler Paternli Tiroid Tümörlerinin Sınıflandırmasının Tarihçesi

Tiroidin folikül epitel hücreli tümörleri; geçtiğimiz yüzyılın ortalarında sadece yapısal morfolojik özellikleri dikkate alınarak sınıflandırılmaktaydı. Foliküler patern gösteren tümörler foliküler adenom/karsinom, papiller patern oluşturan tümörler ise papiller karsinom olarak adlandırılmaktaydı.

1960 yılına gelindiğinde ise Lindsay ve arkadaşları; bazı tümörlerin, folikül yapısı oluşturmalarına rağmen PTK'ye özgü nükleer özellikler gösterdiğini vurgulayarak, sınıflandırmada bu durumun dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir [18]. Bu farkındalık sonrasında Chen ve Rosai de nükleer özelliklerin sınıflandırmada göz ardı edilemeyeceğini, tamamı infiltratif/invaziv patern gösteren 6 olgudan oluşan bir seri ile ifade etmişlerdir. Bu olgularda PTK'nin nükleer özelliklerini barındıran fakat foliküler gelişim gösteren tümörleri 'Foliküler varyant PTK' olarak adlandırmayı önermişlerdir [19].

Bu çalışmalardan sonra tiroid tümörleri sınıflamasının nükleer özelliklere göre yapılması gerektiği kabul edilmiştir. PTK sınıflandırmasında yapısal özelliklerin yerini nükleer özelliklere bırakmasıyla enkapsüle/iyi sınırlı, foliküler gelişim gösteren ve papiller nükleer özelliklere sahip lezyonlar da PTK başlığı altında sınıflandırılmaya başlanmıştır. Fakat bir süre sonra patologlar arasında papiller nükleer özellikler açısından şüpheli lezyonlarda ciddi bir uyumsuzluk olduğu farkedilmiştir. Bu uyumsuzluk foliküler adenom tanısı alması gereken bazı hastaların, enkapsüle folliküler varyant PTK tanısı almasına neden olmuştur. 2000'li yılların başında bu duruma bir çözüm önerisi sunulup; Enkapsüle/iyi sınırlı, foliküler gelişim gösteren ve papiller nükleer özellikler yönünden şüpheli lezyonlar 'Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör' olarak adlandırılmıştır [20]. Bu tanı iyi gelişmemiş ya da kısmi PTK nükleer özellikleri gösteren tümörlerin patologlar tarafından farkedilmesini sağlayıp, hastaların gereksiz yere karsinom tanısı almasını önlemiştir.

PTK'nın enkapsüle foliküler varyantı üzerine çalışmalar devam ederken, İEFV-PTK'nin ile invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant PTK arasında prognostik olarak belirgin bir fark olduğu anlaşılmış olup, invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant PTK'nin seyrinde nüks izlenmediği ve oldukça sakin seyirli olduğu tespit edilmiştir. Bu olgularda tamamlayıcı tiroidektomiye ve radyoaktif iyot tedavisine gerek olmadığı görülmüştür [21].

Moleküler çalışmaların hızla hayatımıza girmesi ile de invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant PTK'nin RAS mutasyonu göstererek daha ziyade foliküler adenom/karsinoma benzerlik gösterdiği, İEFV-PTK'nin ise sıklıkla BRAF mutasyonu göstererek PTK'ye benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir [22].

Tüm bu bilgiler ışığında 2016 yılında Nikiforov ve arkadaşları; enkapsüle foliküler varyant PTK nin aslında bir karsinom gibi davranmadığını ve bu tanıyı alan hastaların gereksiz tedavi aldığı farketmeleri üzerine enkapsüle foliküler varyant PTK'nin adlandırmasında değişikliğe gidilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada tiroid patolojisi ile ilgilenen 24 patoloğ tarafından incelenen invaziv olmayan enkapsüle foliküler varyant PTK tanısı alan 109 hastanın hiç birinde metastaz izlenmediği, invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK tanısı alan hastaların ise %5 inde uzak metastaz %2 sinde ölüm olduğunu göstermişlerdir. Bunun üzerine enkapsüle foliküler varyant PTK tanısı alan hastalara gereksiz yere karsinom tanısı verildiğini, bu tümörün papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazisi olarak adlandırmayı önermişlerdir [3].

Papiller nükleer özelliklerinin standardizasyonu sağlamak için bir skorlama önerilmiştir. Bu skorlamada nükleer özellikler üç grupta değerlendirilir [3].

1. Boyut ve şekil (irileşme, kalabalıklaşma, üst üste binme ve uzama): 1 puan
2. Nükleer membran düzensizlikleri (düzensiz sınırlar, oluk-çentik, katlantı, psödoinklüzyon): 1 puan
3. Kromatin özellikleri (buzlu cam görünümü, berraklaşma): 1 puan

Nikiforov ve arkadaşlarının önerdiği NIFTP tanımı kabul görerek DSÖ'nün 2017 yılında yenilenen Endokrin organ tümörlerinin sınıflandırılması kitabında 'Diğer enkapsüle folliküler paternli tiroid tümörleri' başlığı altında yerini almıştır [23].

Tiroid patolojisinde uzun yıllar tartışmalara konu olan enkapsüle foliküler patern gösteren tiroid neoplazilerinin morfolojik ve moleküler özellikleri günümüzde biraz olsun açıklığa kavuşmuştur. Son olarak 2022 mart ayında DSÖ tarafından tiroid neoplazilerinin özellikleri tablo 1.1'de özetlenmiştir [4].

Tablo 1.1. Enkapsüle Foliküler patern gösteren tiroid tümörlerinin morfolojik ve moleküler özellikleri

	FA	MPB-FT	MPB-İDT	NIFTP	İEFVPTK
Kategori	Benign	Düşük riskli	Düşük riskli	Düşük riskli	Malign riskli
PTK nükleer skoru	0-1	0-1	2-3	2-3	2-3
İnvazyon	Yok	Şüpheli	Şüpheli	Yok	Var
Yüksek dereceli morfoloji	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
RAS mutasyonu	≤%20	≤%20	≤%20	≤%60	≤%70
BRAF K601E, EIF1AX, EZH1, DICER1, PTEN, ya da TSHR mutasyonu	<% 10	<% 10	<% 10	<% 10	<% 10
PAX8::PPARG	<% 10	<% 10	Nadir	≤%30	≤%40
THADA füzyonu	<% 10	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	≤%30	<% 5
BRAF, RET, NTRK ya da ALK füzyonu	(-)	(-)	(-)	(-)	Nadir
BRAF V600E	Yok	Yok	Yok	Yok	Sık

FA: Foliküler adenom, MPB-FT: Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör, MPB-İDT: Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, NIFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özellik Gösteren Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi, İEFVPTK: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

2.4.2. Foliküler Adenom

Foliküler adenom makroskopik olarak kapsüllü veya iyi sınırlı, solid görünümündedir. Kesi yüzü kirli beyaz- gri renkte izlenebilmekle beraber kistik dejenerasyon alanları veya hemorajik alanlar içerebilir. Boyutu genellikle 1-3 cm arasında değişkenlik gösterir.

Foliküler adenom çevre tiroid dokusundan iyi sınırlarla ayrılan veya çoğu zaman ince bir kapsülle çevrili, kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon göstermeyen,

folikül yapıları yapan, PTK benzeri nükleus içermeyen (nükleer skor 0-1) folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan benign tiroid neoplazisidir. Mikrofoliküler, makrofoliküler, normofoliküler, solid ve trabeküler gibi çeşitli morfolojik paternlerde gelişim gösterebilmektedir [17]. Lezyonu oluşturan hücrelerde mitoz nadirdir ve bu hücreler; küçük yuvarlak nükleuslu, sıklıkla küboidal şekilli ve eozinofilik sitoplazmalıdır. Nodül içinde kondroid ve osseöz metaplazi alanları izlenebilir.

Foliküler adenomlar TTF-1, PAX8, tiroglobülin ve keratinler ile immünreaktif olup kalsitonin, kromogranin ve sinaptofizin ile reaksiyon göstermezler [24]. Ki67 proliferasyon indeksi %3'ten düşüktür [25].

Foliküler adenomlar günümüzde iyi tanınmış olmalarına rağmen, kendi içinde hem radyolojik hem histomorfolojik çeşitlilik gösteren benign tiroid tümörleridir. Foliküler adenomlar ile tiroidin hiperplastik nodüllerinin ayırıcı tanısı net olarak yapılamamakla birlikte kapsüllü tek bir nodülden monoklonalite izlenmesi foliküler adenom lehine değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalar klinik bir tanım olan multinodüler guatrda izlenen nodüllerin her zaman olmamakla beraber sıklıkla klonal olduğunu göstermiştir [26]. Foliküler adenomlardaki klonalite moleküler çalışmalarla gösterilebilir. En sık izlenen moleküler değişiklik RAS mutasyonudur. Buna ek olarak PAX8::PPARG füzyonu, THADA füzyonu, EIF1AX mutasyonu, TSHR mutasyonu ve EZH1 mutasyonu izlendiği bildirilmiştir [27].

WHO endokrin tümör sınıflandırmasının 5. baskısında foliküler adenom ve nodüler hiperplazi ayrımı yapılamadığı durumlar için önerilen yeni terminoloji 'tiroid foliküler nodüler hastalık'tır [4].

2.4.3. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümörler

Malignite potansiyeli belirsiz tümörler kapsüllü veya tiroid parankiminden iyi sınırlarla ayrılan, foliküler gelişim gösteren, PTK'nın nükleer özelliklerini gösteren veya göstermeyen tümörlerdir. Bu tümörlerde kapsülün tamamının örneklenmesine ve seri kesitlerle ayrıntılı inceleme yapılmasına rağmen kapsül invazyonu ve/veya anjiyoinvazyon şüphesi mevcuttur. Malignite potansiyeli belirsiz tümörler nükleer özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar. 1)PTK benzeri nükleer özelliklerden yoksun tümörler (nükleer skor 0-1), Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör; 2)Fokal PTK benzeri nükleer özellikler gösteren tümörler (nükleer skor 2-3) ise Malignite

potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör olarak adlandırılmaktadır [28, 29]. DSÖ'nün yeni sınıflamasında düşük malignite potansiyelli tümörler başlığı altında sınıflandırılmıştır [4].

Malignite potansiyeli belirsiz foliküler tümör; makroskopik olarak iyi sınırlı veya kapsüllü tek bir nodül şeklinde izlenir. Mikroskopide folikül yapıları oluşturan küçük-orta boyutlu yuvarlak şekilli koyu kromatinli hücreler izlenir. Kapsül invazyonu ve/veya anjiyoinvazyon şüphesi mevcuttur. Bu tümör foliküler adenom ile foliküler karsinom ayırıcı tanısının yapılamadığı durumları temsil etmektedir. Bu duruma paralel olarak immünohistokimyasal açıdan da foliküler adenom ve foliküler karsinoma benzer ekspresyonlar izlenir. Genetik profil incelendiğinde en sık RAS mutasyonu görülmüş olup bazı olgularda PAX8::PPARG mutasyonu izlenmiştir. BRAF mutasyonu saptanmamıştır [23].

Malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör; makroskopik olarak iyi sınırlı veya kapsüllü tek bir nodül şeklinde izlenir. Mikroskopide folikül yapan fokal veya veya kısmi PTK nükleer özelliklerini taşıyan hücreler izlenir. İmmünohistokimyasal olarak foliküler varyant PTK ile benzerlik gösterir; HBME-1, Gal-3 ve CK19 ile ekspresyon gösterebilir. Genetik olarak NRAS ve RET/PTC1 mutasyonları izlenebilir [23].

2.4.4. Papiller Benzeri Nükleer Özellik Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP)

NIFTP, çevre tiroid dokusundan iyi sınırlarla ayrılan veya kapsülle çevrili, kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon göstermeyen, PTK benzeri nükleer özellikler gösteren folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan düşük riskli tiroid neoplazisidir. NIFTP tanısı için nükleer özellikler fokal ya da yamalı izlenebilir.

Makroskopik olarak iyi sınırlı, kalın ve/veya ince kapsüllü, nodüler görünümündedir. Kesi yüzü beyaz krem renkli ya da kolloidden zengin ise tiroid parankimine benzer koyu kahverenkli izlenebilir. Sıklıkla 2-4 cm çapında izlenir fakat 1 cm küçük de olabilir.

NIFTP tanı kriterleri [3]:

1. Enkapsüle veya iyi sınırlı tümör

2. Foliküler büyüme paterni (Aşağıdaki özelliklerin de tümünü içerecek şekilde)
 - a. Papilla oranı <%1 olmalı
 - b. Psammom cismi olmamalı
 - c. Solid, trabeküler ya da insuler büyüme paterni içeren alanlar <%30 olmalı
3. PTK nükleer özellikleri (Nükleer skor 2-3) olmalı
4. Lenfatik invazyon, anjiyoinvazyon ya da kapsül invazyonu olmamalı
5. Tümör nekrozu olmamalı
6. Mitoz <3/10 BBA

İmmünohistokimyasal incelemede HBME-1, CK19 ve Gal-3 ile ekspresyon izlenebilir. NIFTP moleküler açıdan diğer folliküler büyüme paterni gösteren tümörler ile ortak özellikler göstermektedir. Olguların önemli bir kısmında RAS mutasyonları izlenmiştir. PPARG füzyonu ve BRAF K601E mutasyonu saptanabilir. Buna karşılık BRAF V600E mutasyonu ve RET füzyonları görülmez [23, 30].

2.4.5. Foliküler Karsinom

Foliküler karsinom folikül epitel hücrelerinden köken alan, PTK nükleer özelliklerini göstermeyen malign tiroid tümörüdür. Foliküler karsinomun üç farklı tipi vardır [17]:

- 1) Minimal İnvaziv Foliküler Karsinom
- 2) Enkapsüle Anjiyoinvaziv Foliküler Karsinom
- 3) Yaygın İnvaziv Foliküler Karsinom

Makroskobik olarak sıklıkla kalın kapsüllü, kirli beyaz renkli yuvarlak solid kitle olarak izlenir. Yaygın invaziv foliküler karsinomda çevre tiroide yayılım makroskobik incelemede bariz bir şekilde izlenir. Minimal invaziv ve enkapsüle anjiyoinvaziv foliküler karsinomu ise foliküler adenomdan makroskobik olarak ayırmak bazı olgularda zorlayıcı olabilir. Bu lezyonlarda malignite tanısı için anjiyoinvazyon ve/veya kapsül invazyonu gösterilmesi şart olduğundan, kapsül

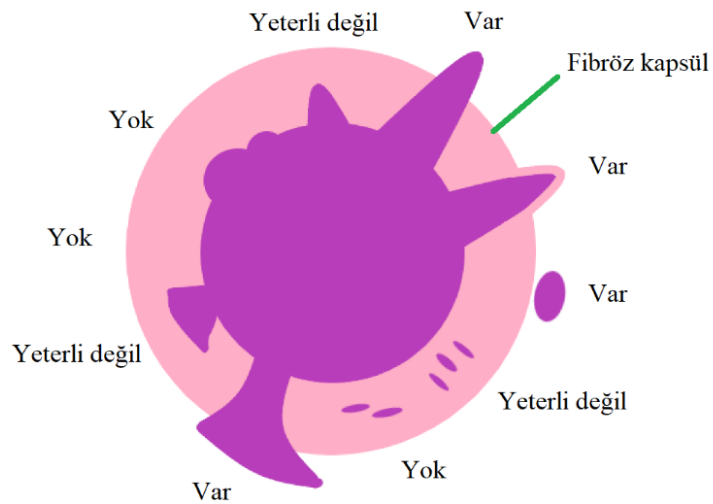
yapısının tamamı örneklenmeli ve şüpheli durumları ortadan kaldırmak için lezyon seri kesitlerle incelenmelidir. [31].

Mikroskopik incelemede sıklıkla kalın fibröz kapsül içerisinde foliküleri döşeyen, küçük yuvarlak nükleuslu, sıklıkla küboidal şekilli ve eozinofilik sitoplazmalı hücreler izlenir.

Tümörün kapsülü invaze ettiğini işaret eden morfolojik durumlar:

- Tümörün kapsülü tam kat aşması ve çevre tiroid dokusuna infiltre olması
- Tümörün kapsülü tam kat aşıp aştığı bölgeye ikincil bir psödokapsül yapısı (ince fibröz bağ doku) oluşturması,
- Kapsül dışında ana tümör ile aynı morfolojide tümör adaları izlenmesi
- Tümörün kapsülü iterek aşmasıdır (Şekil 1.2).

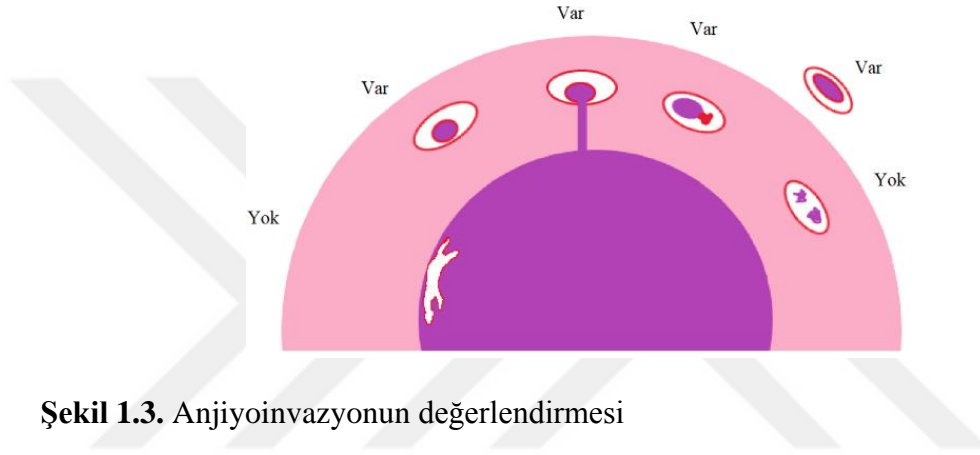
Tümör fibröz kapsülü iç kısımdan hafifçe itiyor fakat aşmıyorsa, kapsül içine keskin girişler yapmasına rağmen seri kesitlerle incelendiğinde kapsülü aşmıyorsa, kapsül içinde izlenen tümör adaları kapsüle paralel uzanıyorsa tümörün kapsül invazyonu yaptığı kabul edilmez (Şekil 1.2). Ayrıca kapsül invazyonundan şüphelenilen bir alanda hemosiderin yüklü makrofajlar ve lenfositlerin eşlik ettiğinin görülmesi kapsül invazyonunu değil önceki ince iğne aspirasyonu ile ilişkili reaksiyonu düşündürmelidir [32].



Şekil 1.2. Kapsül İnvazyonu Değerlendirmesi

Anjiyoinvazyon var diyebilmek için ise;

- Tümörün damar duvarına bitişik izlenmesi,
- Damar duvarına nüfuz etmesi,
- Trombüs meydana getirmesi,
- Organize bir trombüs ile içiçe geçmesi
- Tümör grubunun damar duvarına yapışmasını görmek gerekmektedir (Şekil 1.3) [32].



Şekil 1.3. Anjiyoinvazyonun değerlendirilmesi

Foliküler karsinomlar sıklıkla hematojen yayılım gösterirler ve en sık akciğer ve kemik metastazı yaparlar. Foliküler karsinomlarda lenf düğümü metastazı veya lenfatik damarlarda invazyon görülmesi olağan bir durum değildir. Böyle bir durumla karşılaşıldığında lezyonun foliküler varyant PTK'den ayırıcı tanısını yapmak için nükleer özelliklerin daha dikkatli incelenmesi gerekmektedir [31].

Foliküler karsinom ve foliküler adenom histomorfolojik özellikler açısından benzerlik gösterdiği gibi genetik açıdan da benzer mutasyonları barındırmaktadırlar. En sık izlenen somatik mutasyonlar; RAS mutasyonu ve PPARG yeniden düzenlenmesidir. Foliküler karsinomlarda TERT promotör mutasyonu izlenebilir ve bu mutasyon agresif klinik davranış ile birliktelik gösterir [27, 31].

2.4.6. Papiller Tiroid Karsinomu'nun Enkapsüle Subtipi

Papiller Tiroid Karsinomu'nun Enkapsüle Subtipi (PTK-ES) sıklıkla kalın fibröz kapsül ile çevrili, papiller konfigürasyon gösteren, üst üste binmiş, nükleer çentiklenme, kontur düzensizliği ve berraklaşma gösteren atipik epitelyal hücrelerden oluşur. Makroskobik incelemede çevreden iyi sınırlarla ayrılan kalın fibröz kapsüllü, kistik alanlar oluşturan yer yer frajil görünümlü beyaz-gri-krem renkli olabilen tümör izlenir. Sitolojik ve yapısal özellikleri geleneksel PTK ile aynıdır. Tümör kapsülü sağlam görülebildiği gibi fokal kapsül invazyonu da izlenebilir [17, 33].

Bu tümörün klinik davranışı oldukça iyidir. Lenf düğümü metastazı görülebilir fakat anjiyoinvazyon nadirdir. PTK-ES'yi papiller hiperplazi gösteren foliküler adenomdan ayırmak gerekir. PTK'nin nükleer özellikleri ayırıcı tanıda en önemli kriterdir [33].

2.5. TİROİD TÜMÖRLERİNDE YARDIMCI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Tiroid tümörlerini değerlendirirken karşılaşılan en önemli zorluklardan biri lezyonun nasıl bir seyir göstereceğini öngörmektir. Agresif davranması muhtemel tümörleri sakin seyirli tümörlerden ayırt etmek için morfolojik özelliklerin yanısıra HBME-1, Galektin, CK19 ve CD56 gibi bazı immünohistokimyasal belirteçler yol gösterici olabilmektedir [24, 34].

HBME-1 bir tür antimezotelyal monoklonal antikor olup mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarının üzerinde bulunan tam olarak tanımlanamamış bir yüzey antijenine bağlanır [35]. HBME-1'in epitopunun gizemini koruyor olmasının yanısıra HBME-1'in tiroidin papiller/foliküler karsinomlarında ve NIFTP de ekspresyon gösterdiği bilinmektedir. HBME-1, papiller farklılaşmada belirgin bir yol gösterici olmamasına rağmen, pozitifliği malign tümörleri benign tümörlerden ayırmada yardımcıdır [24, 36, 37].

CK19 düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratin olup normal tiroid dokusunda da ekspresyon gösterebilir. Foliküler neoplazilerde ise sıklıkla ekspresyon izlenmez ya da zayıf ekspresyon görülür. Zayıf fokal CK19 ekspresyonunun büyük oranda benign tiroid lezyonlarında izlenmesiyle birlikte, yapılan çalışmalarda yaygın ekspresyonun

sıklıkla papiller karsinomlar (foliküler gelişim paternine sahip olanlar da dahil olmak üzere) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24, 36, 38].

Galektin-3, hücre glikoproteinleri ve glikolipidler üzerindeki β -galaktositleri tanıyan ve bağlayan büyük bir protein ailesinin üyesidir [39]. Galektin-3 çekirdekte, sitoplazmada ve hücre dışı boşlukta bulunabilir. Apoptoz, hücre motilitesi ve T hücre büyümesinin düzenlenmesinde rol oynar ve ayrıca tiroid malignitelerinde ekspresyonu artar [40, 41].

CD56, normal olarak tiroid foliküler hücrelerinde eksprese edilen bir nöral hücre adezyon molekülüdür. CD56 ekspresyonunun PTK, foliküler karsinom ve anaplastik karsinom vakalarında azaldığı ve ekspresyon kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir [38, 42, 43].

2.6. CD44

İnsanda kromozom 11p13 üzerinde CD44 geni tarafından kodlanan CD44, bir kompleks hücre membranını adezyon glikoproteinidir [44, 45].

CD44 ekstrasellüler matrikste bulunan hiyaluronik asidin ana hücre yüzey reseptörüdür [44, 46]. CD44'ün hiyaluronik aside bağlanması hücre adezyonunu, göçünü ve proliferasyonunu artıran hücrel sinyallere neden olur [47].

CD44 aynı zamanda iyi bilinen bir kök hücre belirteçidir ve tümör invazyonu ve metastazı ile yakından ilişkilidir. Epitelden mezenkimal geçiş gösteren kanser hücreleri, kök hücre benzeri özellikler kazanır ve bu hücrelerde CD44 ekspresyonunda bir artış izlenir [48, 49].

PTK'de kanser kök hücre belirteçlerinin prognostik değerinin araştırılması için yapılan bir çalışmada, CD44 ekspresyonunun agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

2.7. MASPİN

İnsanda kromozom 18q21.3 – q23 üzerindeki maspin geni tarafından kodlanan Maspin, serpin ailesine ait bir serin proteaz inhibitörüdür ve bir tümör süpresör proteindir. İlk kez 1994 yılında normal meme dokusundaki epitelyal hücrelerinde

eksprese edilmesine rağmen, agresif klinik davranış gösteren meme karsinomlarında maspin ekspresyon kaybı izlendiği tespit edilmiştir [6].

Yapılan çalışmalar maspinin tümör hücresinin motilitesini, invazyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiğini göstermiştir [50, 51]. Ancak maspin farklı hücre tiplerinde farklı aktiviteler göstermektedir. Meme, prostat, timus, plasenta, uterus, böbrekler ve ince ve kalın bağırsakların normal epitelinde eksprese edilirken; pankreas, over ve tiroidin normal hücrelerinde ekspresyon olmadığı gösterilmiştir [6, 52-54].

Foliküler hücrelerden kaynaklanan tiroid neoplazilerinde maspin ekspresyonunu araştırmak için yapılan bir çalışmada normal tiroisitlerde, tiroidin normal stromal hücrelerinde ve foliküler adenomlarda maspin ekspresyonu izlenmemiştir. Buna karşın foliküler karsinomların % 12.5'i ve papiller karsinomların % 30.5'inde maspin ile immünreaksiyon izlenmiştir. Ayrıca, anaplastik karsinomların % 48,2'sinde yaygın maspin ekspresyonu izlenmiştir. Bu bulgular, diğer karsinomların aksine, maspin ekspresyonunun tiroid karsinomunun biyolojik saldırganlığıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [53].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021-07/1298 karar numaralı etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. OLGU SEÇİMİ

Çalışmamızda Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde son on yılda enkapsüle/iyi sınırlı foliküler paternli tiroid tümör tanısı alan 18 yaş üstündeki kadın ve erkek hastalara ait örnekler retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait parafin bloklar, H&E boyalı preparatlar ve CK19, HBME-1, Galektin-3, CD56, Ki67, BRAF antikoru ile boyanmış immünohistokimya preparatları arşivden çıkarıldı. Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşılamayan olgular ile tümör kapsülünün tamamının örneklenmediği olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Seçilen vakalar, 2022 yılında DSÖ tarafından belirlenen son sınıflandırmaya göre morfolojik olarak tekrar değerlendirildi. Bu sınıflamaya göre vakaların 14 tanesine foliküler adenom, 12 tanesine NIFTP, 2 tanesine yüksek mitotik aktivite gösteren enkapsüle tiroid neoplazisi, 2 tanesine malignite potansiyeli belirsiz tümör, 2 tanesine onkositik karsinom, 3 tanesine minimal invaziv foliküler karsinom ve 25 tanesine PTK-ES tanısı kondu.

Histomorfolojik olarak kapsül kalınlığı, anjiyoinvazyon, kapsül invazyon, hakim gelişim paterni ve lezyonu oluşturan hücrelerin nükleer skoru değerlendirilmiştir. Histomorfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeye ek olarak tüm olguların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), tümör boyutu kaydedildi.

3.3. HISTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen

Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyalı cam preparatlar iki patolog tarafından ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Japan) değerlendirildi.

Değerlendirme sürecinde ilk olarak tümörlerin iyi sınırlı mı yoksa kapsüllü mü olduğu belirlendi. Kapsüllü tümörlerin kapsül kalınlığı ölçülüp bu tümörler kapsül kalınlığı $<0,5$ mm ve $\geq 0,5$ mm olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Anjiyoinvazyon ve kapsül invazyonu değerlendirmesi bölüm 2.4.5'te açıklandığı gibi 3 farklı kategoride sınıflandırıldı: invazyon yok, invazyon şüphesi var, invazyon var (bkz. Şekil 1.2 ve şekil 1.3).

Papiller nükleer özelliklerin değerlendirilmesinde için 8 farklı kriter incelendi. Bu kriterler; nükleer irileşme, kalabalıklaşma/üstüste binme, uzama/elongasyon, düzensiz nükleer sınır, oluk/çentik, buzlu cam görünümü, periferik nükleol, psödoinklüzyondur. Psödoinklüzyon dışındaki tüm kriterler; yok, fokal, yaygın olmak üzere 3 derecede değerlendirildi. Psödoinklüzyon ise var ve yok olarak iki farklı grupta incelendi.

Proliferasyonu temsil eden değişkenler mitoz ve Ki67 yüzdesi olarak belirlendi. Mitoz tüm vakalarda 2 mm^2 'lik alanda değerlendirildi. Mitoz içeren vakalar; 1-2 mitoz, 3-4 ve 4 ten fazla mitoz olmak üzere üçe ayrıldı. Ki67 değerlendirmesi 500 hücre sayılarak yapıldı. Ki67 yüzdesi ise $<5\%$, $5\%-10\%$ ve $>10\%$ olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Tümörün gelişim paterni değerlendirilirken 50% den fazla bulunan patern hakim patern olarak kabul edildi. Buna ek olarak tümörlerde papiller yapı ve solid/trabeküler patern bulunup bulunmadığı, onkositik özellik gösteren tümörler ve tall cell subtipe içeren olgular da not edildi.

Tüm vakalarda çevre tiroid dokusunda lenfositik tiroid bulunup bulunmadığı da not edildi.

3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMA

Çalışmaya alınan vakaların tamamına Maspin ve CD44 immünohistokimya çalışmaları uygulandı. NIFTP tanısı alan hastalara ise ek olarak BRAF V600E immünohistokimya boyaması da yapıldı. Çalışma için seçilen bloklardan immünohistokimya çalışması için -tümör kapsülünü içerecek şekilde- 3-4 mikron

kalınlığında kesitler elde edilerek pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitlerin alındığı lamlar 40°C'lik etüvde 12 saat boyunca bekletildi.

İmmünohistokimyasal çalışmaların standardizasyonu için kontrol blokları belirlendi. CD44 için; normal T lenfositlerinde ekspresyon izlendiğinden lenf düğümüne ait doku örneğinden kontrol bloğu oluşturuldu. Normal insan kolon mukozal hücrelerinde Maspın ile nükleer ve sitoplazmik ekspresyon izlendiğinden kolon mukozasını içeren blok kontrol bloğu olarak belirlendi. Kontrol blokları kullanılarak antikolar için dilüsyon oranları ayarlandı.

Maspın(1/150 dilüsyon) ve kullanıma hazır CD44 ile Ventana Benchmark XT IHC/ISH otomatik boyama cihazında Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak çalışmalar tamamlandı.

Antikor uygulama protokolü:

- 1) Deparafinizasyon
- 2) ULTRA Conditoner ile 20 dakika inkübasyon
- 3) Primer antikor (Maspın antibody ve CD44) ile 40 dakika inkübasyon
- 4) Zemin boyaması için H&E ile 12 dakika ve "Bluing Reagent" ile 4 dakika inkübasyon şeklindedir.

Çalışmamızda hazırlanan immünohistokimyasal belirteçler ile boyanan preparatlar değerlendirildi. Maspın antikorunun değerlendirilmesinde nükleer ve sitoplazmik boyanma, CD44 antikorunun değerlendirilmesinde membranöz boyanma esas alındı.

3.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmaya alınan tüm vakalara daha önce uygulanan HBME-1, CK19, Galektin 3, CD56 ve Ki67 immünohistokimya çalışmaları tekrar değerlendirilip derecelendirildi.

HBME-1 antikorunun değerlendirilmesinde membranöz boyanma esas alındı (Tablo 2.1, Şekil 2.1).

Tablo 2.1. HBME-1 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri

Negatif (0)	Tümör hücrelerinde membranöz ekspresyon yok
Zayıf (1)	Tümör hücrelerinin %75 inden azında fokal soluk membranöz ekspresyon var
Güçlü (2)	Tümör hücrelerinin %75 inden fazlasında yaygın kuvvetli membranöz ekspresyon var



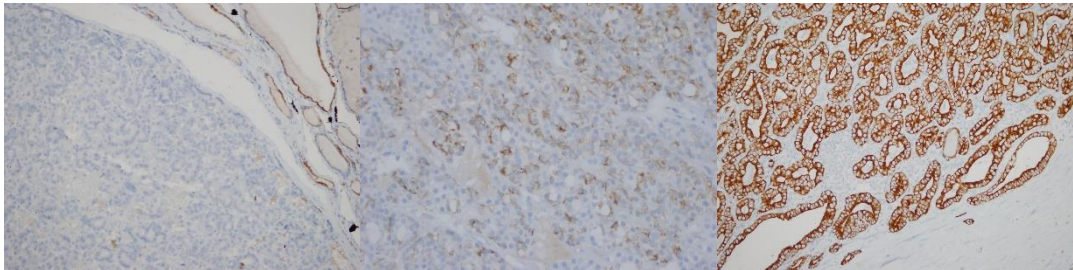
Şekil 2.1. HBME1 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir

Soldan sağa sırasıyla: negatif (0), zayıf ekspresyon (1), güçlü ekspresyon (2).

CK19 antikorunun değerlendirilmesinde sitoplazmik/membranöz boyanma esas alındı (Tablo 2.2, Şekil 2.2).

Tablo 2.2. CK19 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri

Negatif (0)	Tümör hücrelerinde sitoplazmik/membranöz ekspresyon yok
Zayıf (1)	Tümör hücrelerinin %75 inden azında fokal soluk sitoplazmik/membranöz ekspresyon var
Güçlü (2)	Tümör hücrelerinin %75 inden fazlasında yaygın kuvvetli sitoplazmik/membranöz ekspresyon var



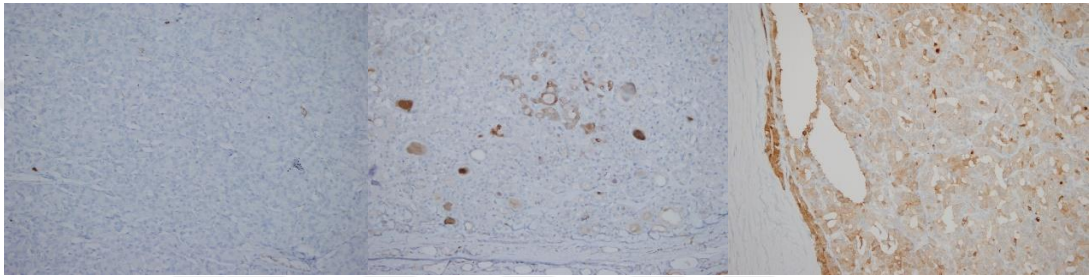
Şekil 2.2. CK19 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir

Soldan sağa sırasıyla: negatif (0), zayıf ekspresyon (1), güçlü ekspresyon (2).

Galektin-3 antikorunun değerlendirilmesinde sitoplazmik/nükleer boyanma esas alındı (Tablo 2.3, Şekil 2.3).

Tablo 2.3. Galektin-3 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri

Negatif (0)	Tümör hücrelerinde sitoplazmik/nükleer ekspresyon yok
Zayıf (1)	Tümör hücrelerinin %75 inden azında fokal soluk sitoplazmik/nükleer ekspresyon var
Güçlü (2)	Tümör hücrelerinin %75 inden fazlasında yaygın kuvvetli sitoplazmik/nükleer ekspresyon var



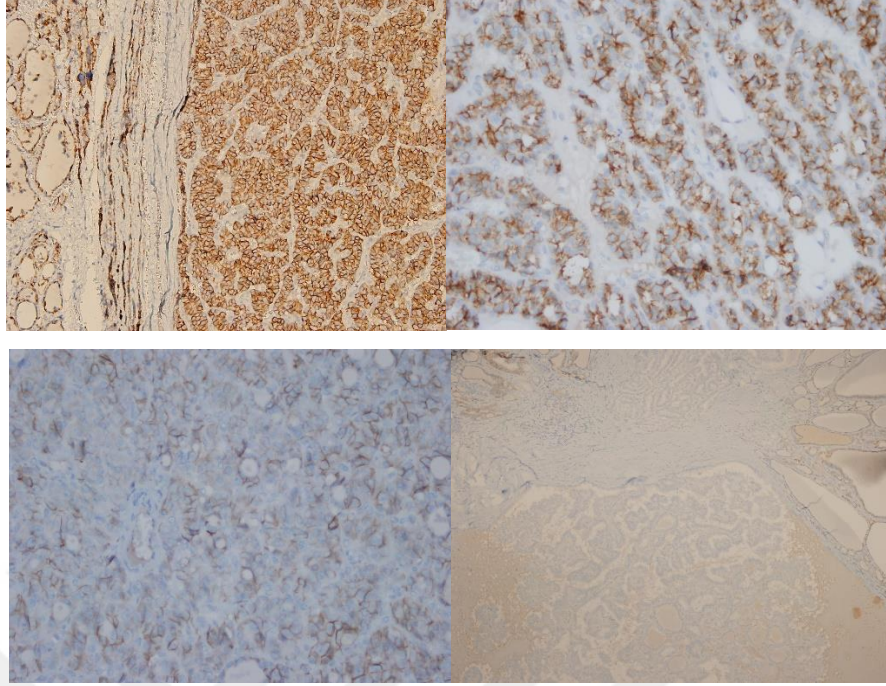
Şekil 2.3. Galektin-3 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir

Soldan sağa sırasıyla: negatif (0), zayıf ekspresyon (1), güçlü ekspresyon (2).

CD56 antikorunun değerlendirilmesinde membranöz boyanma esas alındı. (Tablo 2.4, Şekil 2.4).

Tablo 2.4. CD56 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri

Kayıp yok (0)	Tümör hücrelerinin tamamında ekspresyon var
Kısmi kayıp (1)	Tümör hücrelerinin %25 inden azında ekspresyon kaybı var
Yaygın kayıp (2)	Tümör hücrelerinin %25-75 inde ekspresyon kaybı var
Tam kayıp (3)	Tümör hücrelerinin %75 inden fazlasında ekspresyon kaybı var



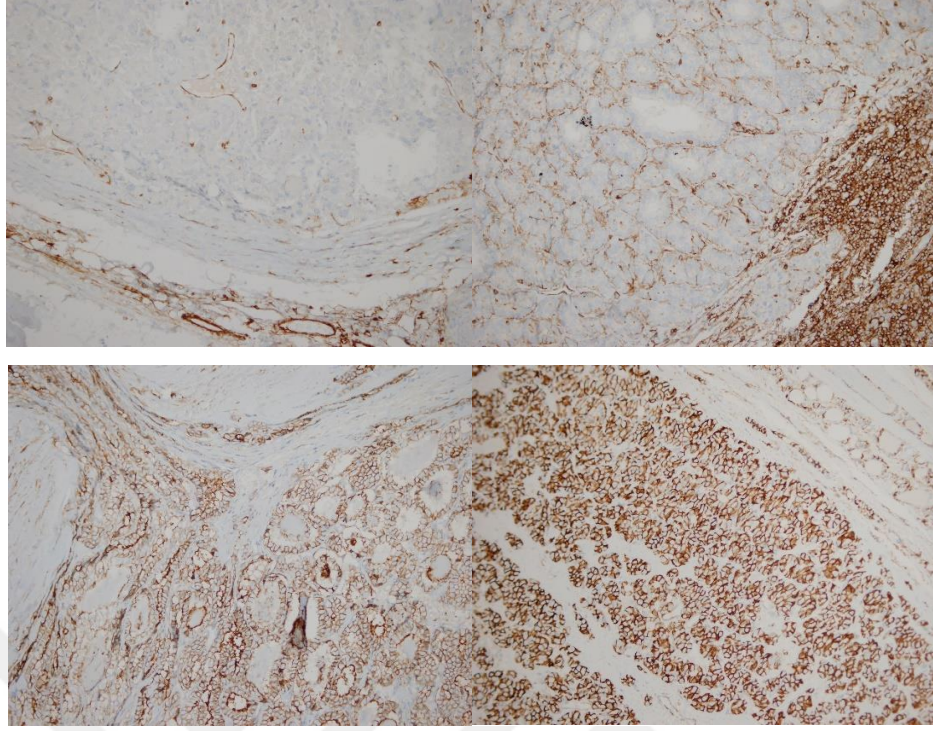
Şekil 2.4. CD56 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir

Kayıp yok=skor 0 (Sol üst), kısmi kayıp=skor 1 (Sağ üst), yaygın kayıp=skor 2 (Sol alt), tam kayıp=skor3 (sağ alt).

CD44 antikorunun değerlendirilmesinde membranöz boyanma esas alındı (Tablo 2.5, Şekil 2.5).

Tablo 2.5. CD44 Ekspresyonunun Skorlanma Kriterleri

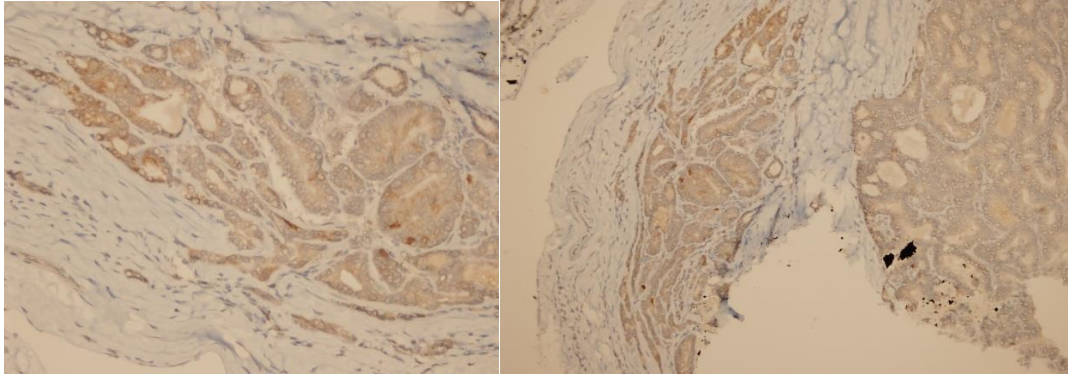
Negatif (0)	Tümör hücrelerinde ekspresyon yok
Zayıf-az pozitif (1)	Tümör hücrelerinin %25 inden azında inkomplet membranöz ekspresyon var
Orta pozitif (2)	Tümör hücrelerinin %25-75 inde inkomplet-komplet ekspresyon var
Güçlü-yaygın pozitif (3)	Tümör hücrelerinin %75 inden fazlasında komplet ekspresyon var



Şekil 2.5. CD44 değerlendirmesinde skorlama örnekleri görülmektedir

Negatif=skor 0 (Sol üst), zayıf-az pozitif=skor 1 (Sağ üst), orta pozitif=skor 2 (Sol alt), güçlü yaygın pozitif=skor3 (sağ alt).

Maspin antikorunun değerlendirilmesinde nükleer ve sitoplazmik boyanma esas alındı (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Maspin antikoruna ile nükleer ve sitoplazmik boyanma görülmektedir

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanıldı. Bağımlı nitel değişkene etki eden risk faktörlerine ise Tek ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada tümörler histomorfolojik tiplerine göre 5 gruba ayrıldı.

Grup 1: Adenom adı altında foliküler adenom ve onkositik adenom tanısı alan tümörleri içermektedir.

Grup 2: NIFTP tanısı alan tümörleri içermektedir.

Grup 3: İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörler adı altında Minimal İnvaziv Foliküler Karsinom, Malignite Potansiyeli Belirsiz İyi Diferansiye Tümör, Onkositik karsinom, Yüksek proliferatif aktivite gösteren neoplazi tanısı alan tümörleri içermektedir.

Grup 4: İnvaziv Enkapsüle Foliküler/Solid Trabeküler Varyant PTK tanısı alan tümörleri içermektedir.

Grup 5: İnvaziv Enkapsüle PTK adı altında İnvaziv Enkapsüle Klasik Subtip PTK ve İnvaziv Enkapsüle Tall cell PTK tanısı alan tümörleri içermektedir.

Ek grup: Bu grup İnvazyon Göstermeyen Klasik Subtip Enkapsüle PTK tanısı alan tümörleri içermektedir ve bazı karşılaştırmalarda grup 2 ye eklenmiştir. Ek grup grup 2 ye eklendiğinde yeni oluşturulan grup İnvazyon Göstermeyen Papiller Nükleer Özellik Taşıyan Tümörler adı altında isimlendirildi ve bundan sonraki metin içerisinde ve tablolarda Grup2* şeklinde gösterilecektir.

Tümörlerin 14'ü (%23,0) grup 1'de, 12'si (%19,6) grup 2'de, 9'u (%14,8) grup 3'te, 12'si (%19,6) grup 4'te, 9'u (%14,8) grup 5'te ve 5'i (%8,2) ise ek grup'ta yer almaktaydı (Tablo 3.1).

Gruplar invaziv olan/olmayan diye ayrıldığında ise 33'ü (%54,1) invaziv olmayan, 28'i (%45,9) ise invaziv olan grupta yer almaktaydı. Çalışmada hastalara ait yaş ortalaması 46,18±11,09 iken hastaların 51'i (%83,6) kadın ve 10'u (%16,4) erkekti (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Demografik verilere ait tanımlayıcılar

Değişkenler		
Tanı, n(%)	Grup 1	14 (23,0)
	Grup 2	12 (19,6)
	Grup 3	9 (14,8)
	Grup 4	12 (19,6)
	Grup 5	9 (14,8)
	Ek Grup	5 (8,2)
İnvaziv Olan/Olmayan	İnvaziv Olmayanlar	33 (54,1)
	İnvaziv Olanlar	28 (45,9)
Yaş	Ort.±SS	46,18±11,09
	Ortanca (Min.-Maks.)	45,00 (27,00-76,00)
Cinsiyet, n(%)	Kadın	51 (83,6)
	Erkek	10 (16,4)

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.:Maksimum

Tablo 3.2’de nükleer özellikleri gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar yer almaktadır. Nükleer irileşme görülmeyen tümör sayısı 16 (%26,2) iken fokal nükleer irileşme görülen 17 (%27,9), yaygın nükleer irileşme görülen 28 (%45,9) tümör mevcuttur. Kalabalıklaşma/üstüste binme görülmeyen tümör sayısı 23 (%37,7) iken fokal kalabalıklaşma/üstüste binme görülen 28 (%45,9), yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görülen 10 (%16,4) tümör mevcuttur. Uzama/elongasyon görülmeyen tümör sayısı 25 (%41,0) iken fokal uzama/elongasyon görülen 24 (%39,3), yaygın uzama/elongasyon görülen 12 (%19,7) tümör mevcuttur. Oluk/çentik görülmeyen tümör sayısı 36 (%59,0) iken fokal oluk/çentik görülen 15 (%24,6), yaygın oluk/çentik görülen 10 (%16,4) tümör mevcuttur. Buzlu cam görünümü izlenmeyen tümör sayısı 27 (%44,2) iken fokal buzlu cam görünümü izlenen 20 (%32,8), yaygın buzlu cam görünümü izlenen 14 (%23,0) tümör mevcuttur. Periferik nükleol izlenmeyen tümör sayısı 21 (%34,4) iken fokal periferik nükleol izlenen 31 (%50,8), yaygın periferik nükleol izlenen 9 (%14,8) tümör mevcuttur. Psödoinklüzyon ise tümörlerin %18,0’inde görülmektedir.

Tablo 3.2. Nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait tanımlayıcılar

Değişkenler		
Nükleer İrileşme, n(%)	Yok	16 (26,2)
	Fokal	17 (27,9)
	Yaygın	28 (45,9)
Kalabalıklaşma/Üstüste Binme, n(%)	Yok	23 (37,7)
	Fokal	28 (45,9)
	Yaygın	10 (16,4)
Uzama/Elongasyon, n(%)	Yok	25 (41,0)
	Fokal	24 (39,3)
	Yaygın	12 (19,7)
Düzensiz Nükleer Sınır, n(%)	Yok	24 (39,3)
	Fokal	19 (31,1)
	Yaygın	18 (29,6)
Oluk/Çentik, n(%)	Yok	36 (59,0)
	Fokal	15 (24,6)
	Yaygın	10 (16,4)
Buzlu Cam Görünümü, n(%)	Yok	27 (44,2)
	Fokal	20 (32,8)
	Yaygın	14 (23,0)
Periferik Nükleol, n(%)	Yok	21 (34,4)
	Fokal	31 (50,8)
	Yaygın	9 (14,8)
Psödoinklüzyon, n(%)	Yok	50 (82,0)
	Var	11 (18,0)

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.:Maksimum

Tablo 3.3'te immünohistokimyasal değişkenlere ait tanımlayıcılar yer almaktadır. CK19 değeri 0 olan hasta sayısı 17 (%27,9) iken 1 olan hasta sayısı 26 (%42,6) ve 2 olan hasta sayısı 18 (%29,5) olarak bulunmuştur. HBME-1 değeri hastaların %34,4'ünde 0 iken %19,7'sinde 1 ve %45,9'unda ise 2'dir. Galektin-3 değeri 0 olan hasta sayısı 34 (%55,7) iken 1 olan hasta sayısı 21 (%34,5) ve 2 olan hasta sayısı 6 (%9,8) olarak bulunmuştur. CD56 değeri hastaların %14,8'inde 0 iken %11,5'inde 1, %31,1'inde 2 ve %42,6'sında ise 3'tür. CD44 değeri hastaların %13,1'inde 0 iken %27,9'unda 1, %31,1'inde 2 ve %27,9'unda ise 3'tür. Maspin

değeri 0 olan hasta sayısı 59 (%96,8) iken sadece hastaların 2'sinde (%3,2) fokal nükleer/sitoplazmik boyanma görülmüştür. Maspin ile ekspresyon gösteren her iki tümör invaziv PTK-ES'dir. Bu tümörlerin biri %50'nin üstünde diğeri %10 oranında tall cell komponent içermektedir.

Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal değişkenlere ait tanımlayıcılar

Değişkenler		
CK19, n(%)	0	17 (27,9)
	1	26 (42,6)
	2	18 (29,5)
HBME-1, n(%)	0	21 (34,4)
	1	12 (19,7)
	2	28 (45,9)
Galektin-3, n(%)	0	34 (55,7)
	1	21 (34,5)
	2	6 (9,8)
CD56, n(%)	0	9 (14,8)
	1	7 (11,5)
	2	19 (31,1)
	3	26 (42,6)
Maspin, n(%)	0	59 (96,8)
	Nükleer/Sitoplazmik boyanma	2 (3,2)
CD44, n(%)	0	8 (13,1)
	1	17 (27,9)
	2	19 (31,1)
	3	17 (27,9)

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.:Maksimum

Tablo 3.4'te proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar yer almaktadır. Hastaların %8,2'sinde anjiyoinvazyon mevcut iken, %37,7'sinde kapsül invazyonu mevcuttur ve 2 (%3,3) hastada ise kapsül invazyon şüphesi vardır. Mitoz görülmeyen hasta sayısı 42 (%68,9) iken 1-2 adet mitoz görülen 12 (%19,7), 3-4 adet mitoz görülen 4 (%6,6), 4 adetten fazla mitoz görülen ise 3 (%4,9) hasta mevcuttur. Hastaların %85,2'sinin Ki67 değeri %5'den küçükken, %6,6'sının %5-10 aralığında ve %8,2'sinin ise %10'dan fazladır.

Tablo 3.4. Proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar

Değişkenler		
Anjiyoinvazyon, n(%)	Yok	56 (91,8)
	Var	5 (8,2)
Kapsül İnvazyonu, n(%)	Yok	36 (59,0)
	Var	23 (37,7)
	Şüpheli	2 (3,3)
Mitoz, n(%)	Yok	42 (68,9)
	1-2 adet	12 (19,7)
	3-4 adet	4 (6,6)
	4 adetten fazla	3 (4,9)
Ki67, n(%)	<%5	52 (85,2)
	%5-10	4 (6,6)
	>%10	5 (8,2)

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.:Maksimum

Tablo 3.5'te tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar yer almaktadır. Tümör çapı ortalaması $1,94\pm 1,24$ cm iken, iyi sınırlı olan tümör sayısı 10 (%16,4), kapsül kalınlığı 0,5 mm'den ince olan tümör sayısı 39 (%63,9) ve 0,5 m'den kalın olan 12 (%19,7) tümör mevcuttur. Tümörlerin %42,6'sında hakim patern mikrofoliküler iken, %32,8'inde bu patern makrofoliküler, %8,2'sinde papiller ve %16,4'ünde solid trabeküler olarak bulunmuştur. Tümörlerin %27,9'unda papiller yapı gözlenirken, tümörlerin %24,6'sında solid trabeküler patern görülmektedir. Çevre tiroid dokusu normal olan 41 (%67,2), lenfosittik tiroidit olan ise 20 (%32,8) tümör bulunmaktadır.

Tablo 3.5. Tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait tanımlayıcılar

Değişkenler		
Tümör Boyutu (cm)	Ort.±SS	1,94±1,24
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,70 (0,25-7,00)
Kapsül Kalınlığı, n(%)	İyi Sınırlı	10 (16,4)
	0,5 mm'den ince	39 (63,9)
	0,5 mm'den kalın	12 (19,7)
Hakim Patern, n(%)	Mikrofoliküler	26 (42,6)
	Makrofoliküler	20 (32,8)
	Papiller	5 (8,2)
	Solid Trabeküler	10 (16,4)
Papiller Yapı, n(%)	Yok	44 (72,1)
	Var	17 (27,9)
Solid Trabeküler Patern, n(%)	Yok	46 (75,4)
	Var	15 (24,6)
Çevre Tiroid Dokusu, n(%)	Normal	41 (67,2)
	Lenfositik Tiroidit	20 (32,8)

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.:Maksimum

Tablo 3.6'da invaziv olmayan/olan tümörler için demografik değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, yaş ve cinsiyet için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,750 ve p=0,319).

Tablo 3.6. İnvaziv Olmayan/Olan Tümörler için Demografik Değişkenlere ait Karşılaştırmalar

Değişkenler		Tümörler		p değeri
		İnvaziv Olmayan	İnvaziv Olan	
Yaş	Ort.±SS	45,76±10,89	46,68±11,51	0,750 ^a
	Ortanca (Min.-Maks.)	45,00 (27,00-64,00)	46,00 (29,00-76,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	26 (78,8)	25 (89,3)	0,319 ^b
	Erkek	7 (21,2)	3 (10,7)	

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Student-t testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 3.7’de invaziv olmayan/olan tümörler için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, oluk/çentik hariç tüm değişkenler için anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İnvaziv olmayan tümörlerin %36,4’ünde nükleer irileşme yokken, %39,4’ünde fokal, %24,2’sinde ise yaygın nükleer irileşme görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %14,3’ünde nükleer irileşme yokken, %14,3’ünde fokal, %71,4’ünde ise yaygın nükleer irileşme görüldü ($p=0,001$). İnvaziv olmayan tümörlerin %54,5’inde kalabalıklaşma/üstüste binme yokken, %39,4’ünde fokal, %6,1’inde ise yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %17,9’unda kalabalıklaşma/üstüste binme yokken, %53,6’sında fokal, %28,6’sında ise yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü ($p=0,005$). İnvaziv olmayan tümörlerin %54,5’inde uzama/elongasyon yokken, %36,4’ünde fokal, %9,1’inde ise yaygın uzama/elongasyon görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %25,0’inde uzama/elongasyon yokken, %42,9’unda fokal, %32,1’inde ise yaygın uzama/elongasyon görüldü ($p=0,024$). İnvaziv olmayan tümörlerin %48,5’inde düzensiz nükleer sınır yokken, %36,4’ünde fokal, %15,1’inde ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %28,6’sında düzensiz nükleer sınır yokken, %25,0’inde fokal, %46,4’ünde ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü ($p=0,028$). İnvaziv olmayan tümörlerin %57,6’sında buzlu cam görünümü yokken, %36,3’ünde fokal, %6,1’inde ise yaygın buzlu cam görünümü görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %28,6’sında buzlu cam görünümü yokken, %28,6’sında fokal, %42,8’inde ise yaygın buzlu cam görünümü görüldü ($p=0,002$). İnvaziv olmayan tümörlerin %48,5’inde periferel nükleol yokken, %42,4’ünde fokal, %9,1’inde ise yaygın periferel nükleol görüldü. İnvaziv tümörlerin ise %17,9’unda periferel nükleol yokken, %60,7’sinde fokal, %21,4’ünde ise yaygın periferel nükleol görüldü ($p=0,030$). İnvaziv olmayan tümörlerin %9,1’inde psödoinklüzyon görülürken bu oran invaziv olan tümörlerde %28,6’dır ($p=0,049$) (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. İnvaziv olmayan/olan tümörler için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Tümörler		p değeri
		İnvaziv Olmayan	İnvaziv Olan	
Nükleer İrileşme, n(%)	Yok	12 (36,4)	4 (14,3)	0,001^a
	Fokal	13 (39,4)	4 (14,3)	
	Yaygın	8 (24,2)	20 (71,4)	
Kalabalıklaşma/ Üstüste Binme, n(%)	Yok	18 (54,5)	5 (17,9)	0,005^a
	Fokal	13 (39,4)	15 (53,6)	
	Yaygın	2 (6,1)	8 (28,6)	
Uzama/Elongasyon, n(%)	Yok	18 (54,5)	7 (25,0)	0,024^a
	Fokal	12 (36,4)	12 (42,9)	
	Yaygın	3 (9,1)	9 (32,1)	
Düzensiz Nükleer Sınır, n(%)	Yok	16 (48,5)	8 (28,6)	0,028^a
	Fokal	12 (36,4)	7 (25,0)	
	Yaygın	5 (15,1)	13 (46,4)	
Oluk/Çentik, n(%)	Yok	23 (69,7)	13 (46,4)	0,131 ^a
	Fokal	7 (21,2)	8 (28,6)	
	Yaygın	3 (9,1)	7 (25,0)	
Buzlu Cam Görünümü, n(%)	Yok	19 (57,6)	8 (28,6)	0,002^a
	Fokal	12 (36,3)	8 (28,6)	
	Yaygın	2 (6,1)	12 (42,8)	
Periferik Nükleol, n(%)	Yok	16 (48,5)	5 (17,9)	0,030^b
	Fokal	14 (42,4)	17 (60,7)	
	Yaygın	3 (9,1)	6 (21,4)	
Psödoinklüzyon, n(%)	Yok	30 (90,9)	20 (71,4)	0,049^a
	Var	3 (9,1)	8 (28,6)	

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 3.8’de invaziv olmayan/olan tümörler için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, Galaktin-3 hariç tüm değişkenler için anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). İnvaziv olmayan tümörlerin %39,4’ünün CK19 değeri 0 iken, %45,4’ünün CK19 değeri 1 ve %15,2’sinin ise 2 olarak bulundu. İnvaziv tümörlerin ise %14,3’ünün CK19 değeri 0 iken, %39,3’ünün CK19 değeri 1 ve %46,4’ünün ise 2 olarak bulundu ($p = 0,014$). İnvaziv olmayan tümörlerin %48,5’inin

HBME-1 değeri 0 iken, %18,2'sinin HBME-1 değeri 1 ve %33,3'ünün ise 2 olarak bulundu. İnvaziv tümörlerin ise %17,9'unun HBME-1 değeri 0 iken, %21,4'ünün HBME-1 değeri 1 ve %60,7'sinin ise 2 olarak bulundu (p=0,035). İnvaziv olmayan tümörlerin %24,2'sinin CD56 değeri 0 iken, %14,2'sinin CD56 değeri 1, %39,4'ünün 2 ve %21,2'sinin ise 3 olarak bulundu. İnvaziv tümörlerin ise %3,6'sının CD56 değeri 0 iken, %7,1'inin CD56 değeri 1, %21,4'ünün 2 ve %67,9'unun ise 3 olarak bulundu (p=0,002). İnvaziv olmayan tümörlerin %21,2'sinin CD44 değeri 0 iken, %36,4'ünün CD44 değeri 1, %24,2'sinin 2 ve %14,2'sinin ise 3 olarak bulundu. İnvaziv tümörlerin ise %3,6'sının CD44 değeri 0 iken, %17,8'inin CD44 değeri 1, %39,3'ünün 2 ve %39,3'ünün ise 3 olarak bulundu (p=0,003).

Tablo 3.8. İnvaziv olmayan/olan tümörler için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Tümörler		p değeri
		İnvaziv Olmayan	İnvaziv Olan	
CK19, n(%)	0	13 (39,4)	4 (14,3)	0,014^a
	1	15 (45,4)	11 (39,3)	
	2	5 (15,2)	13 (46,4)	
HBME-1, n(%)	0	16 (48,5)	5 (17,9)	0,035^a
	1	6 (18,2)	6 (21,4)	
	2	11 (33,3)	17 (60,7)	
Galektin-3, n(%)	0	22 (66,7)	12 (42,9)	0,086 ^b
	1	10 (30,3)	11 (39,3)	
	2	1 (3,0)	5 (17,8)	
CD56, n(%)	0	8 (24,2)	1 (3,6)	0,002^b
	1	5 (15,2)	2 (7,1)	
	2	13 (39,4)	6 (21,4)	
	3	7 (21,2)	19 (67,9)	
CD44, n(%)	0	7 (21,2)	1 (3,6)	0,032^b
	1	12 (36,4)	5 (17,8)	
	2	8 (24,2)	11 (39,3)	
	3	6 (18,2)	11 (39,3)	

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 3.9’de invaziv olmayan/olan tümörler için proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, mitoz ve Ki67 bakımından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,890 ve p=0,063).

Tablo 3.9. İnvaziv olmayan/olan tümörler için proliferasyonu ve invazyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Tümörler		p değeri
		İnvaziv Olmayan	İnvaziv Olan	
Mitoz, n(%)	Yok	24 (72,7)	18 (64,4)	0,890 ^a
	1-2 adet	6 (18,2)	6 (21,4)	
	3-4 adet	2 (6,1)	2 (7,1)	
	4 adetten fazla	1 (3,0)	2 (7,1)	
Ki67, n(%)	<%5	31 (93,9)	21 (75,0)	0,063 ^a
	%5-10	0 (0,0)	4 (14,3)	
	>%10	2 (6,1)	3 (10,7)	

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 3.10’da invaziv olmayan/olan tümörler için tümörün yapısal özelliklerini tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı ve sadece kapsül kalınlığı bakımından anlamlı fark bulundu (p=0,032). İnvaziv olmayan tümörlerin %24,2’si iyi sınırlı iken, %66,7’sinin kapsül kalınlığı 0,5 mm’den ince ve %9,1’inin ise 0,5 mm’den kalın bulundu. İnvaziv tümörlerin %7,1’inin kapsül kalınlığı iyi sınırlı iken, %60,7’sinin kapsül kalınlığı 0,5 mm’den ince ve %32,2’sinin ise 0,5 mm’den kalın bulundu.

Tablo 3.10. İnvaziv olmayan/olan tümörler için tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Tümörler			p değeri
		İnvaziv Olmayan	İnvaziv Olan		
Tümör Boyutu (cm)	Ort.±SS	2,12±1,25	1,73±1,22	0,175 ^a	
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,90 (0,50-7,00)	1,50 (0,25-4,50)		
Kapsül Kalınlığı, n(%)	İyi Sınırlı	8 (24,2)	2 (7,1)	0,032 ^b	
	0,5 mm'den ince	22 (66,7)	17 (60,7)		
	0,5 mm'den kalın	3 (9,1)	9 (32,2)		
Hakim Patern, n(%)	Mikrofoliküler	17 (51,5)	9 (32,1)	0,061 ^c	
	Makrofoliküler	11 (33,3)	9 (32,1)		
	Papiller	0 (0,0)	5 (17,9)		
	Solid Trabeküler	5 (15,2)	5 (17,9)		
Papiller Yapı, n(%)	Yok	27 (81,8)	17 (60,7)	0,067 ^b	
	Var	6 (18,2)	11 (39,3)		
Solid Trabeküler Patern, n(%)	Yok	26 (78,8)	20 (71,4)	0,506 ^b	
	Var	7 (21,2)	8 (28,6)		
Çevre Tiroid Dokusu, n(%)	Normal	23 (69,7)	18 (64,3)	0,654 ^b	
	Lenfositik Tiroidit	10 (30,3)	10 (35,7)		

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Mann-Whitney U testi, b:Ki-kare testi, c:Fisher-exact testi

Tablo 3.11'de 5 tanı grubu için demografik değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, yaş ve cinsiyet için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,587 ve p=0,521).

Tablo 3.11. 5 Grup için demografik değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					p değeri
		Grup 1	Grup 2*	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
Yaş	Ort.±SS	48,29±8,93	42,94±12,14	46,22±11,11	48,50±11,12	45,89±12,92	0,587 ^a
	Ortanca (Min.-Maks.)	47,50 (36,00-64,00)	39,00 (27,00-64,00)	46,00 (29,00-60,00)	48,50 (30,00-64,00)	42,00 (33,00-76,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	11 (78,6)	13 (76,5)	9 (100,0)	11 (91,7)	7 (77,8)	0,521 ^b
	Erkek	3 (21,4)	4 (23,5)	0 (0,0)	1 (8,3)	2 (22,2)	

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Kruskal Wallis H testi testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 3.12’de gruplar için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, tüm değişkenler için anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Grup 1’deki tümörlerin %78,6’sında nükleer irileşme yokken, %21,4’ünde fokal nükleer irileşme görüldü. Grup 2* deki tümörlerin %58,8’inde fokal, %41,2’sinde ise yaygın nükleer irileşme görüldü. Grup 3’teki tümörlerin %55,6’sında nükleer irileşme yokken, %11,1’inde fokal, %33,3’ünde ise yaygın nükleer irileşme görüldü. Grup 4’teki tümörlerin %16,7’sinde fokal, %83,3’ünde ise yaygın nükleer irileşme görüldü. Grup 5’teki tümörlerin %11,1’inde fokal, %88,9’unda ise yaygın nükleer irileşme görüldü ($p<0,001$). Nükleer irileşme için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5 ve 2-3 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,019$). Grup 1’deki tümörlerin hiçbirinde kalabalıklaşma/üstüste binme yokken, grup 2*’deki tümörlerin %17,6’sında kalabalıklaşma/üstüste binme yoktu ve %70,6’sında fokal, %11,8’inde ise yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü. Grup 3’teki tümörlerin %66,7’sinde kalabalıklaşma/üstüste binme yokken, %33,3’ünde ise fokal kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü. Grup 4’teki tümörlerin %83,3’ünde fokal kalabalıklaşma/üstüste binme ve %16,7’sinde ise yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü. Grup 5’teki tümörlerin ise %33,3’ünde fokal kalabalıklaşma/üstüste binme ve %66,7’sinde ise yaygın kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü ($p<0,001$). Kalabalıklaşma/üstüste binme için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,025$).

Grup 1’deki tümörlerin hiçbirinde uzama/elongasyon yokken, grup 2*’deki tümörlerin %11,8’inde uzama/elongasyon yoktu ve %70,6’sında fokal, %17,6’sında ise yaygın uzama/elongasyon görüldü. Grup 3’teki tümörlerin %77,8’inde uzama/elongasyon yokken, %22,2’sinde ise fokal uzama/elongasyon görüldü. Grup 4’teki tümörlerin %8,3’ünde uzama/elongasyon yokken, %66,7’sinde fokal, %25,0’inde ise yaygın uzama/elongasyon görüldü. Grup 5’teki tümörlerin ise %11,1’inde uzama/elongasyon yokken, %22,2’sinde fokal, %66,7’sinde ise yaygın uzama/elongasyon görüldü ($p<0,001$). Uzama/elongasyon için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5, 2-3, 3-4 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$,

p=0,015 ve p=0,024). Grup 1'deki tümörlerin hiçbirinde düzensiz nükleer sınır yokken, grup 2*'deki tümörlerin %70,6'sında fokal, %29,4'ünde ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü. Grup 3'teki tümörlerin %88,9'unda düzensiz nükleer sınır yokken, %11,1'inde ise fokal düzensiz nükleer sınır görüldü. Grup 4'teki tümörlerin %8,3'ünde düzensiz nükleer sınır yokken, %50,0'sinde fokal, %41,7'sinde ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü. Grup 5'teki tümörlerin ise %11,1'inde düzensiz nükleer sınır yokken, %88,9'unda ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü (p<0,001). Düzensiz nükleer sınır için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında; 1-2, 1-4, 1-5, 2-3, 2-5 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu. (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,009 ve p=0,004) (Tablo 3.12).

Grup 1'deki tümörlerin hiçbirinde oluk/çentik yokken, grup 2*'deki tümörlerin %41,2'sinde oluk/çentik yoktu, %41,2'sinde fokal, %17,6'sında ise yaygın oluk/çentik görüldü. Grup 3'teki tümörlerin hiçbirinde oluk/çentik yokken, grup 4'teki tümörlerin %33,3'ünde oluk/çentik yoktu, %50,0'sinde fokal, %16,7'sinde ise yaygın oluk/çentik görüldü. Grup 5'teki tümörlerin ise %22,2'sinde oluk/çentik yokken, %22,2'sinde lokal, %55,6'sında ise yaygın oluk/çentik görüldü (p<0,001). Oluk/çentik için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,023, p=0,011, p<0,001 ve p=0,023). Grup 1'deki tümörlerin hiçbirinde buzlu cam görünümü yokken, grup 2*'deki tümörlerin %17,6'sında buzlu cam görünümü yoktu, %70,6'sında fokal, %11,8'inde ise yaygın buzlu cam görünümü vardı. Grup 3'teki tümörlerin hiçbirinde buzlu cam görünümü yokken, grup 4'teki tümörlerin %8,3'ünde buzlu cam görünümü yoktu, %50,0'sinde fokal, %41,7'sinde ise yaygın buzlu cam görünümü vardı. Grup 5'teki tümörlerin ise %22,2'sinde fokal, %77,8'inde ise yaygın buzlu cam görünümü vardı (p<0,001). Buzlu cam görünümü için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5, 2-3, 2-5, 3-4 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,038, p<0,001 ve p<0,001)(Tablo 3.12).

Grup 1'deki tümörlerin hiçbirinde periferik nükleol yokken, grup 2*'deki tümörlerin %5,9'unda periferik nükleol yoktu, %76,5'inde fokal, %17,6'sında ise yaygın periferik nükleol görüldü. Grup 3'teki tümörlerin %66,7'sinde periferik nükleol yokken, %22,2'sinde fokal, %11,1'inde ise yaygın periferik nükleol görüldü. Grup

4'teki tümörlerin %66,7'sinde fokal periferal nükleol görülürken, %33,3'ünde ise yaygın periferal nükleol görüldü. Grup 5'teki tümörlerin %88,9'unda fokal periferal nükleol görülürken, %11,1'inde ise yaygın periferal nükleol görüldü ($p<0,001$). Periferal nükleol için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5, 2-3, 3-4 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$, $p=0,039$ ve $p=0,041$). Grup 1'deki tümörlerin hiçbirinde psödoinklüzyon görülmezken, grup 2*'de psödoinklüzyon görülme oranı %11,8, grup 3'te %11,1, grup 4'te %16,7, grup 5'te ise %66,7'dir ($p<0,001$). Psödoinklüzyon için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında sadece 1-5 grubu arası fark anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 3.12).

Tablo 3.12. 5 Grup için nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					p değeri	Gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2*	Grup 3	Grup 4	Grup 5		
Nükleer İrileşme, n(%)	Yok	11 (78,6)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , 0,019 ⁴
	Fokal	3 (21,4)	10 (58,8)	1 (11,1)	2 (16,7)	1 (11,1)		
	Yaygın	0 (0,0)	7 (41,2)	3 (33,3)	10 (83,3)	8 (88,9)		
Kalabalıklaşma/ Üstüste Binme, n(%)	Yok	14 (100,0)	3 (17,6)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , 0,025 ⁷
	Fokal	0 (0,0)	12 (70,6)	3 (33,3)	10 (83,3)	3 (33,3)		
	Yaygın	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	2 (16,7)	6 (66,7)		
Uzama/Elongasyon, n(%)	Yok	14 (100,0)	2 (11,8)	7 (77,8)	1 (8,3)	1 (11,1)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , 0,038 ⁴ , 0,015 ⁶ , 0,024 ⁷
	Fokal	0 (0,0)	12 (70,6)	2 (22,2)	8 (66,7)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	3 (25,0)	6 (66,7)		
Düzensiz Nükleer Sımr, n(%)	Yok	14 (100,0)	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (8,3)	1 (11,1)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , <0,001 ⁴ , 0,009 ⁵ , 0,004 ⁷
	Fokal	0 (0,0)	12 (70,6)	1 (11,1)	6 (50,0)	0 (0,0)		
	Yaygın	0 (0,0)	5 (29,4)	0 (0,0)	5 (41,7)	8 (88,9)		
Oluk/Çentik, n(%)	Yok	14 (100,0)	7 (41,2)	9 (100,0)	4 (33,3)	2 (22,2)	<0,001 ^a	0,023 ¹ , 0,011 ² , <0,001 ³ , 0,023 ⁷ ,
	Fokal	0 (0,0)	7 (41,2)	0 (0,0)	6 (50,0)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	2 (16,7)	5 (55,6)		
Buzlu Cam Görünümü, n(%)	Yok	14 (100,0)	3 (17,6)	9 (100,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , <0,001 ⁴ , 0,038 ⁵ , <0,001 ⁶ , <0,001 ⁷
	Fokal	0 (0,0)	12 (70,6)	0 (0,0)	6 (50,0)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	5 (41,7)	7 (77,8)		
Periferel Nükleol, n(%)	Yok	14 (100,0)	1 (5,9)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹ , <0,001 ² , <0,001 ³ , 0,018 ⁴ , 0,039 ⁶ , 0,041 ⁷
	Fokal	0 (0,0)	13 (76,5)	2 (22,2)	8 (66,7)	8 (88,9)		
	Yaygın	0 (0,0)	3 (17,6)	1 (11,1)	4 (33,3)	1 (11,1)		
Psödoinklüzyon, n(%)	Yok	14 (100,0)	15 (88,2)	8 (88,9)	10 (83,3)	3 (33,3)	0,001 ^a	0,001 ³
	Var	0 (0,0)	2 (11,8)	1 (11,1)	2 (16,7)	6 (66,7)		

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi, 1:1.-2. gruba ait karşılaştırma, 2: 1.-4. gruba ait karşılaştırma, 3: 1.-5. gruba ait karşılaştırma, 4: 2.-3. gruba ait karşılaştırma, 5: 2.-5. gruba ait karşılaştırma, 6: 3.-4. gruba ait karşılaştırma, 7: 3.-5. gruba ait karşılaştırma

Tablo 3.13’de daha önce grup 2* ye eklenen noninvaziv enkapsüle PTK tanımlı vakaları gruptan çıkararak sadece NIFTP tanımlı vakaların diğeri gruplarla nükleer özellikleri tanımlayan değışkenlere ait nükleer özellikleri tanımlayan değışkenlere ait karşılaştırmalar yapıldı. Grup 2’deki tümörlerin %66,7’inde fokal, %33,3’ünde ise yaygın nükleer irileşme görüldü. 1-2, 2-3, 2-4 ve 2-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001^{1-2}$, $p=0,006^{2-3}$, $p=0,036^{2-4}$, $p=0,024^{2-5}$)

Grup 2’deki tümörlerin %25’inde kalabalıklaşma/üstüste binme yoktu ve %75’inde ise fokal kalabalıklaşma/üstüste binme görüldü. 1-2 ve 2-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001^{1-2}$, $p=0,002^{2-5}$) (Tablo 3.13).

Grup 2’deki tümörlerin %8,3’ünde uzama/elongasyon yoktu ve %91,7’inde fokal uzama/elongasyon görülmedi. 1-2, 2-3 ve 2-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001^{1-2}$, $p=0,002^{2-3}$, $p=0,002^{2-5}$) (Tablo 3.13).

Grup 2’deki tümörlerin %83,3’ünde fokal, %16,7’inde ise yaygın düzensiz nükleer sınır görüldü. 1-2, 2-3 ve 2-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu. (sırasıyla $p<0,001^{1-2}$, $p<0,001^{2-3}$, $p<0,001^{2-5}$) (Tablo 3.13).

Grup 2’deki tümörlerin %50’inde oluk/çentik yoktur, %41,7’inde fokal, %8,3’ünde ise yaygın oluk/çentik görüldü. 1-2 ve 2-3 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,003^{1-2}$, $p=0,043^{2-3}$) (Tablo 3.13).

Grup 2’deki tümörlerin %16,7’inde buzlu cam görünümü yoktu, %83,3’ünde fokal buzlu cam görünümü vardı. 1-2, 2-3, 2-4 ve 2-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001^{1-2}$, $p<0,001^{2-3}$, $p=0,042^{2-4}$, $p<0,001^{2-5}$) (Tablo 3.13).

Grup 2’deki tümörlerin %8,3’ünde periferal nükleol yoktu, %75’inde fokal, %16,7’inde ise yaygın periferal nükleol görüldü. 1-2 grupları arası farklar anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3.13).

Grup 2’de psödoinklüzyon görülmedi grup 5’te ise %66,7 oranındadır. 2-5 grubu arası fark anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Tablo 3.13).

Tablo 3.13. Grup 2 (NIFTP)'nin diğer gruplarla nükleer özellikleri tanımlayan değişkenlere ait karşılaştırılması

Değişkenler		Gruplar					p değeri	Gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5		
Nükleer İrileşme, n(%)	Yok	11 (78,6)	0 (0,0)	5 (55,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻² , 0,006 ²⁻³ , 0,024 ²⁻⁵ 0,036 ²⁻⁴
	Fokal	3 (21,4)	8 (66,7)	1 (11,1)	2 (16,7)	1 (11,1)		
	Yaygın	0 (0,0)	4 (33,3)	3 (33,3)	10 (83,3)	8 (88,9)		
Kalabalıklaşma/ Üstüste Binme, n(%)	Yok	14 (100,0)	3 (25,0)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻² , 0,002 ²⁻⁵
	Fokal	0 (0,0)	9 (75,0)	3 (33,3)	10 (83,3)	3 (33,3)		
	Yaygın	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	6 (66,7)		
Uzama/Elongasyon, n(%)	Yok	14 (100,0)	1 (8,3)	7 (77,8)	1 (8,3)	1 (11,1)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻² , 0,002 ²⁻⁵ , 0,002 ²⁻³
	Fokal	0 (0,0)	11 (91,7)	2 (22,2)	8 (66,7)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	6 (66,7)		
Düzensiz Nükleer Sınır, n(%)	Yok	14 (100,0)	0 (0,0)	8 (88,9)	1 (8,3)	1 (11,1)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻² , 0,001 ²⁻⁵ , <0,001 ²⁻³
	Fokal	0 (0,0)	10 (83,3)	1 (11,1)	6 (50,0)	0 (0,0)		
	Yaygın	0 (0,0)	2 (16,7)	0 (0,0)	5 (41,7)	8 (88,9)		
Oluk/Çentik, n(%)	Yok	14 (100,0)	6 (50,0)	9 (100,0)	4 (33,3)	2 (22,2)	<0,001 ^a	0,003 ¹⁻² , 0,043 ²⁻³
	Fokal	0 (0,0)	5 (41,7)	0 (0,0)	6 (50,0)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (16,7)	5 (55,6)		
Buzlu Cam Görünümü, n(%)	Yok	14 (100,0)	2 (16,7)	9 (100,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻² , 0,042 ²⁻⁴ , 0,001 ²⁻⁵ , <0,001 ²⁻³
	Fokal	0 (0,0)	10 (83,3)	0 (0,0)	6 (50,0)	2 (22,2)		
	Yaygın	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (41,7)	7 (77,8)		
Periferel Nükleol, n(%)	Yok	14 (100,0)	1 (8,3)	6 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻²
	Fokal	0 (0,0)	9 (75,0)	2 (22,2)	8 (66,7)	8 (88,9)		
	Yaygın	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (11,1)	4 (33,3)	1 (11,1)		
Psödoinklüzyon, n(%)	Yok	14 (100,0)	12 (100,0)	8 (88,9)	10 (83,3)	3 (33,3)	0,001 ^a	0,002 ²⁻⁵
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (16,7)	6 (66,7)		

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi, 1-2: 1.-2. gruba ait karşılaştırma, 2-3: 2.-3. gruba ait karşılaştırma, 2-4: 2-4. gruba ait karşılaştırma, 2-5: 2.-5. gruba ait karşılaştırma

Tablo 3.14'te gruplar için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, tüm değişkenler için anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Grup 1'deki tümörlerin %71,4'ünün CK19 değeri 0 iken, %28,6'sının CK19 değeri 1 olarak bulundu. Grup 2*'deki tümörlerin %11,8'inin CK19 değeri 0 iken, %64,7'sinin CK19 değeri 1 ve %23,5'inin ise 2 olarak bulundu. Grup 3'teki tümörlerin %44,5'inin CK19 değeri 0 iken, %22,2'sinin CK19 değeri 1 ve %33,3'ünün ise 2 olarak bulundu. Grup 4'deki tümörlerin %8,3'ünün CK19 değeri 0 iken, %50,0'sinin CK19 değeri 1 ve %41,7'sinin ise 2 olarak bulundu. Grup 5'teki tümörlerin ise %33,3'ünün CK19 değeri 1 ve %66,7'sinin ise 2 olarak bulundu ($p<0,001$). CK19 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4 ve 1-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,001$ ve $p<0,001$). Grup 1'deki tümörlerin %71,4'ünün HBME-1 değeri 0 iken, %14,3'ünün HBME-1 değeri 1 ve %7,1'inin ise 2 olarak bulundu. Grup 2'deki tümörlerin %17,6'sının HBME-1 değeri 0 iken, %23,6'sının HBME-1 değeri 1 ve %58,8'inin ise 2 olarak bulundu. Grup 3'teki tümörlerin %66,7'sinin HBME-1 değeri 0 iken, %22,2'sinin HBME-1 değeri 1 ve %11,1'inin ise 2 olarak bulundu. Grup 4'teki tümörlerin %8,3'ünün HBME-1 değeri 0 iken, %16,7'sinin HBME-1 değeri 1 ve %75,0'inin ise 2 olarak bulundu. Grup 5'teki tümörlerin ise %22,2'sinin HBME-1 değeri 1 iken, %77,8'inin ise 2 olarak bulundu ($p<0,001$). HBME-1 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-2, 1-4, 1-5 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,013$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,024$) (Tablo 3.14).

Grup 1'deki tümörlerin ise %78,6'sının Galektin-3 değeri 0 iken, %21,4'ünün ise Galektin-3 değeri 1 olarak bulundu. Grup 2*'deki tümörlerin %52,9'unun Galektin-3 değeri 0 iken, %41,2'sinin Galektin-3 değeri 1 ve %5,9'unun ise 2 olarak bulundu. Grup 3'teki tümörlerin %77,8'inin Galektin-3 değeri 0 iken, %22,2'sinin ise Galektin-3 değeri 1 olarak bulundu. Grup 4'teki tümörlerin %50,0'sinin Galektin-3 değeri 0 iken, %33,3'ünün Galektin-3 değeri 1 ve %16,7'sinin ise 2 olarak bulundu. Grup 5'teki tümörlerin ise %11,1'inin Galektin-3 değeri 0 iken, %55,6'sının Galektin-3 değeri 1 ve %33,3'ünün ise 2 olarak bulundu ($p=0,037$). Galektin-3 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında sadece 1-5 grup arası fark anlamlı bulundu ($p=0,022$). Grup 1'deki tümörlerin %42,9'unun CD56 değeri 0 iken, %28,6'sının CD56 değeri 1, %21,4'ünün 2 ve %7,1'inin ise 3 olarak bulundu.

Grup 2*'deki tümörlerin %5,9'unun CD56 değeri 0 iken, %5,9'unun CD56 değeri 1, %52,9'unun 2 ve %35,3'ünün ise 3 olarak bulundu. Grup 3'teki tümörlerin %22,2'sinin CD56 değeri 0 iken, %11,1'inin CD56 değeri 1, %44,5'inin 2 ve %22,2'sinin ise 3 olarak bulundu. Grup 4'teki tümörlerin %8,3'ünün CD56 değeri 1 iken, %8,3'ünün CD56 değeri 2 ve %83,4'ünün ise 3 olarak bulundu. Grup 5'teki tümörlerin %22,2'sinin CD56 değeri 2 iken, %77,8'inin ise CD56 değeri 3 olarak bulundu ($p<0,001$). CD56 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-4 ve 1-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,011$) (Tablo 3.14).

Grup 1'deki tümörlerin %42,9'unun CD44 değeri 0 iken, %35,7'sinin CD44 değeri 1, %14,3'ünün 2 ve %7,1'inin ise 3 olarak bulundu. Grup 2*'deki tümörlerin %5,9'unun CD44 değeri 0 iken, %29,4'ünün CD44 değeri 1, %35,3'ünün 2 ve %29,4'ünün ise 3 olarak bulundu. Grup 3'teki tümörlerin %66,7'sinin CD44 değeri 1 iken, %22,2'sinin CD44 değeri 2 ve %11,1'inin ise 3 olarak bulundu. Grup 4'teki tümörlerin %8,3'ünün CD44 değeri 0 iken, %16,7'sinin CD44 değeri 2 ve %75,0'inin ise 3 olarak bulundu. Grup 5'teki tümörlerin %11,1'inin CD44 değeri 1 iken, %77,8'inin CD44 değeri 2 ve %11,1'inin ise 3 olarak bulundu ($p<0,001$). CD44 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-4, 3-4 ve 4-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,037$) (Tablo 3.14).

NIFTP tanısı verilen tümörlerin tamamına BRAF V600E immünohistokimya çalışması uygulandı. Hiçbir tümörde BRAF V600E mutasyonu görülmedi.

Tablo 3.14. 5 Grup için immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					p değeri	Gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2*	Grup 3	Grup 4	Grup 5		
CK19, n(%)	0	10 (71,4)	2 (11,8)	4 (44,5)	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,001 ^a	0,012 ¹⁻² , 0,001 ¹⁻⁴ , <0,001 ¹⁻⁵
	1	4 (28,6)	11 (64,7)	2 (22,2)	6 (50,0)	3 (33,3)		
	2	0 (0,0)	4 (23,5)	3 (33,3)	5 (41,7)	6 (66,7)		
HBME-1, n(%)	0	11 (78,6)	3 (17,6)	6 (66,7)	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,001 ^a	0,013 ¹⁻² , <0,001 ¹⁻⁴ , <0,001 ¹⁻⁵ , 0,024 ³⁻⁵
	1	2 (14,3)	4 (23,6)	2 (22,2)	2 (16,7)	2 (22,2)		
	2	1 (7,1)	10 (58,8)	1 (11,1)	9 (75,0)	7 (77,8)		
Galektin-3, n(%)	0	11 (78,6)	9 (52,9)	7 (77,8)	6 (50,0)	1 (11,1)	0,037 ^a	0,022 ¹⁻⁵
	1	3 (21,4)	7 (41,2)	2 (22,2)	4 (33,3)	5 (55,6)		
	2	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	2 (16,7)	3 (33,3)		
CD56, n(%)	0	6 (42,9)	1 (5,9)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001 ^a	<0,001 ¹⁻⁴ , 0,011 ¹⁻⁵
	1	4 (28,6)	1 (5,9)	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)		
	2	3 (21,4)	9 (52,9)	4 (44,5)	1 (8,3)	2 (22,2)		
	3	1 (7,1)	6 (35,3)	2 (22,2)	10 (83,4)	7 (77,8)		
CD44, n(%)	0	6 (42,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	<0,001 ^a	0,001 ¹⁻⁴ , 0,001 ³⁻⁴ , 0,037 ⁴⁻⁵
	1	5 (35,7)	5 (29,4)	6 (66,7)	0 (0,0)	1 (11,1)		
	2	2 (14,3)	6 (35,3)	2 (22,2)	2 (16,7)	7 (77,8)		
	3	1 (7,1)	5 (29,4)	1 (11,1)	9 (75,0)	1 (11,1)		

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a: Fisher-exact testi, 1-2:1.-2. gruba ait karşılaştırma, 1-4: 1.-4. gruba ait karşılaştırma, 1-5: 1.-5. gruba ait karşılaştırma, 3-4: 3.-4. gruba ait karşılaştırma, 3-5: 3.-5. gruba ait karşılaştırma, 4-5: 4.-5. gruba ait karşılaştırma

Tablo 3.15'te grup 2 ile diğer gruplar arasında immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı. Grup 2'deki tümörlerin %8,3'ünün CK19 değeri 0 iken, %75'inin CK19 değeri 1 ve %16,7'sinin ise 2 olarak bulundu. Grup 2 ve diğer grupların karşılaştırmasına bakıldığında 1-2 ve 2-3 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,004^{1-2}$, $p=0,046^{2-3}$) (Tablo 3.15).

Grup 2'deki tümörlerin %25'inin HBME-1 değeri 0 iken, %25'inin HBME-1 değeri 1 ve %50'sinin ise 2 olarak bulundu. Grup 2 ve diğer grupların karşılaştırmasına bakıldığında yalnızca 1-2 grupları arasında anlamlı fark anlamlı bulundu ($p=0,016$) (Tablo 3.15).

Grup 2'deki tümörlerin %66,7'unun Galektin-3 değeri 0 iken, %33,3'sinin Galektin-3 değeri 1 ve olarak bulundu. Grup 2 ve diğer grupların karşılaştırmasına bakıldığında yalnızca 2-5 grupları arası fark anlamlı bulundu ($p=0,022$) (Tablo 3.15).

Grup 2'deki tümörlerin %8,3'ünün CD56 değeri 0 iken, %8,3'ünün CD56 değeri 1, %50'sinin 2 ve %33,3'ünün ise 3 olarak bulundu. Grup 2 ve diğer grupların karşılaştırmasına bakıldığında yalnızca 1-2 grupları arası fark anlamlı bulundu ($p=0,045$) (Tablo 3.15).

Grup 2'deki tümörlerin %8,3'ünün CD44 değeri 0 iken, %25'inin CD44 değeri 1, %25'inin 2 ve %41,7'sinin ise 3 olarak bulundu. (Tablo 13). Grup 2 ve diğer grupların karşılaştırmasına bakıldığında hiçbir grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3.15).

Tablo 3.15. NIFTP İle diğer gruplar arasında immünohistokimyasal değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					Grup 2 ile diğer gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	
CK19, n(%)	0	10 (71,4)	1 (8,3)	4 (44,5)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,004¹⁻², 0,046²⁻³
	1	4 (28,6)	9 (75,0)	2 (22,2)	6 (50,0)	3 (33,3)	
	2	0 (0,0)	2 (16,7)	3 (33,3)	5 (41,7)	6 (66,7)	
HBME-1, n(%)	0	11 (78,6)	3 (25,0)	6 (66,7)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,016¹⁻²
	1	2 (14,3)	3 (25,0)	2 (22,2)	2 (16,7)	2 (22,2)	
	2	1 (7,1)	6 (50,0)	1 (11,1)	9 (75,0)	7 (77,8)	
Galektin-3, n(%)	0	11 (78,6)	8 (66,7)	7 (77,8)	6 (50,0)	1 (11,1)	0,016²⁻⁵
	1	3 (21,4)	4 (33,3)	2 (22,2)	4 (33,3)	5 (55,6)	
	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	3 (33,3)	
CD56, n(%)	0	6 (42,9)	1 (8,3)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,045¹⁻²
	1	4 (28,6)	1 (8,3)	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	
	2	3 (21,4)	6 (50,0)	4 (44,5)	1 (8,3)	2 (22,2)	
	3	1 (7,1)	4 (33,3)	2 (22,2)	10 (83,4)	7 (77,8)	
CD44, n(%)	0	6 (42,9)	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (8,3)	0 (0,0)	-
	1	5 (35,7)	3 (25,0)	6 (66,7)	0 (0,0)	1 (11,1)	
	2	2 (14,3)	3 (25,0)	2 (22,2)	2 (16,7)	7 (77,8)	
	3	1 (7,1)	5 (41,7)	1 (11,1)	9 (75,0)	1 (11,1)	

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a: Fisher-exact testi, 1-2: 1.-2. gruba ait karşılaştırma, 2-3: 2.-3. gruba ait karşılaştırma, 2-5: 2.-5. gruba ait karşılaştırma

Tablo 3.16’da gruplar için proliferasyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı. Gruplar mitoz bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Grup 1 ve grup 2’deki tümörlerin hepsinde Ki67 değeri %5’ten küçük bulunurken, grup 3’teki tümörlerin %11,1’inde Ki67 değeri %5-10 arasında, %44,4’ünde ise %10’dan büyük bulundu. Grup 4’teki tümörlerin %16,7’sinde Ki67 değeri %5-10 aralığında bulunurken, grup 5’teki tümörlerin %11,1’in de Ki67 %5-10 aralığından, %11,1’inde ise %10’dan büyük bulundu. Ki67 için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara bakıldığında 1-3 ve 2-3 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,037 ve p=0,013).

Tablo 3.16. 5 Grup için proliferasyonu gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					p değeri	Gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5		
Mitoz, n(%)	Yok	12 (85,7)	10 (83,3)	4 (44,5)	9 (75,0)	5 (55,6)	0,135 ^a	-
	1-2 adet	2 (14,3)	2 (16,7)	1 (11,1)	3 (25,0)	2 (22,2)		
	3-4 adet	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (11,1)		
	4 adetten fazla	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (11,1)		
Ki67, n(%)	<% 5	14 (100,0)	12 (100,0)	4 (44,4)	10 (83,3)	7 (77,8)	<0,001 ^a	0,037 ¹⁻³ , 0,013 ²⁻³
	% 5-10	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (16,7)	1 (11,1)		
	>% 10	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	1 (11,1)		

Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi, 1-3: 1.-3. gruba ait karşılaştırma, 2-3: 2.-3. gruba ait karşılaştırma

Tablo 3.17’te 5 grup için tümörün yapısal özelliklerini değişkenlere ait karşılaştırmalara bakıldı, hakim patern, papiller yapı ve solid trabeküler patern bakımından anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,030$). Grup 1’deki tümörlerin %78,6’sı ve grup 4’teki tümörlerin %58,3’ü mikrofoliküler iken, grup 2’deki tümörlerin %47,1’i makrofoliküler, grup 3’teki tümörlerin %55,6’sı solid trabeküler ve grup 5’teki tümörlerin %55,6’sı papiller yapıdaydı. Papiller yapı görülme oranı grup 1’de %7,1 iken, grup 2’de %23,5, grup 3’te %11,1, grup 4’te %25,0 ve grup 5’te %88,9 olarak bulundu. Hakim patern için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-5, 2-5, 3-5 ve 4-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$, $p=0,025$ ve $p=0,012$). Papiller yapı için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında 1-5, 2-5 ve 3-5 grupları arası farklar anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,029$ ve $p=0,034$). Solid trabeküler patern görülme oranı ise grup 1’de %14,3 iken, grup 2’de %17,6, grup 3’te %55,6, grup 4’te %41,7 olarak bulundu ve grup 5’teki tümörlerin hiçbirinde solid trabeküler patern görülmedi. Solid trabeküler patern için anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara düzeltme yapılarak bakıldığında ise hiçbir ikili grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 3.17. 5 Grup için tümörün yapısal özelliklerini gösteren değişkenlere ait karşılaştırmalar

Değişkenler		Gruplar					p değeri	Gruplar arası karşılaştırmalar
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5		
Tümör Boyutu (cm)	Ort.±SS	2,43±1,62	1,96±0,89	1,88±0,94	2,08±1,46	1,04±0,69	0,130 ^a	-
	Ortanca (Min.-Maks.)	2,05 (0,50-7,00)	1,90 (0,80-4,00)	1,50 (0,60-3,50)	1,50 (0,30-4,50)	1,10 (0,25-2,00)		
Kapsül Kalınlığı, n(%)	İyi Sınırlı	3 (21,4)	5 (29,4)	1 (11,1)	1 (8,3)	0 (0,0)	0,481 ^b	-
	0,5 mm'den ince	10 (71,5)	10 (58,8)	6 (66,7)	7 (58,4)	6 (66,7)		
	0,5 mm'den kalın	1 (7,1)	2 (11,8)	2 (22,2)	4 (33,3)	3 (33,3)		
Hakim Patern, n(%)	Mikrofoliküler	11 (78,6)	6 (35,3)	2 (22,2)	7 (58,3)	0 (0,0)	<0,001 ^b	<0,001 ¹ , 0,017 ² , 0,025 ³ , 0,012 ⁴
	Makrofoliküler	3 (21,4)	8 (47,1)	2 (22,2)	3 (25,0)	4 (44,4)		
	Papiller	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (55,6)		
	Solid Trabeküler	0 (0,0)	3 (17,6)	5 (55,6)	2 (16,7)	0 (0,0)		
Papiller Yapı, n(%)	Yok	13 (92,9)	13 (76,5)	8 (88,9)	9 (75,0)	1 (11,1)	<0,001 ^b	<0,001 ¹ , 0,029 ² , 0,034 ³
	Var	1 (7,1)	4 (23,5)	1 (11,1)	3 (25,0)	8 (88,9)		
Çevre Tiroid Dokusu, n(%)	Normal	11 (78,6)	10 (58,8)	6 (66,7)	8 (66,7)	6 (66,7)	0,832 ^b	-
	Lenfositik Tiroidit	3 (21,4)	7 (41,2)	3 (33,3)	4 (33,3)	3 (33,3)		
Solid Trabeküler Patern, n(%)	Yok	12 (85,7)	14 (82,4)	4 (44,4)	7 (58,3)	9 (100,0)	0,030 ^b	-
	Var	2 (14,3)	3 (17,6)	5 (55,6)	5 (41,7)	0 (0,0)		

Ort.:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min.:Minimum, Maks.: Maksimum, a:Kruskal Wallis H testi, b:Fisher-exact testi, 1: 1.-5. gruba ait karşılaştırma, 2: 2.-5. gruba ait karşılaştırma, 3: 3.-5. gruba ait karşılaştırma, 4: 4.-5. gruba ait karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Tiroidin folikül epitel hücreli tümörleri; 1950'lere kadar sadece yapısal morfolojik özellikleri dikkate alınarak sınıflandırılmaktaydı. Bu sınıflandırmada foliküler gelişim gösteren tümörler foliküler adenom/karsinom, papiller gelişim gösteren tümörler ise papiller karsinom olarak adlandırılmaktaydı.

1960 yılına gelindiğinde ise Lindsay ve arkadaşları; bazı tümörlerin, folikül yapısı oluşturmalarına rağmen PTK'ye özgü nükleer özellikler gösterdiğini ve lenf düğümü metastazı yaptığını vurgulayarak, sınıflandırmada nükleer özelliklerin dikkate alınması gerektiğini belirtmiştir [18]. Bu farkındalık sonrasında Chen ve Rosai de bir çalışmada nükleer özelliklerin sınıflandırmada göz ardı edilemeyeceğini belirtip, bu tümörleri 'Foliküler Varyant PTK' olarak adlandırmayı önermişlerdir [19].

PTK sınıflandırmasında yapısal özelliklerin yerini nükleer özelliklere bırakmasıyla enkapsüle/iyi sınırlı, foliküler gelişim gösteren ve papiller nükleer özelliklere sahip lezyonlar da PTK olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır. Sonrasında papiller nükleer özelliklerin değerlendirilmesinde objektivitenin bir sorun haline gelmesi, 'Foliküler Adenom' tanısı alması gereken bazı hastaların, 'Enkapsüle Foliküler Varyant PTK' tanısı almasına neden olmuştur. 2004 yılında Livolsi ve arkadaşları papiller nükleer özellikleri şüpheli enkapsüle/iyi sınırlı, foliküler gelişim gösteren lezyonları 'Malignite Potansiyeli Belirsiz Tümör' olarak adlandırmayı önermişlerdir [20].

2006 yılında ise Lui ve arkadaşları bir çalışmada Foliküler Varyant PTK'nın invazyon durumuna göre farklı davranış gösterdiğini ifade etmişlerdir. Çalışmada Enkapsüle İnvaziv Foliküler Varyant PTK (18), Enkapsüle Noninvaziv Foliküler Varyant PTK (43) ve İnfiltratif Foliküler Varyant PTK (17) tanısı alan vakalar incelenmiştir. İnfiltratif paterndeki tümörlerin %65 inde lenf düğümü metastazı izlenmesine rağmen enkapsüle lezyonların yalnızca %5 inde lenf düğümü metastazı saptanmıştır. Ayrıca Noninvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK tanısı alan vakalarda 11 yıllık seyrinde nüks izlenmediği ve oldukça sakin seyirli olduğu tespit edilmiştir [21].

Son 10 yılda gelişen moleküler çalışmalarla tiroid tümörlerinin kökeni hakkında daha net bilgiler elde edilmiştir. Enkapsüle/iyi sınırlı foliküler patern gösteren tümörlerin tanısındaki belirsizlikler moleküler çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmıştır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada Enkapsüle Foliküler Varyant PTK'nin RAS mutasyonu göstererek daha ziyade foliküler adenom/karsinoma benzerlik gösterdiği, İEFV-PTK'nin ise sıklıkla BRAF mutasyonu göstererek PTK'ye benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir [22].

Nikiforov'un önderlik ettiği bir çalışmada invazyon gösteren ve göstermeyen enkapsüle foliküler varyant PTK olguları detaylıca değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tiroid patolojisi ile ilgilenen 24 patolog tarafından İncelenen İnvaziv Olmayan Enkapsüle Foliküler Varyant PTK tanısı alan 109 hastanın hiç birinde metastaz izlenmediği, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK tanısı alan hastaların ise %5 inde uzak metastaz %2 sinde ölüm olduğunu göstermişlerdir. Bunun üzerine Enkapsüle Foliküler Varyant PTK tanısı alan hastalara gereksiz karsinom tanısı verildiğini bu tümörü NIFTP olarak adlandırmayı önermişlerdir [3]. Bu adlandırma kabul görüp 2017 DSÖ endokrin tümörler sınıflandırmasında da yerini almıştır [31].

2018 yılında NIFTP'nin tanı kriterleri güncellendi. Bu güncellemeye göre %1'den az papiller yapı görülmesi koşulu hiç papiller yapı görülmemesi şeklinde değiştirildi. Buna ek olarak BRAF V600E mutasyonu, RET/PTC füzyonu veya TERT mutasyonu gibi mutasyonların tespit edildiği durumlarda olguların invazyon ve papiller yapı açısından çok dikkatli incelenmesi gerektiği belirtildi [55].

Tanımlandığı günden bu yana NIFTP patologlar tarafından araştırılmaya değer görülmüştür ve bu konu üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde yapılan bir çalışmaya göre, papilla yüzdesi kriteri %10'a çıksa bile, Noninvaziv Enkapsüle PTK'de lenf düğümü metastazı veya tümör nüksü izlenmediği bildirilmiştir [56]. Bu çalışmalarla 2022 DSÖ'nün sınıflandırmasında, BRAF V600E mutasyonunun yokluğunda, % 1'den daha az gerçek papillaya izin veren orijinal kriteri değiştirmeme kararı alınmıştır [4].

NIFTP 2022 DSÖ'nün sınıflandırmasında Düşük Riskli Neoplaziler kategorisinde yer almaktadır. Bu kategoride yer alan diğer tümörler: Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörleri ve Hiyalinize Trabeküler Tümör'dür. Düşük

riskli tümörlerin invazyon ve metastaz riskinin çok düşük olması sebebiyle bu tümörlerin ayırıcı tanısının doğru yapılması büyük önem arz etmektedir. Günümüzde bu tümörlerin moleküler kökeni çok daha iyi anlaşılmış olsa da moleküler çalışmaların henüz yeterince yaygınlaşmaması sebebiyle patologlar için lezyonların morfolojik özellikleri önemini korumaktadır. Bu nedenle düşük riskli tümörlerde invazyon değerlendirmesi için tümör kapsülünün tamamı örneklenmeli ve mikroskopik incelemede invazyon şüphesi gösteren alanlar seri kesitlerle detaylıca incelenmelidir. Yapılan tüm incelemelere rağmen kapsül invazyonunun şüpheli olduğu durumlar ise patoloğu tanı vermek için zora sokan temel problemlerden birisidir. Biz çalışmamızda invazyon gösteren ve göstermeyen enkapsüle tümörlerde epitelyal mezenkimal geçişte rolü olduğunu bilinen ve invazyon ile ilişkisi olabileceğini düşündüğümüz CD44 ve Maspın antikorlarının boyanma özelliklerini ve bu iki immünohistokimyasal belirtecin kapsül invazyonu ve/veya anjiyoinvazyonu öngörmede rolü olup olmadığını araştırdık. CD44 ve Maspın immünohistokimyasal çalışmasına ek olarak tümörlerin histomorfolojik (tümör boyutu, kapsül kalınlığı, gelişim paterni, nükleer özellikler, kapsül invazyonu, anjiyoinvazyon) ve immünohistokimyasal özelliklerini (CK19, HBME-1, Galektin-3, CD56 ve Ki67) de incelememize dâhil ettik.

Çalışmamızda vakaların %83,6'sı kadın, %16,4 ü ise erkektir. Tüm vakaların yaş ortalaması 46,18'dir. İncelediğimiz vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları tiroidin foliküler epitel hücreli neoplazilerinin epidemiyolojisi ile uyumludur [2].

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz vakaların tümör boyutu ortalaması 1,94±1,24 cm idi. Yapılan karşılaştırmalarda invaziv tümörler ile invaziv olmayan tümörler arasında tümör boyutu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tümörleri histomorfolojik tiplerine göre gruplandırarak yaptığımız karşılaştırmada da tümör boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmada NIFTP grubunda 12 adet tümörden yalnızca 1 tanesi 1 cm'den küçüktü.

2016 yılında NIFTP ilk tanımlandığında 1 cm'in altındaki tümörler çalışmaya dâhil edilmemişti. Bu tür lezyonlar hala çoğu patolog tarafından mikrokarsinom olarak kabul edilmekte ve evrelendirilmekteydi. Yapılan bir çalışmada 1 cm'den küçük Noninvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK tanısı alan ve ameliyat sonrasında radyoaktif iyot tedavisi almayan 52 hasta ile 1 cm'den Küçük İnvaziv Foliküler

Varyant PTK tanısı alan 57 hastalık bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Noninvaziv tümörleri içeren çalışma grubunda hiçbir hastada nüks ve metastaz gözlenmemiştir. Buna karşılık İnvaziv Foliküler Varyant PTK tanılı tümörleri içeren grupta başvuru anında 5 hastada lenf düğümü metastazı izlenmiş ve 1 hastada takip sonrası lenf düğümü metastazı izlenmiştir. Bu sonuçlarla 1 cm'in altındaki Noninvaziv Foliküler Varyant PTK tanılı lezyonların takibinde nüks ve metastaz görülmediği bildirilmiştir ve 1 cm'in altındaki bu lezyonlara da NIFTP tanısı verilmesi gerektiği ifade edilmiştir [57].

Çalışmamızda vakalarımızı incelerken tüm vakaların kapsüllü olup olmadığı not edildi. Kapsüllü tümörlerin kapsül kalınlığı ölçüldü. Kapsüllü tümörler kapsül kalınlığına göre 0,5 mm'den kalın ve ince olmak üzere ikiye ayrıldı. İnvaziv olmayan tümörlerin %24,2'si iyi sınırlı iken, %66,7'sinin kapsül kalınlığı 0,5 mm'den ince ve %9,1'inin ise 0,5 mm'den kalın bulundu. İnvaziv tümörlerin %7,1'i iyi sınırlı iken, %60,7'sinin kapsül kalınlığı 0,5 mm'den ince ve %32,2'sinin ise 0,5 mm'den kalın bulundu. İnvaziv olan ve invaziv olmayan tümörler, kapsül kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,032$). Bu veriler kapsül kalınlığının 0,5mm'den kalın olmasının invazyon gösteren tümörlerde daha sık görülen bir bulgu olduğunu göstermektedir. Tümörleri histomorfolojik tiplerine göre gruplandırarak yaptığımız karşılaştırmada ise gruplar arasında kapsül kalınlığı açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durum çalışmamızdaki vaka sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Tümör kapsül kalınlığının Enkapsüle Foliküler Varyant PTK'da invazyonu öngörmeye faydasını araştıran bir çalışmada toplan 92 tümör (39 NIFTP, 15 Noninvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK ve 38 İEFV-PTK) incelenmiştir. Tümör kapsül kalınlığı, Noninvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK ile karşılaştırıldığında NIFTP'de önemli ölçüde daha ince saptanmıştır ve İEFV-PTK 'de ise diğer iki gruba göre önemli ölçüde daha kalın tespit edilmiştir. NIFTP ve Noninvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK arasında ayırım yaparken tümör kapsül kalınlığı ek yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. 0,2 mm'den daha fazla bir kapsül kalınlığı, Enkapsüle Foliküler Varyant PTK için şüphe uyandırması gerektiği ve bu nedenle gönderilen dokunun NIFTP dışlama kriterleri için daha kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Kalınlığı 0,5 mm'yi aşan tümörlerde ise küçük bir invazyon

odağının gözden kaçırılmamasını sağlamak için ek doku seviyeleri ile inceleme yapılmasının önemli olduğu ifade edilmiştir [58].

Tiroidin kapsüllü/iyi sınırlı olan foliküler paternde gelişim gösteren lezyonlarının sınıflandırılmasında 1950’li yıllardan günümüze değin süren bir tartışma mevcuttur. Papiller nükleer özelliklerin lezyonda fokal olarak izlenmesi ve/veya iyi gelişmemiş olması patologları ikilemede bırakan temel problemdir. Günümüzde NIFTP’nin kriterlerinin belirlenmesiyle papiller nükleer özelliklerin skorlanması önerilmiştir [3]. Bu skorlamada nükleer özellikler üç grupta değerlendirilir

1. Boyut ve şekil (irileşme, kalabalıklaşma, üst üste binme ve uzama): 1 puan

2. Nükleer membran düzensizlikleri (düzensiz sınırlar, oluk-çentik, katlantı, psödoinklüzyon): 1 puan

3. Kromatin özellikleri (buzlu cam görünümü, berraklaşma): 1 puan

Biz de çalışmamızda yukarıda tariflenen ve her bir grupta yer alan nükleer özelliklerin ayrı ayrı benzer özelliklerde olup olmadığını ve bu özelliklerden hangisinin NIFTP tanısında daha belirleyici olduğunu araştırmayı amaçladık. Bu sebeple tüm vakaların nükleer özelliklerini 8 farklı kategoride inceleyerek gruplar arasında karşılaştırmalarda bulunduk. Temel amacımız NIFTP tanısı alan vakaların nükleer özelliklerini, invaziv PTK-ES ve İEFV-PTK tanısı alan vakalarla kıyaslayıp hangi özelliğin tanısal açıdan hangi grupta daha belirgin olduğunu belirlemek ve gruplar arası farkları tespit etmektir.

Çalışmamızda nükleer irileşme ve buzlu cam görünümü İEFV-PTK ve invaziv PTK-ES grubunda yaygın olarak izlenip NIFTP grubunda sıklıkla fokal izlendiği tespit edildi. Bu iki değişken için gruplar arası fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. NIFTP ile İEFV-PTK ve invaziv PTK-ES grubunun karşılaştırılmasında diğer nükleer özelliklerin anlamlı bir fark göstermemesi fakat nükleer irileşme ve buzlu cam görünümünün NIFTP’de bahsi geçen diğer iki gruptan farklı olması dikkatimizi çekti. Bu veriler, bu iki nükleer özelliğin İEFV-PTK ve invaziv PTK-ES tanısı alan tümörlerde NIFTP’ye göre papiller nükleer özellikleri belirlerken diğer nükleer özelliklere göre daha belirleyici olduğunu göstermiştir.

Nükleer kalabalıklaşma/üstüste binme, uzama/elongasyon ve düzensiz nükleer sınır açısından karşılaştırma yapıldığında NIFTP ve İEFV-PTK arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Nükleer kalabalıklaşma/üstüste binme, uzama/elongasyon ve düzensiz nükleer sınırın en yaygın olduğu grup ise invaziv PTK-ES grubudur. Bu grubun her üç değişken için NIFTP den farkı istatistiksel olarak da anlamlıydı. Oluk/çentik ve periferik nükleol bu üç grup arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemekteydi. Psödoinklüzyon en yaygın olarak invaziv PTK-ES grubunda izlendi ve NIFTP ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda invaziv olan ve olmayan tümörler mitoz ve Ki67 proliferasyonu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplara ayırarak incelediğimizde ise Ki67 proliferasyon indeksinde Foliküler Adenom ile İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörler arasında ve NIFTP ile İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,013$). İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörlerde Ki67 proliferasyon indeksi diğer iki gruba göre daha yüksekti.

Yüksek mitotik aktivite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi fakat vakalarımız arasında dikkatimizi çeken ve çalışmamıza 'yüksek proliferatif aktivite gösteren foliküler tümör' ismiyle dâhil ettiğimiz iki vaka mevcuttu. Bu iki vakanın sınıflandırılmasında, vakaların histomorfolojik özellikleri sebebiyle zorlanılmıştır. Bu vakalarda -seri kesitlerle yapılan incelenmeye rağmen- kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon saptanmamıştır. Bahsi geçen tümörler %50'den fazla solid/trabeküler gelişim paterni göstermekteydi ve hiçbirinde papiller nükleer özellikler mevcut değildi. Her iki vakada da dikkat çeken bir diğer özellik Ki67 proliferasyon indeksinin %10 un üzerinde olması ve mitotik aktivitenin $3/2\text{mm}^2$ den fazla olmasıydı (Ki67 proliferasyon indeksleri: %13,4 ve %17,2'dir. Mitotik aktivite $4/2\text{mm}^2$, $7/2\text{mm}^2$ dir.).

DSÖ'nün 2022 yılında güncellediği tiroid tümörleri sınıflamasında bahsi geçen Diferansiyel Yüksek Dereceli Foliküler Tiroid Karsinomu'nun karakteristik histolojik özelliği nekroz ve/veya aşırı mitotik aktivitedir ($5/2\text{mm}^2$ mitoz). Ayrıca bu tümörlerde

kısmi enkapsülasyon görülse de vasküler, lenfatik, perinöral ve ekstratiroidal invazyonlar yaygın olarak bulunur [4, 59-61].

Çalışmamızdaki söz konusu her iki tümör enkapsüle olup tümörlerde kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon izlenmedi. İnvazyon izlenmemesine rağmen yüksek Ki67 indeksi ve artmış mitotik aktivite, bu tümörlerin Yüksek Dereceli Foliküler Tiroid Karsinomu olarak adlandırıp adlandırılmayacağı sorusunu akla getirmektedir. Bir başka soru da bu tümörlerin invazyon göstermemesi sebebiyle ‘Düşük Riskli Tiroid Neoplazileri’ grubunda mı incelenmesi gerektiğidir.

Yüksek mitotik aktivite ve/veya tümör nekrozu gösteren enkapsüle foliküler hücre kökenli tiroid tümörleri üzerine yapılan 25 olgudan oluşan klinikopatolojik bir çalışmada tümörlerden 8 tanesinde invazyon izlenmemiştir. Olguların yalnızca 3 tanesinde nüks izlenmiştir. İnvazyon göstermeyen 8 vakanın hiç birinde nüks görülmemiştir. İnvazyon göstermeyen tümörlerin yaygın tümör nekrozu varlığında bile sakin seyirli bir davranışa sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışmadaki yüksek mitotik aktivite ve/veya tümör nekrozu gösteren enkapsüle foliküler hücre kökenli tiroid tümörlerinde en yaygın onkojenik değişikliğin NRAS mutasyonu olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda yüksek mitotik aktivite ve/veya tümör nekrozu gösteren bu noninvaziv tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması, biyolojilerini kesintiye uğratmış ve yüksek dereceli invaziv karsinomlara ilerlemelerini engellemiş olabileceği ifade edilmiştir [62].

Bongiovanni ve arkadaşlarının bildirdiği kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon göstermeyen yüksek mitotik aktivite ve nekroz gösteren tiroid tümörü olgusu prognostik olarak ilgi çekicidir. Hastada lobektomiden 3 yıl sonra torasik vertebrada kitle saptanmıştır [63].

Literatürdeki mevcut bulgular kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon göstermeyen yüksek mitotik aktivite ve nekroz gösteren tiroid tümörlerinin oldukça farklı klinik seyir gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu tümörlerin tanısal açıdan nerede konumlandırılacağı halen netleşebilmiş değildir. DSÖ'nün 2022 sınıflamasında da bu durum açıklığa kavuşturulmamıştır. Çalışmamızdaki bu iki vaka ile benzer özelliklere sahip tümörlerden oluşan daha geniş olgu serilerinde, prognoz takibi ve moleküler çalışmalarla bu belirsizlik netliğe kavuşturulabilir.

Çalışmamızda tümörleri incelerken gelişim paternlerine (solid, trabeküler, mikrofoliküler, makrofoliküler) göre değerlendirmelerde bulunundu. Paternler açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı.

Noninvaziv Enkapsüle PTK tanısı alan 3 adet vakada dikkatimizi çeken bir kaç özellik mevcuttur. Bu vakaların hiç birinde –seri kesitlerle inceleme yapılmasına rağmen- kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon izlenmedi. Nükleer özellikler skor 2 olarak izlendi ve hiç bir alanda papilla yapısı izlenmedi. Fakat tümörlerin gelişim paterni göz önüne alındığında her üç tümörün de %30'dan fazla %50 den az oranda solid/trabeküler gelişim gösterdiğini gözlemledik. DSÖ'nün sınıflandırmasına göre PTK'nin solid/trabeküler alt tipi için tümörün %50'den fazlasının solid/trabeküler paternde gelişim göstermesi gerekmektedir. Bununla birlikte NIFTP tanısı verebilmek için %30'dan daha az solid trabeküler paterne izin verilmektedir. Bu koşullarda çalışmamıza dâhil ettiğimiz bahsi geçen bu üç tümörün sınıflandırmada tam olarak nerede konumlandırılması gerektiği mevcut sınıflandırmaya göre net değildir. Çalışmamızda vaka sayımızın azlığı bu tümörlerle NIFTP arasında kıyas yapmamız için yeterli değildi. Çalışmada bu tümörler Noninvaziv Enkapsüle PTK grubuna dahil edildi.

Bir çalışmada Xu ve arkadaşları İnvaziv ve Enkapsüle Solid/Trabeküler PTK'ler karşılaştırılmıştır ve Enkapsüle Solid Trabeküler PTK'de lenf düğümü metastazı ve hastalısız sağ kalım için belirleyici faktörün solid trabeküler yüzdesinden ziyade kapsül invazyonu ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca enkapsüle lezyonların invaziv lezyonlara oranla daha sık RAS mutasyonu gösterdiğini ifade etmişlerdir [64].

Çalışmamıza dâhil edilen tüm vakalarda çevre tiroid dokusunda lenfositik tiroidit izlenip izlenmediği not edildi. Bulgulara göre invaziv olan ve olmayan tümörlerde çevre tiroid dokusunda lenfositik tiroidit izlenme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplara ayırarak incelendiğimizde de lenfositik tiroidit izlenme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde tiroid papiller karsinomu ve hashimoto tiroiditi olan üreme çağındaki kadınlarda seks hormonlarının ve lenfositlerin dağılımını inceleyen bir çalışma mevcuttur. Çalışmaya 15 normal tiroid dokusu, 15 NIFTP, 20 klasik subtip PTK, 17 İEFV-PTK, 9 PTK'nin kolumnar hücreli subtipini içeren olgular dahil edilmiştir. Bulgulara göre lenfositik infiltratın görülme sıklığının İEFV-PTK ve PTK'nin kolumnar hücreli subtipinde klasik subtip PTK'ye göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [65].

Çalışmamızda ayrıca enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazilerinde ve özellikle NIFTP ayırıcı tanısında yardımcı olarak kullanılan HBME1, CK19, Galektin-3 ve CD56 immün ekspresyonunun histomorfolojik bulgularla ilişkisini inceleyip karşılaştırıldı.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz tümörler ilk olarak - kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon göz önünde bulundurularak- invaziv olmayan tümörler ve invaziv olan tümörler olarak iki grupta incelendi. Çalışmamızda invaziv tümörlerin invaziv olmayan tümörlerle immünohistokimyasal boyanma özellikleri açısından karşılaştırıldı. Elde edilen verilerde, invaziv olmayan tümörlerin %39,4'ünün CK19 değeri negatif iken, %45,4'ünün CK19 ile fokal pozitif ve %15,2'si ise yaygın pozitif izlendi. İnvaziv tümörlerin ise %14,3'ünün CK19 negatif iken, %39,3'ünün CK19 ile fokal pozitif ve %46,4'ü yaygın pozitif olup invaziv tümörlerde invaziv olmayan tümörlere kıyasla daha belirgin ekspresyon izlendi.(p=0,014). Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplandırarak yaptığımız karşılaştırmada ise NIFTP grubunda CK19 ile Adenom grubuna ve İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörler grubuna göre daha belirgin ekspresyon izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,004 ve p=0,046). Ayrıca adenom grubunda İnvaziv Enkapsüle Foliküler/Solid Trabeküler Varyant PTK ve İnvaziv PTK-ES gruplarına göre CK19 ile daha düşük ekspresyon saptandı ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı fark bulundu (p<0,001).

CK19 düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratin olup normal tiroid dokusunda da ekspresyon gösterebilmektedir. Foliküler neoplazilerde ise sıklıkla ekspresyon izlenmez ya da zayıf ekspresyon görülür. Zayıf fokal CK19 ekspresyonunun büyük oranda benign tiroid lezyonlarında izlenmesiyle birlikte, yapılan çalışmalarda yaygın ekspresyonun sıklıkla papiller karsinomlar (foliküler gelişim paternine sahip olanlar

da dahil olmak üzere) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24, 36, 38]. Bir çalışmada 9 NIFTP, 18 PTK, 11 İEFV-PTK, 24 foliküler adenom ve 11 multinodüler guatr/adenomatoid nodül CK19 immün ekspresyonu açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre NIFTP'lerin %66.7'si, PTK'lerin %83.3'ü, İEFV-PTK'lerin %81.8'i, foliküler adenomların %33.3'ü ve multinodüler guatr/adenomatoid nodüllerin %45,4'ü CK19' u ekspresyonu göstermiştir. CK19' un ekspresyonundaki fark, NIFTP'ye karşı foliküler adenomda ve NIFTP'ye karşı multinodüler guatr/adenomatoid nodülde için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [66].

Çalışmamızdaki invaziv tümörler ile invaziv olmayan tümörler HBME-1 ekspresyonu açısından karşılaştırdığında elde edilen verilerde, invaziv olmayan tümörlerin %48,5'inde HBME-1 negatif iken, %18,2'si HBME-1 ile fokal pozitif ve %33,3'ü ise yaygın pozitif izlendi. İnvaziv tümörlerin ise %17,9'unda HBME-1 negatif iken, %21,4'ünde HBME-1 fokal pozitif ve %60,7'si ise yaygın pozitif izlendi (p=0,035). Bu bulgularla invaziv tümörlerde HBME-1 ekspresyonunun daha belirgin olduğu anlaşıldı.

Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplandırarak yaptığımız karşılaştırmada ise NIFTP grubunda HBME-1 ile Adenom grubuna göre daha belirgin ekspresyon izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016). Ayrıca adenom grubunda İnvaziv Enkapsüle Foliküler/Solid Trabeküler Varyant PTK ve İnvaziv PTK-ES gruplarına göre HBME-1 ile daha düşük ekspresyon saptandı ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı fark bulundu (p<0,001). Bu bulgularda NIFTP ve adenom ayırıcı tanısında kullanılacak immün panelde HBME-1 ekspresyonunun varlığının NIFTP lehine bir bulgu olduğu anlaşılıp PTK ile NIFTP ayırıcı tanısında HBME-1 fayda sağlamadığı saptandı ve bu iki durum literatür ile uyumludur.

Bir diğer bulgu ise; İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörlerden oluşan grupta, İnvaziv PTK-ES gruplarına göre HBME-1 ile daha düşük ekspresyon saptanıp gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunmasıdır (p=0,024).

HBME-1 bir tür antimezotelyal monoklonal antikor olup mezotelyal hücrelerin mikrovilluslarının üzerinde bulunan tam olarak tanımlanamamış bir yüzey antijenine bağlanır [35]. HBME-1'in epitopunun gizemini koruyor olmasının yanısıra HBME-1'in tiroidin papiller/foliküler karsinomlarında ve NIFTP de ekspresyon gösterdiği

bilinmektedir. HBME-1, papiller farklılaşmada belirgin bir yol gösterici olmamasına rağmen, pozitifliği malign tümörleri benign tümörlerden ayırmada yardımcıdır [24, 36, 37].

Bir çalışmada 9 NIFTP, 18 PTK, 11 İEFV-PTK, 24 foliküler adenom ve 11 multinodüler guatr/adenomatoid nodül HBME1 immün ekspresyonu açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre NIFTP'lerin %77.8'i, PTK'lerin %88.9'u, İEFV-PTK'lerin %81.8'i, FA'lerin %16.7'si ve multinodüler guatrların %18.2'si HBME-1 ekspresyonu göstermiştir. HBME1 ekspresyonundaki fark, NIFTP'ye karşı FA'da (nitel; $p < 0.05$) ve NIFTP'ye karşı multinodüler guatrda ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlıdır. NIFTP ile PTK'de (geleneksel ve invaziv foliküler varyant PTK) HBME1 için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p \geq 0.2$) [66].

Başka bir çalışmada ise 40 Hiperplastik Nodül, 35 Foliküler Adenom, 54 Klasik PTK ve 84 Foliküler Varyant PTK, 4 Foliküler Karsinom, 6 İnsular Karsinom, 7 Hurthle Hücreli Karsinom ve 2 Anaplastik Karsinom HBME1 ekspresyonu açısından karşılaştırıldı. Sonuçlara göre HBME-1 pozitifliğinin maligniteyi desteklediğini fakat papiller farklılaşmaya spesifik olmadığı saptandı [36].

Çalışmamızda invaziv tümörler invaziv olmayan tümörlerle Galektin-3 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında elde edilen verilerde Galektin-3 ile bu iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplandırarak yaptığımız karşılaştırmada ise İnvaziv PTK-ES grubunda, Foliküler Adenom ve NIFTP gruplarına göre Galektin-3 ile belirgin ekspresyon izlendi ve anlamlı fark saptandı. Bulgularımızın bir kısmı literatür ile benzerlik gösterse de Galektin-3 immün ekspresyonunun invaziv non-invaziv tümörler arasında farklılık göstermemesi yeteri kadar güvenilir olmadığını düşündürmektedir.

Galektin-3, hücre glikoproteinleri ve glikolipidler üzerindeki β -galaktositleri tanıyan ve bağlayan büyük bir protein ailesinin üyesidir [39]. Galektin-3 çekirdekte, sitoplazmada ve hücre dışı boşlukta bulunabilir. Apoptoz, hücre motilitesi ve T hücre büyümesinin düzenlenmesinde rol oynar ve ayrıca tiroid malignitelerinde ekspresyonu artar [40, 41].

Cho ve ark.'larının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada 55 İEFV-PTK, 45 NIFTP, 43 Yaygın İnvaziv Foliküler Varyant PTK ve 64 foliküler neoplaziyi HBME-

1, CK19, Gal-3 ve CD56 immünekspresyonları açısından karşılaştırmıştır. Galektin-3 ekspresyonunun NIFTP ile invaziv PTK-ES ayırımında kullanmak için uygun olmadığı saptanmıştır. İnfiltratif Foliküler Varyant PTK'nin ise bahsi geçen iki gruba göre daha fazla Galektin-3 ekspresyonu gösterdiği bildirilmiştir [67].

Çalışmamızda CD56 kaybı 0-3 arasında skorlandı ve tam kayıp skor 3 olarak değerlendirildi. Bulgulara göre invaziv olmayan tümörlerin %24,2'sinde CD56 ile hiç kayıp yok iken, %14,2'sinde kısmi kayıp, %39,4'ünde yaygın kayıp ve %21,2'sinde ise tam kayıp izlendi. İnvaziv tümörlerin ise %3,6'sında CD56 ile hiç kayıp yokken 0 iken, %7,1'inde kısmi kayıp, %21,4'ünde yaygın kayıp ve %67,9'unda tam kayıp izlendi (p=0,002).

CD56, normal olarak tiroid foliküler hücrelerinde eksprese edilen bir nöral hücre adezyon molekülüdür. CD56 ekspresyonunun PTK, Foliküler Karsinom ve Anaplastik Karsinom vakalarında azaldığı ve ekspresyon kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir [38, 42, 43].

Bir çalışmada CD56 ekspresyonu, malign tümörlerin %58,2'sinde ve benign tümörlerin %7,6'sında kaybolmuştur (p<001). Aynı çalışmada Papiller karsinomun foliküler varyantı ile foliküler karsinom arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (p =.282) [38].

Daha önce yukarıda da bahsi geçen bir başka çalışmada (Cho ve ark.'larının 2018) 55 İEFV-PTK, 45 NIFTP, 43 yaygın İEFV-PTK ve 64 foliküler neoplaziyi CD56 immün ekspresyonları açısından karşılaştırmıştır. CD56 ekspresyon kaybının NIFTP ile invaziv PTK-ES ayırımında faydalı olmadığı saptanmıştır. İnfiltratif foliküler varyant PTK'de ise NIFTP ve İEFV-PTK grubuna göre daha fazla kayıp olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir [67].

Rutinde kullandığımız CK19, HBME-1, Galektin-3 ve CD56'dan oluşan immün panel ele alındığında, bulgularımıza göre foliküler adenom-NIFTP ayırıcı tanısında CK19, HBME-1 ve CD56 kaybı tanısal açıdan yardımcıdır, Galektin-3 ise bu ayırıda faydasızdır. NIFTP- İEFV-PTK ayırımında ise CK19, HBME-1, Galektin-3 CD56 immünekspresyonu ayırıcı tanıda faydasızdır.

Çalışmamızda invaziv olmayan tümörlerin %21,2'sinin CD44 negatif iken, %36,4'ünün CD44 ile zayıf boyanma, %24,2'sinde orta şiddetli boyanma ve

%14,2'sinin ise yaygın güçlü boyanma izlendi. İnvaziv tümörlerin ise %3,6'sının CD44 negatif iken, %17,8'inin CD44 ile zayıf boyanma, %39,3'ünde orta şiddetli boyanma ve %39,3'ünde yaygın güçlü boyanma izlendi. Bu bulgularla invaziv olan tümörlerde invaziv olmayan tümörlere göre CD44 ile güçlü yaygın boyanma izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,032). Bu bulgular, enkapsüle tümörlerde şiddetli CD44 ekspresyonu izlendiği durumda, kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon açısından daha dikkatli inceleme yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Tümörler histolojik tiplerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldığında İEFV-PTK ile invaziv PTK-ES arasında CD44 ekspresyonunun şiddeti açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,037). İEFV-PTK'nin %75'inde yaygın güçlü ekspresyon izlenmiş olup %16,7'sinde orta şiddetli ekspresyon izlenmiştir. İnvaziv PTK-ES'nin %11,1 inde yaygın güçlü ekspresyon izlenmiş olup %77,8 inde orta şiddette ekspresyon saptanmıştır. İnvaziv/İnvazyon Şüpheli Foliküler Tümörler grubuna göre İEFV-PTK'de CD44 ile daha belirgin ekspresyon saptanmıştır (p=0,001). Ayrıca foliküler adenom ve İEFV-PTK arasında CD44 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İEFV-PTK'de foliküler adenoma göre daha yaygın ve güçlü CD44 ekspresyonu izlenmiştir. NIFTP ile hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

CD44 ekstrasellüler matrikste bulunan hiyaluronik asidin ana hücre yüzey reseptörüdür [44]. CD44'ün hiyaluronik aside bağlanması hücre adezyonunu, göçünü ve proliferasyonunu artıran hücresel sinyallere neden olur [47].

CD44 aynı zamanda iyi bilinen bir kök hücre belirteçidir ve tümör invazyonu ve metastazı ile yakından ilişkilidir. Epitelden mezenkimal geçiş gösteren kanser hücreleri, kök hücre benzeri özellikler kazanır ve bu hücrelerde CD44 ekspresyonunda bir artış izlenir [48, 49]. Tiroid papiller karsinomunda spesifik olarak eksprese edilen bazı kanser kök hücre belirteçleriyle (CD24, CD44, CD133 ve ALDH1) klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada CD44 ün BRAF mutasyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [9].

Epitelyal mezenkimal geçişte rol oynayan CD44 birçok kanser türünün davranışını saptama konusunda yol gösterdiği için patologların ilgisini çekmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom'da kısa sağkalımı öngörmede CD44 ekspresyonunun faydalı olduğu saptanmıştır [68].

Mevcut literatür bulguları ve çalışmamızda elde ettiğimiz veriler dikkate alındığında CD44'ün yaygın ve güçlü pozitifliği invaziv tümörlerde invaziv olmayanlara göre daha sık izlendiği anlaşıldı. İEFV-PTK'de foliküler adenoma göre daha yaygın ve güçlü CD44 ekspresyonu izlenmesi, CD44'ün tümör invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu da invazyon şüphesi duyulan tümörlerde CD44 çalışmasının patoloğa fikir verebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, CD44 ile yaygın ve güçlü boyanma gösteren enkapsüle tiroid tümörlerinin invazyon açısından daha dikkatli araştırılması gerekmektedir.

Maspin farklı hücre tiplerinde farklı aktiviteler göstermektedir. Meme, prostat, timus, plasenta, uterus, böbrekler ve ince ve kalın bağırsakların normal epitelinde pozitif izlenirken; pankreas, over ve tiroidin normal hücrelerinde negatif olduğu görülmüştür [52-54]. Tiroisit kaynaklı tiroid neoplazilerinde maspin ekspresyonunu araştıran bir çalışmada normal tiroisitlerde, tiroidin normal stromal hücrelerinde ve foliküler adenomlarda maspin ekspresyonu izlenmemiştir. Foliküler karsinomların % 12.5'i ve papiller karsinomların % 30.5'inde ise maspin ile immün reaksiyon izlenmiştir. Ayrıca, anaplastik karsinomların % 48,2'sinde yaygın maspin ekspresyonu izlenmiştir. Bu bulgular, diğer karsinomların aksine, maspin ekspresyonunun tiroid karsinomunun biyolojik saldırganlığıyla ilişkili olduğunu göstermektedir [53].

Son çalışmalar Maspin'in tümör tomurcuklanmasının tayini için de iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Nükleer maspin ekspresyonunun yüksek tümör tomurcuklanması ve agresif seyrin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. Bu durum maspinin epitelyal mezenkimal geçişte rol oynamasıyla ilişkilendirilmektedir [69, 70].

Çalışmamızda tüm vakalara uyguladığımız Maspin antikoru ile sadece iki vakada ekspresyon izlendi. Her iki vaka PTK'nin kötü prognozlu alt tipi olan tall cell PTK komponentini içermekteydi. Ayrıca dikkatimizi çeken bir bulgu da Maspin ekspresyonunun kapsül invazyonun izlendiği alanlarda görülmesi idi. Az sayıda tümörde ekspresyon izlenmesi sebebiyle enkapsüle foliküler tümörlerde Maspin ekspresyonunun önemi istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ancak boyanma görülen az sayıdaki tümörde Maspin ile invazyon alanında boyanma izlenmesi

anjiyoinvazyon ve metastaz ile ilişkili olduğu bilinen Maspin ekspresyonunun, tiroid tümörlerinde epitelyal mezenkimal geçişle ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür. Bu durumun netleşmesi için daha geniş olgu serilerinde çalışma yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.



6. SONUÇLAR

1) Çalışmamızda vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları tiroidin foliküler epitel hücreli neoplazilerinin epidemiyolojisi ile uyumludur.

2) Çalışmaya dahil edilen invaziv tümörler ile invaziv olmayan tümörler arasında tümör boyutu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tümörlerin histomorfolojik tiplerine göre gruplandırılarak yapılan karşılaştırmada da tümör boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

3) İnvaziv olan ve invaziv olmayan tümörler, kapsül kalınlığı bakımından karşılaştırıldığında kapsül kalınlığının 0,5 mm'den kalın olmasının invazyon gösteren tümörlerde daha sık görülen bir bulgu olduğu saptandı. Kalın kapsüllü tümörlerin invazyon açısından daha dikkatli incelenmesi gerekmektedir.

4) Papiller nükleer özelliklerden, nükleer irileşme ve buzlu cam görünümünün İEFV-PTK ve İnvaziv PTK-ES gruplarında NIFTP olgularına göre daha belirgin ve yaygın olduğu, gruplar arası bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

5) Yüksek mitotik aktivite açısından gruplar arasında ve invazyon varlığına göre yapılan gruplamada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. 'Yüksek Proliferatif Aktivite Gösteren Foliküler Tümör' olarak adlandırdığımız, papiller nükleer özelliği olmayan ve invazyon göstermeyen iki vakanın özellikleri itibariyle mevcut literatürde sınıflandırılması yapılamamıştır. Çalışmadaki vaka sayısı kısıtlılığı ve hastaların prognoz takibinin yapılamamış olması sebebiyle bu iki tümörün klinik seyri bilinmemektedir. Bu iki vaka ile benzer özelliklere sahip, yüksek proliferatif aktivite gösteren, non-invaziv enkapsüle tümörlerden oluşan daha geniş olgu serilerinde, moleküler çalışmaların da desteğiyle bu belirsizlik netliğe kavuşturulabilir.

6) Çalışmamızda tümörleri incelerken gelişim paternlerine (solid, trabeküler, mikrofoliküler, makrofoliküler) göre karşılaştırmalar yapıldı. Paternler açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. Non-invaziv Enkapsüle PTK tanı grubu içinde yer alan 3 adet vakada kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon izlenmedi. Nükleer özellikler skor 2 olarak izlendi ve hiç bir alanda papilla yapısı izlenmedi. Fakat tümörlerin gelişim paterni göz önüne alındığında her üç tümörün de %30'dan fazla %50 den az oranda solid/trabeküler gelişim gösterdiği gözlemlendi. DSÖ'nün

sınıflandırmasına göre PTK'nin solid/trabeküler alt tipi için tümörün %50'den fazlasının solid/trabeküler paternde gelişim göstermesi gerekmektedir. Bununla birlikte NIFTP tanısı verebilmek için %30'dan daha az solid trabeküler paterne izin verilmektedir. Çalışmamızda vaka sayımızın azlığı nedeniyle bu özelliklere sahip tümörlerle, NIFTP arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

7) İnvaziv olan ve olmayan tümörlerde çevre tiroid dokusunda lenfositik tiroidit izlenme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Tümörleri histolojik tiplerine göre gruplara ayırarak incelediğimizde de lenfositik tiroidit izlenme sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

8) Rutinde kullandığımız CK19, HBME-1, Galektin-3 ve CD56'dan oluşan immün panel ele alındığında, bulgularımıza göre foliküler adenom-NIFTP ayırıcı tanısında CK19, HBME-1 boyanması ve CD56 kaybının tanısal açıdan yardımcı olduğu, Galektin-3'ün ise bu ayırıcıda faydasız olduğu tespit edildi. NIFTP ile İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant PTK ayırımında ise CK19, HBME-1, Galektin-3 CD56 immünekspresyonunun ayırıcı tanıda faydasız olduğu anlaşıldı.

9) Yapılan CD44 immünohistokimya çalışmasında invaziv olan tümörlerde, invaziv olmayan tümörlere göre CD44 ile daha yaygın ve güçlü boyanma izlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu bulgular; şiddetli CD44 ekspresyonun, enkapsüle tümörlerde kapsül invazyonu ve anjiyoinvazyon açısından uyarıcı nitelikte olduğunu göstermiştir.

10) Maspin antikoru ile sadece iki vakada, kapsül invazyonunun görüldüğü alanda ekspresyon izlendi. Ekspresyonun izlendiği her iki vakada da Tall Cell PTK komponenti bulunmakta idi. Maspin ile invazyon alanında boyanma izlenmesi Maspin ekspresyonunun, tiroid tümörlerinde epitelyal mezenkimal geçişle ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür. Ancak az sayıda vakada boyanma olması sebebiyle Maspin ekspresyonunda istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Zampi, G., M. Carcangiu, and J. Rosai. *Thyroid tumor pathology*. in *Proceedings of an international workshop, San Miniato, Italy*. 1984.
2. Lloyd, R., OR, Klöppel G., Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 2017, Lyon: IARC Press.
3. 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 oncology*, 2016. **2**(8): p. 1023-1029.
4. Baloch, Z.W., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms*. *Endocrine pathology*, 2022. **33**(1): p. 27-63.
5. Hung, Y.P. and J.A. Barletta, *A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)*. *Histopathology*, 2018. **72**(1): p. 53-69.
6. Zou, Z., et al., *Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells*. *Science*, 1994. **263**(5146): p. 526-529.
7. Boltze, C., et al., *Maspin in thyroid cancer: its relationship with p53 and clinical outcome*. *Oncology reports*, 2003. **10**(6): p. 1783-1787.
8. Chen, C., et al., *The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications*. *Journal of hematology & oncology*, 2018. **11**(1): p. 1-23.
9. Han, S.-A., et al., *Prognostic value of putative cancer stem cell markers (CD24, CD44, CD133, and ALDH1) in human papillary thyroid carcinoma*. *Pathology-Research and Practice*, 2017. **213**(8): p. 956-963.
10. Hall, J.E. and M.E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
11. Mills, S., *Histology for pathologists*. 4 ed. 2012, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Moore, K.L., T.V.N. Persaud, and M.G. Torchia, *The developing human-e-book: clinically oriented embryology*. 2018, Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
13. Erickson, L.A., *Atlas of endocrine pathology*. 1 ed. 2014, New York: Springer Science & Business Media.
14. Singh, V., *Textbook of Anatomy Head, Neck, and Brain; Volume III*. 2 ed. Vol. 3. 2014, New Delhi: Elsevier Health Sciences.
15. 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.

16. Pawlina, W. and M.H. Ross, *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 7 ed. 2016, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Goldblum, J.R., et al., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. 11 ed. 2017: Elsevier Health Sciences.
18. Lindsay, S., *Carcinoma of the thyroid gland: A clinical and pathologic study of 293 patients at the University of California hospital, chapter VI*. Pathologic Study of Thyroid Carcinoma: Classification of Thyroid Carcinoma. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1960: p. 30-65.
19. Rosai, J., *Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases*. The American journal of surgical pathology, 1977. **1**(2): p. 123-130.
20. Livolsi, V., J. Albores-Saavedra, and S. Asa, *Papillary carcinoma In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). WHO classification of tumors-pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. 2004, IARC press: Lyon, France.
21. Liu, J., et al., *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity*. Cancer, 2006. **107**(6): p. 1255-1264.
22. Rivera, M., et al., *Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns*. Modern pathology, 2010. **23**(9): p. 1191-1200.
23. Chan, J., Y. Nikiforov, and G. Tallini, *Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumors*. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: p. 75-80.
24. Baloch, Z., O. Mete, and S.L. Asa, *Immunohistochemical biomarkers in thyroid pathology*. Endocrine Pathology, 2018. **29**(2): p. 91-112.
25. Kakudo, K., *How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules*. Gland Surgery, 2018. **7**(Suppl 1): p. S8.
26. Harrer, P., et al., *The clonality of nodules in recurrent goiters at second surgery*. Langenbeck's archives of surgery, 1998. **383**(6): p. 453-455.
27. 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.
28. Hofman, V., et al., *Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility*. Virchows Archiv, 2009. **455**(1): p. 21-33.
29. Nechifor-Boila, A., et al., *Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and imunohistochemical analysis of 29 cases*. Pathology-Research and Practice, 2015. **211**(4): p. 320-325.

30. Brandler, T.C., et al., *Does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) have a unique molecular profile?* American Journal of Clinical Pathology, 2018. **150**(5): p. 451-460.
31. LiVolsi, V., et al., *Neoplasms of Thyroid: Follicular thyroid carcinoma*. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
32. Fletcher, C.D., *Diagnostic histopathology of tumors: 2-volume set with CD-ROMs*. 2007: Elsevier Health Sciences.
33. Rosai, J., et al., *Papillary thyroid carcinoma*. WHO classification of tumours of endocrine organs, 2017. **10**: p. 81-91.
34. Mete, O. and S.L. Asa, *Endocrine Pathology with Online Resource*. 2016: Cambridge University Press.
35. Dahlstrom, J.E., et al., *Distinctive microvillous brush border staining with HBME-1 distinguishes pleural mesotheliomas from pulmonary adenocarcinomas*. Pathology, 2001. **33**(3): p. 287-291.
36. Cheung, C.C., et al., *Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. Modern pathology, 2001. **14**(4): p. 338-342.
37. 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*. Endocrine pathology, 2016. **27**(3): p. 224-232.
38. Dunderović, 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*. Diagnostic pathology, 2015. **10**(1): p. 1-18.
39. Barondes, S.H., et al., *Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins*. Cell, 1994. **76**(4).
40. Liu, F.-T. and G.A. Rabinovich, *Galectins as modulators of tumour progression*. Nature Reviews Cancer, 2005. **5**(1): p. 29-41.
41. Xu, X.-C., A.K. El-Naggar, and R. Lotan, *Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications*. The American journal of pathology, 1995. **147**(3): p. 815.
42. El Demellawy, D., et al., *Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid*. Pathology-Research and Practice, 2009. **205**(5): p. 303-309.
43. Park, W.Y., et al., *Diagnostic value of decreased expression of CD56 protein in papillary carcinoma of the thyroid gland*. Basic and Applied Pathology, 2009. **2**(2): p. 63-68.
44. Aruffo, A., et al., *CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate*. Cell, 1990. **61**(7): p. 1303-1313.

45. Francke, U., B. Foellmer, and B. Haynes, *Chromosome mapping of human cell surface molecules: monoclonal anti-human lymphocyte antibodies 4F2, A3D8, and A1G3 define antigens controlled by different regions of chromosome 11*. Somatic cell genetics, 1983. **9**(3): p. 333-344.
46. Thorne, R.F., et al., *Evaluating nuclear translocation of surface receptors: recommendations arising from analysis of CD44*. Histochemistry and cell biology, 2020. **153**(2): p. 77-87.
47. Prochazka, L., R. Tesarik, and J. Turanek, *Regulation of alternative splicing of CD44 in cancer*. Cellular signalling, 2014. **26**(10): p. 2234-2239.
48. Mani, S.A., et al., *The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells*. Cell, 2008. **133**(4): p. 704-715.
49. Yan, Y., X. Zuo, and D. Wei, *Concise review: emerging role of CD44 in cancer stem cells: a promising biomarker and therapeutic target*. Stem cells translational medicine, 2015. **4**(9): p. 1033-1043.
50. Bass, R., A.-M.M. Fernández, and V. Ellis, *Maspin inhibits cell migration in the absence of protease inhibitory activity*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(49): p. 46845-46848.
51. Zhang, M., et al., *Maspin is an angiogenesis inhibitor*. Nature medicine, 2000. **6**(2): p. 196-199.
52. Iezzi, G., et al., *Maspin expression in oral squamous cell carcinoma*. Journal of Craniofacial Surgery, 2007. **18**(5): p. 1039-1043.
53. Ito, Y., et al., *Maspin expression is directly associated with biological aggressiveness of thyroid carcinoma*. Thyroid, 2004. **14**(1): p. 13-18.
54. Maass, N., et al., *Expression of the tumor suppressor gene Maspin in human pancreatic cancers*. Clinical cancer research, 2001. **7**(4): p. 812-817.
55. Nikiforov, Y.E., et al., *Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features*. JAMA oncology, 2018. **4**(8): p. 1125-1126.
56. Xu, B., et al., *How many papillae in conventional papillary carcinoma? A clinical evidence-based pathology study of 235 unifocal encapsulated papillary thyroid carcinomas, with emphasis on the diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. Thyroid, 2019. **29**(12): p. 1792-1803.
57. 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.
58. French, B., G. Hattier, and S.K. Mardekian, *Utility of tumor capsule thickness as a predictor of invasion in encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma and a diagnostic tool for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*. International Journal of Surgical Pathology, 2020. **28**(1): p. 13-19.

59. Hiltzik, D., et al., *Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2006. **106**(6): p. 1286-1295.
60. Wong, K.S., et al., *Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome*. *Thyroid*, 2021. **31**(6): p. 933-940.
61. Xu, B., et al., *Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases*. *Histopathology*, 2022. **80**(2): p. 322-337.
62. Rivera, M., et al., *Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study*. *Human pathology*, 2010. **41**(2): p. 172-180.
63. Bongiovanni, M., et al., *Well-differentiated follicular patterned tumors of the thyroid with high-grade features can metastasize in the absence of capsular or vascular invasion: report of a case*. *International Journal of Surgical Pathology*, 2014. **22**(8): p. 749-756.
64. Xu, B., et al., *Redefining the Solid Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Multi-institutional Retrospective Study*. *Histopathology*, 2022.
65. Muzashvili, T., et al., *DISTRIBUTION OF SEX HORMONES AND LYMPHOCYTES IN REPRODUCTIVE WOMAN WITH THYROID PAPILLARY CARCINOMA AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS*. *Georgian Medical News*, 2020(307): p. 193-200.
66. Sadiq, Q., et al., *HBME1 and CK19 expression in non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) vs other follicular patterned thyroid lesions*. *World Journal of Surgical Oncology*, 2021. **19**(1): p. 1-9.
67. Cho, H., J.Y. Kim, and Y.L. Oh, *Diagnostic value of HBME-1, CK19, Galectin 3, and CD56 in the subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma*. *Pathology International*, 2018. **68**(11): p. 605-613.
68. Lee, Y.-M., et al. *Immunohistochemical expression of CD44, matrix metalloproteinase2 and matrix metalloproteinase9 in renal cell carcinomas*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019. Elsevier.
69. Gurzu, S. and I. Jung, *Subcellular Expression of Maspin in Colorectal Cancer: Friend or Foe*. *Cancers*, 2021. **13**(3): p. 366.
70. Lugli, A., et al., *Tumour budding in solid cancers*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021. **18**(2): p. 101-115.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ayşe BAŞARIR GEZER
Doğum yeri ve tarihi :
Uyuğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
E-mail- Telefon :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2018-Devam ediyor Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji
Bölümü, Araştırma Görevlisi
2010- 2016 Tıp Fakültesi Eğitimi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
2006-2010 TOBB Osmaniye Fen Lisesi
1999-2006 Saimbey İlköğretim Okulu
1998-1999 Yeşilevler İlköğretim Okulu

III- Ünvanları

- Tıp Doktoru (2016).

IV- Mesleki Deneyimi

Tıbbi Patoloji Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr.
Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Tıbbi Patoloji Bölümü-Asistan Doktor (Kasım 2018- Devam ediyor)
T.C Sağlık Bakanlığı Osmaniye Halk Sağlığı Müdürlüğü Tabip (20.09.2016-
05.06.2017)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Ankara Patoloji Derneği

VI- Bilimsel Çalışmalar

Bildiri:

1. Nadir Görülen Triple Negatif Meme Karsinomu: Ters Polarizasyon Gösteren Uzun Hücreli Karsinom

Ayşe Başarır Gezer 1, Sultan Çiğdem Irkkan1, Olçay Kandemir1

1- S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Ankara 2022 Ulusal Patoloji Kongresi

VII- Diğer Bilgiler

Sertifikalar ve Yeterlilik Belgeleri:

- 31. Ulusal Patoloji Kongresi, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Ege Patoloji Derneği, 2022
- Karaciğer Hastalıklarına Klinikopatolojik Yaklaşım Kursu, Patoloji Dernekleri Federasyonu ve Türk Patoloji Derneği, 2022
- Pankreas ve Periapuller Bölge Tümörleri Patolojisi Kursu, Ege Patoloji Derneği ve Patoloji Dernekleri Federasyonu, 2021
- Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2021
- Temel Nöropatoloji Kursu, Çukurova Patoloji Derneği ve Nöropatoloji Çalışma Grubu, 2021
- 9. Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2020
- Multisistem Sitoloji Çalıştayı, Sitopatoloji Derneği, 2020
- Temel Kemik Patolojisi Kursu, Ege Patoloji Derneği, 2020
- 8. Patoloji Kış Okulu (PAKO), Ankara Patoloji Derneği, 2019
- Gastrointestinal Sistem Patolojisi Kursu: Gastrointestinal Kanalda Reaktif Epitelyal Değişikliklerden Displaziye- Displaziden Karsinoma, Ege Patoloji Derneği, 2019
- XXIV. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu- Temel Dermatopatoloji Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, 2019

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU VE HAKEM DEĞERLENDİRME FORMLARI

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Ayşe GEZER
Uzmanlık Dalı:	Tıbbi Patoloji
Eğitim Kurumu:	SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	01.11.2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	04.02.2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. Sibel YENİDÜNYA
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Doç. Dr. Fatma MARKOÇ

*Araştırma/Tez Konusu (Study/Title)

Enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazilerinde Maspin ve CD44 immün ekspresyonunun histomorfolojik bulgularla ve prognozla ilişkisi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Foliküler adenom, papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP), malignite potansiyeli belirsiz folliküler tümör, malignite potansiyeli belirsiz iyi diferansiye tümör, minimal invaziv foliküler karsinom ve enkapsüle varyant papiller tiroid karsinomu; enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazileridir. Enkapsüle follikül epitel hücreli tümörlerde kapsül ve/veya vasküler invazyon ve metastaz görülmesi tanısal ve prognostik öneme sahip olup invazyon ve metastaz potansiyelini öngörmeye yardımcı histomorfolojik bulgular var mıdır?

Serin proteaz inhibitör ailesinin üyesi olan tümör süpresör protein Maspin ve kanser kök hücre belirteci olan CD44 ekspresyonu enkapsüle tiroid tümörlerinde tanısal öneme sahip midir? Klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi var mıdır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Tiroid neoplazileri en sık rastlanan endokrin neoplazilerdir ve bu neoplazilerin yaklaşık %95'i follikül epitel hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Tiroidin follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan neoplazilerinin histomorfolojik değerlendirmesinde dikkate alınan iki temel özellik vardır. Bu özelliklerden ilki lezyonu oluşturan hücrelerin nükleer özellikleri, ikincisi kapsül ve damar invazyonu varlığıdır.

Enkapsüle/iyi sınırlı folliküler büyüme paterni gösteren lezyonlar; foliküler adenomdan foliküler karsinoma kadar prognostik değişkenlik gösteren geniş bir spektrumdur.

Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) bu spektrum içerisinde yer alan yeni bir terminolojidir ve düşük malign potansiyelli tiroid neoplazmidir. Bu terminoloji ilk kez 2015 yılında USCAP kongresinde Nikiforov ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) daha önce enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak adlandırılmaktaydı.

Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)'nin Klasik tip Papiller Tiroid Karsinomundan klinik seyrinin daha iyi olduğu, kapsül veya lenfovasküler invazyon riskinin çok düşük olması/hiç olmaması nedeniyle karsinom değil düşük malignite potansiyelli neoplazi olarak kabul edilmesi uygun bulunmuştur.

Bu prognostik farklılığın anlaşılması üzerine Dünya Sağlık Örgütü'nün endokrin organ tümörleri klasifikasyonu kitabının 2017 yılındaki son baskısında "Diğer enkapsüle folliküler paternli tiroid tümörleri" kategorisi altında yerini almıştır. Papiller Nükleer Özellikli Noninvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) tedavisinde kısıtlı cerrahinin yeterli olması sebebiyle ayırıcı tanının doğru yapılması önem kazanmıştır.

Maspin serin proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir ve tiroid kanserlerinde aşırı eksprese olduğu anlaşılmıştır. Boltze ve arkadaşları ile Tahany ve arkadaşları maspin, ekspresyonunun papiller tiroid tümörü için tipik olduğunu, tümör multisentrisitesi, vasküler ve lenfatik invazyonun yanı sıra lenf nodu metastazı ile

ilişkili olduğunu gösterdi. Bu durum maspin ekspresyonunun prognoz ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.

Transmembran glikoprotein olan CD44 ün kanser gelişiminde kanser kök hücreleri tarafından sıklıkla eksprese edildiği anlaşılmıştır. Epitelyal mezenkimal geçiş gösteren kanser hücreleri, kök hücre benzeri özellikler kazanmaktadır ve CD44 ekspresyonunda bir artış göstermektedir.

Çalışmamızda enkapsüle tiroid tümörlerinde Maspin ve CD44 immün ekspresyonunun ayırıcı tanı ve prognoz öngörmede öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazilerinde Maspin ve CD44 immün ekspresyonunun değerlendirilmesi, klinik ve patolojik verilerle ilişkisinin araştırılması

Yeni bir antite olması ve iyi prognoz göstermesi sebebiyle daha iyi anlaşılmaya çalışılan papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazminin diğer enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazileriyle histomorfolojik ve immünohistokimyasal açıdan karşılaştırılması

4-Hipotez (Hypothesis)

Çalışmamızda araştıracağımız Maspin ve CD44 immünreaksiyonunun; papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazminin diğer enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazilerinden ayırıcı tanısında yararı olabileceğini düşünüyoruz.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Çalışmamız prospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olarak dizayn edilmiştir.

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

Tek Merkez/ Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation)

Dâhil etme kriterleri;

Çalışmamızda Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji SUAM Tıbbi Patoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2016-1 Temmuz 2022 tarihleri arasında kliniğimizde: foliküler adenom, papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi, malignite potansiyeli belirsiz tümör, minimal invaziv foliküler karsinom, karsinom ve enkapsüle varyant papiller tiroid karsinomu tanısı alan vakalar tekrar gözden geçirilerek seçilecektir.

Hariç tutma kriterleri;

- Parafin bloklarına ve kayıtlarına ulaşamayan olgular
- Tümör kapsülünün tamamının örneklenmediği olgular

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil değişken;

Enkapsüle follikül epitel hücreli tiroid neoplazilerinde (foliküler adenom, papiller benzeri nükleer özellik gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi, malignite potansiyeli belirsiz tümörler, minimal invaziv foliküler karsinom, yaygın invaziv foliküler karsinom ve enkapsüle varyant papiller tiroid karsinomu) Maspin ve CD44 immünohistokimya ekspresyonu

İkincil değişken;

Patolojik parametreler: foliküler adenom, minimal invaziv folliküler karsinomu, papiller nükleer özellikli noninvaziv tiroid neoplazmında Maspin ve CD44 ile histomorfolojik profilin karşılaştırılması

Klinik veriler:; hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün boyutu, kapsül kalınlığı, nükleer özellikler, kapsül invazyonu ile Maspin ve CD44 ekspresyonunun ilişkisi

9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures)

Hematoksilen-Eozin boyalı kesitler iki patolog tarafından değerlendirilmiş ve uyumsuzluk içermeyen vakalar çalışma için uygun bulunmuştur.

Araştırmada daha önce belirtilen kriterlere göre dâhil edilen hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri ve tanı anında metastaz varlığı not edilecektir. Hastaların ameliyat/biyopsi materyallerine ait Hematoksilen&Eozin boyalı lamalar yeniden incelenecektir. Tümör hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik özellikleri, tümör kapsülünün özellikleri değerlendirilecek ve not edilecektir. Daha önce uygulanmış olan immünohistokimyasal yöntemler içerisinde CK19, Galektin, HBME-1 boyanma paterni yeniden incelenip not edilecektir. Olguların seçilen bloklarından elde edilen 3 µm'lik kesitler, polyl-Lysin'li lamlara Maspin ve CD44 immünohistokimyasal antikorunu uygulanarak ekspresyon varlığı ve paterni ışık mikroskobu ile değerlendirilecektir.

Tüm bu parametreler değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapılacaktır. Gerekli istatistiksel yöntemler uygulanarak değerlendirilecektir.

<p>10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)</p> <p>Bu çalışmada yaklaşık 90 hasta belirlenmiştir. Çalışmadaki son hasta sayısı çalışma sırasında dışlama kriterleri ile çalışmaya uygun olmayan hastalar çıkarıldıktan sonra belirlenecektir.</p>
<p>11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)</p> <p>Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 16.0 paket programı kullanılarak yapılacaktır. Karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi, Ki-kare, ManWithney U test ve Sperman korelasyonu testi uygun olduğu şekilde uygulanacaktır. Tanımlayıcı istatistik yöntemlerinin (ortalama, standart sapma) normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi ve Skewness-Kurtosis testi kullanılacaktır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.</p>
<p>12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)</p> <p>Çalışmamız, Helsinki deklarasyonu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemekte ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine de uygundur.</p>
<p>13- Anahtar kelimeler (Keywords)</p> <p>Enkapsüle hücreli tiroid neoplazileri, Maspın, CD44, NIFTP, minimal invaziv folliküler karsinom</p>

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	AYŞE GEZER
Kurumu	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Tez konusu güncel, özgün ve tanımlayıcıdır.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Araştırma sorusu hedefe yönelik, açık ve anlaşılır özelliktedir.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Bu kısımda özetlenen literatür araştırmayı gerekçeleştirme bakımından yeterlidir.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Hedefler açık ve anlaşılır bir şekilde belirtilmiştir. Belirtilen amaç doğrultusunda yürütülecek çalışmanın bu konudaki literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.
4-Hipotez (Hypothesis)	Probleme çözüm önerebilecek niteliktedir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Çalışmanın prospektif, analitik ve kesitsel bir çalışma olduğu görülmüştür.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Bu çalışma için uygundur.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Belirlenen gruplar ve tahmini vaka sayısı yeterlidir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap vermek ve hipotezi test etmek için uygundur. Birincil ve ikincil değişkenler birbirini destekler niteliktedir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Araştırmanın teknik detayları, laboratuvar çalışmalarının özellikleri, kullanılacak araçlar belirtilmiştir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Hipotezin test edilmesi için tahmini vaka sayısı uygundur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Çalışmanın amacı için uygunluk göstermektedir.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Çalışma ile uyumludur.

Hakemin kararı	<p>(<input checked="" type="checkbox"/>) 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.</p>
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	<p>Prof. Dr. Olçay Kandemir Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 03.05.2021</p>



TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	AYŞE GEZER
Kurumu	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Alanı	Tıbbi Patoloji
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Araştırmayı yeterince iyi tanımlamaktadır.
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Belirlenen hedefe yöneliktir ve anlaşılır özelliindedir.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Konuyla ilgili literatür yeterli bir şekilde özetlenmiştir.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Spesifik amaçlar ve hedefler belirtilmiştir.
4-Hipotez (Hypothesis)	Hipotez sınanabilir bir varsayım içermektedir. Eldeki verilerle uyumludur.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Araştırmanın türü uygun bir şekilde tanımlanmıştır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Araştırmanın yapılacağı merkez belirtilmiştir ve çalışma için uygundur.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Dahil etme ve hariç tutma kriterleri belirtilmiştir. Bu kriterlere uygun deney ve kontrol gruplarına nasıl ulaşılacağı açıklanmıştır.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	Birincil ve ikincil değişkenler birbirini destekler niteliktedir.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Araştırmanın için yapılacak laboratuvar çalışmaları, kullanılacak teknikler anlaşılır bir sırayla detaylı bir şekilde belirtilmiştir.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıya ulaşılmıştır.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Çalışmanın hedefine yöneliktir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Çalışma etik kurallar ile çelişmemektedir.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Bu çalışma için uygundur.
Hakemin kararı	(X) 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:	Uz. Dr. Fisun Ardıç Yükrük Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 03.05.2021

EK-2: ETİK KURUL ONAY BELGESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Enkapsüle Follikül Epitel Hücreli Tiroid Neoplazilerinde Maspinve CD44 İmmün Ekspresyonunun Histomorfolojik Bulgularla Ve Prognostic Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. ABDURAHMAN YURTARSLAN ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTARSLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	etikkurulonkoloji@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sibel YENİDÜNYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Enkapsüte Follikül Epitel Hücreli Tiroid Neoplazilerinde Maspivin CD44 İmmün Ekspresyonunun Histomorfolojik Bulgularla Ve Prognostic Parametrelerle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-07/1298	Tarih: 28.07.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------------	--

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Lâtfi DOĞAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki	
Prof. Dr. Lâtfi DOĞAN	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Mustafa ARSLAN	Fizyoloji/Anestezi	Gazi Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK	Radyoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ	Radyoterapi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK	Üroloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Özlem ŞEN	Anestezi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Bahar ÜNCÜ ULU	Hematoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN	Tıbbi Onkoloji	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Recep ÖZTÜRK	Ortopedi	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Av. Seda DUR	Avukat	Ankara İl Sağlık Md.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Fiz. Müh. Dinçer YEĞEN	Mühendis	SBÜ Ankara Onkoloji SUAM	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma