



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU TANISI ALMIŞ
HASTALARIN 2022 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
SINIFLAMASINA GÖRE YENİDEN
SINIFLANDIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ÜNAL

**Danışman
Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK**

**Eylül 2024
KAYSERİ**



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU TANISI ALMIŞ
HASTALARIN 2022 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ
SINIFLAMASINA GÖRE YENİDEN
SINIFLANDIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ÜNAL

**Danışman
Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK**

**Eylül 2024
KAYSERİ**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, anlayış ve sabırla her konuda yardımcı olan en başta tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Figen ÖZTÜRK olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Olgun KONTAŞ, Prof. Dr. Özlem Canöz, Prof. Dr. Hülya Akgün ve Prof. Dr. Kemal DENİZ' e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Nahit Topaloğlu, Dr. Kevser Sakarya, Dr. Cansu Zekiye Mezdeği, Dr. Celal Orhun Eğilmez, Dr. Ezgi Gizem Abat, Dr. Pelin Kürtüncü, Dr. Sevil Demiray, Dr. Özge Özger Çiçin, Dr. Baran Turan, Dr. Sümeyye Er Başkaya, Dr. Nisa İriç, Dr. Tuğçe Aysu Uçar, Dr. Halide Dursun ve Dr. Adem Kaan Dönmez'e

Tezimin hazırlanmasında katkısı olan tüm patoloji teknik elemanlarına,

Bu zorlu süreçte sabırla her daim yanımda duran, zorları kolaylaştıran, sevgisiyle bana güç veren sevgili eşim Hatice Beyza Ünal'a, maddi manevi hep güvende hissettiren sevgili kardeşlerim Fadime Ünal ve Oğuzhan Ünal'a, bu günlere gelmemde emeği olan ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem Sultan Ünal ve babam Yusuf Ünal'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Emre Ünal
2024, Kayseri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tiroidin Embriyolojisi.....	4
2.2. Tiroidin Anatomisi	5
2.3. Tiroidin Histolojisi	6
2.4. Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)	8
2.5. Yüksek Dereceli Folikül Hücrelerinden Köken Alan Non-Anaplastik Tiroid Karsinomu	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Olguların Seçimi	21
3.2. Verilerin Toplanması	21
3.3. PTK Olgularının DSÖ 2022 Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi	22
3.4. İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR.....	53
ONAY	61

KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTK	: Diferansiye tiroid kanseri
FTK	: Foliküler tiroid karsinomu
HE	: Hematoksilen&Eozin
HHG	: Hiltzik histologic grade
HPF	: High power field
KDTK	: Kötü diferansiye tiroid karsinomu
KT	: Kemoterapi
LMWCK	: Low molecular weight cytokeratin
OTK	: Onkositik tiroid karsinomu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PTK	: Papiller tiroid karsinomu
RAİ	: Radyokaktif İyot
RT	: Radyoterapi
STI	: Solid/trabeküler/insular
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
TTF1	: Tiroid transkripsiyon faktör-1
YDDTK	: Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu
YDTK	: Yüksek dereceli tiroid karsinomu

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Tiroidin embriyonik gelişimi	5
Şekil 2.	Tiroid bezi anatomisi.....	6
Şekil 3.	Tiroid dokusunun normal histolojik görünümü	7
Şekil 4.	Çevre çizgili kas dokusuna infiltre olmuş PTK	23
Şekil 5.	Lenf nodunda papiller tiroid karsinom metastazı görülmektedir.	24
Şekil 6.	Lenfatikler içerisinde tümör yayılımı görülmektedir.	25
Şekil 7.	Vasküler yapılar içerisinde tümör yayılımı görülmektedir.	25
Şekil 8.	Tümör hücrelerinde mitozlar görülmektedir.	26
Şekil 9.	Nekroz alanı izlenmektedir.....	27

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1.	DSÖ 2022 Tiroid Kanseri Sınıflaması	1
Tablo 2.	TNM Evrelemesi	15
Tablo 3.	Papiller Tiroid Karsinomunda Kullanılan Prognostik Skoring Sistemleri	17
Tablo 4.	Tiroid Karsinomları Grade Ve Prognoz İlişkisi.....	18
Tablo 5.	KDTK ve YDDTK Tanı Kriterleri	20
Tablo 6.	Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	30
Tablo 7.	Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (devam)	31
Tablo 8.	Hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin incelenmesi.....	31
Tablo 9.	2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içeren hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin, 2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların yaş ve tümör çapı ölçümleri ile karşılaştırılması	32
Tablo 10.	Nekroz içeren hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin, nekroz içermeyen hastaların yaş ve tümör çapı ölçümleri ile karşılaştırılması	32
Tablo 11.	2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içeren hastalar ile 2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 12.	2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içeren hastalar ile 2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam).....	34
Tablo 13.	Nekroz içeren hastalar ile nekroz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 14.	Nekroz içeren hastalar ile nekroz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam)	36
Tablo 15.	2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz ve/veya nekroz içeren hastalar ile 2 mm ² 'de ≥ 5 mitoz ve/veya nekroz içermeyen hastaların tiroid dışı yayılım, uzak metastaz, sağ kalım ve nüks ilişkisinin karşılaştırılması	36
Tablo 16.	Papiller tiroid karsinomu alt tipleri ile hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 17.	Mitoz durumuna etki eden çoklu risk faktörlerinin belirlenmesi.....	38
Tablo 18.	Nekroz durumuna etki eden çoklu risk faktörlerinin belirlenmesi.....	39

TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU TANISI ALMIŞ HASTALARIN 2022 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASINA GÖRE YENİDEN SINIFLANDIRILMASI

ÖZET

Amaç: Tiroid kanserleri toplumda en sık görülen endokrin malignitelerdir. Tiroid kanserlerinin büyük bir bölümünü hem erişkin hem de çocuk hastalarda papiller tiroid karsinomu (PTK) oluşturmaktadır. Papiller tiroid karsinomunun prognozu çok iyi seyretmektedir ancak sınırlı hasta grubunda agresif seyir görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflamasında tiroid kanserlerinin tanı ve tedavi yönetiminde önemli değişiklikler yapılmıştır. Daha önceki DSÖ sınıflamalarında papiller tiroid karsinomu tanısı alan hastaların bir kısmının prognozunun klasik papiller tiroid karsinomu hastalarına göre daha agresif seyrettiği tespit edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda mitoz artışı ve/veya tümör nekrozu içermenin papiller tiroid karsinomlarında kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur.

Daha önceki DSÖ sınıflamalarında tiroid foliküler epitelinden köken alan karsinomlar içerisinde sadece kötü diferansiye tiroid karsinomu (KDTK) tanısında mitoz ve nekroz parametreleri kullanılıyordu. DSÖ 2022 sınıflamasında kötü diferansiye tiroid karsinomu yüksek dereceli tiroid karsinomu başlığı altında sınıflandırıldı. Bu başlık altına yeni bir tümör olarak yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu (YDDTK) eklendi. Bu tümörler, kötü diferansiye tiroid karsinomları için tanımlanan Turin kriterlerini karşılamayan, papiller, foliküler veya onkositik diferansiasyon bulguları içeren ve ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu içeren neoplaziler olarak tanımlandılar. Önceki sınıflamalarda papiller tiroid karsinomu olarak tanı alan ancak ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu parametrelerini karşılayan lezyonları DSÖ 2022 Sınıflamasıyla birlikte YDDTK olarak adlandırılmaktadır.

Biz de buradan yola çıkarak 2014-2018 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji anabilim dalımızda tanı almış 185 adet papiller tiroid karsinomu olgusunu DSÖ 2022 Sınıflamasına göre yeniden sınıflandırmayı ve mitoz ve nekroz parametrelerinin sağ kalım ve nüks ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda

2014-2018 yılları arasında papiller tiroid karsinomu tanısı almış 185 olgunun dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Olguların parafin bloklarından hazırlanmış olan tümör içeren hematoksilin-eozin (HE) boyalı preparatları DSÖ 2022 sınıflamasına göre mitoz ve nekroz parametresini de içerecek şekilde yeniden değerlendirildi. Arşiv taraması yapılarak olguların klinik verilerine ulaşıldı. Olguların taranan verileri, 5 yıllık nüks ve sağ kalım bulgularıyla istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 52'si (%28,1) erkek ve % 133'ü (71,9) kadın hastadan oluşmaktadır. PTK olgularının 145'i (%78,4) klasik, 2'si (%11,4) foliküler, 11'i (%5,9) onkositik, 4'ü (%2,2) tall cell, 2'si (% 1,1) warthin benzeri, 1'i (%0,5) klasik + hobnail ve 1'i de (% 0,5) kolumnar hücre alt tipinde olduğu tespit edilmiştir. PTK olgularının 11'inde (% 5,9) 2 mm²'de ≥ 5 mitoz varlığı izlenmiştir. 8 (% 4,3) olguda tümör nekrozu olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların tanı anından itibaren 5 yıl içerisindeki sağ kalım oranlarının % 95,1 olduğu ve nüks oranının %8,1 olduğu tespit edildi. Çalışmada nekroz ve mitoz görülen hastaların yaşlarının, nekroz ve mitoz görülmeyen hastalara göre daha ileri olduğu bulundu ($p=0,01$, $p<0,05$). Nekroz ve mitoz görülen olgularda tiroid dışı yayılımın ve cerrahi sınır pozitifliğinin daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Nekroz ve mitoz görülen olgularda lenfatik ve vasküler invazyon daha fazla izlendi ($p=0,04$).

Lojistik regresyon analizinde, uzak metastazı olan hastalarda nekroz görülme olasılığının 4,03 kat (%95 GA 2,01-4,04), cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda nekroz görülme olasılığının 3,62 kat (%95 GA 1,26-5,35) ve tiroid dışı yayılım izlenen hastalarda nekroz olma olasılığının 2,09 kat (%95 GA 1,16-3,63) fazla olduğu görüldü. Bu sonuçlara mitoz parametresi açısından baktığımızda, uzak metastazı olan hastalarda mitoz görülme olasılığının 4,80 kat (%95 GA 1,91-10,23), cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda mitoz görülme olasılığının 3,58 kat (%95 GA 1,24-8,12), tiroid dışı yayılım izlenen hastalarda mitoz görülme olasılığının 2,10 kat (%95 GA 1,17-4,61) fazla olduğu bulundu.

Sonuçlar: Eski sınıflamalarda sadece KDTK tanısında zorunlu olan mitoz ve nekroz parametresinin DSÖ 2022 Sınıflamasıyla birlikte YDDTK tanısında da zorunlu hale gelmiştir. Histolojik olarak papiller, foliküler veya onkositik gibi iyi diferansiye özellikler taşıyan ancak mitoz artışı ve/veya nekroz içeren iyi diferansiye tiroid karsinomları DSÖ 2022 sınıflaması ile birlikte YDDTK olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tümörlerin

prognozlarının iyi diferansiye tiroid karsinomlarına göre daha kötü olması, RAI aviditelerinin düşük olması ve FDG-PET tutulumlarının fazla olması, tedavi ve takiplerinde yeni yaklaşımları beraberinde getirmektedir.

Biz de bu çalışmada eski sınıflamalara göre PTK tanısı almış 185 hastadan 14 tanesinde YDDTK tanısı için gerekli olan 2 mm² de ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu parametresini karşıladığını tespit ettik. Bu 14 kişilik hasta grubunda uzak metastaz, tiroid dışı yayılım ve nüks görülme ihtimalinin mitoz ve/veya nekroz görülmeyen hasta grubuna göre daha fazla görülmesini istatistiksel olarak anlamlı bulduk. ($p<0.01$) Mitoz ve/veya nekroz parametrelerini karşılayan hastaların sağ kalımlarının daha düşük olduğunu gördük. ($p<0.01$) Bu çalışma hastalardaki lenfovasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, nodal ve uzak metastaz, nüks ve sağ kalım gibi prognostik parametreleri öngörmeye önemli bir yer tutan mitoz ve nekroz parametrelerini rutin tiroid raporlamasında mutlaka kullanmamız gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid karsinomu, Mitoz, Nekroz, Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu

RECLASSIFICATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH THYROID PAPILLARY CARCINOMA ACCORDING TO THE 2022 WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION

ABSTRACT

Objectives: Thyroid cancers are the most common endocrine malignancies in society. Papillary thyroid carcinoma (PTC) constitutes the majority of thyroid cancers in both adult and pediatric patients. The prognosis of papillary thyroid carcinoma is very good, but aggressive progress is seen in a limited group of patients. Significant changes have been made in the diagnosis and treatment management of thyroid cancers in the World Health Organization (WHO) 2022 classification. In previous WHO classifications, it was determined that the prognosis of some patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma was more aggressive than that of patients with classic papillary thyroid carcinoma. Studies on this subject have found that increased mitosis and/or tumor necrosis are associated with poor prognosis in papillary thyroid carcinomas..

In previous WHO classifications, only mitosis and necrosis parameters were used in the diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) among carcinomas originating from thyroid follicular epithelium. In the WHO 2022 classification, poorly differentiated thyroid carcinoma was classified under the title of high-grade thyroid carcinoma. A new tumor, high-grade differentiated thyroid carcinoma (HGDTC), was added under this title. These tumors were defined as neoplasms that did not meet the Turin criteria defined for poorly differentiated thyroid carcinoma, contained papillary, follicular or oncocytic differentiation findings and contained ≥ 5 mitoses and/or tumor necrosis. Lesions diagnosed as papillary thyroid carcinoma in previous classifications but meeting the parameters of ≥ 5 mitoses and/or tumor necrosis are referred to as HGDTC together with the WHO 2022 Classification..

Based on this, we aimed to reclassify 185 cases of Papillary thyroid carcinoma diagnosed in our Department of Medical Pathology at Erciyes University Faculty of Medicine between 2014 and 2018 according to the WHO 2022 Classification and to examine the relationship between mitosis and necrosis parameters and survival and recurrence.

Materials and Methods: This is a retrospective study in the Department of Medical Pathology of Erciyes University Faculty of Medicine, which included 185 cases

diagnosed with thyroid papillary carcinoma between 2014-2018. Hematoxylin-eosin (HE) stained preparations containing tumors prepared from paraffin blocks of the cases were re-evaluated according to the WHO 2022 classification, including mitosis and necrosis parameters. Clinical data of the cases were obtained by scanning the archives. The scanned findings of the cases were statistically compared with the 5-year recurrence and survival findings.

Results: Of the patients included in the study, 52 (28.1%) were male and 133 (71.9%) were female. Of the PTC cases, 145 (78.4%) were classical, 2 (1.4%) were follicular, 11 (5.9%) were oncocytic, 4 (2.2%) were tall cell, 2 (1.1%) were warthin-like, 1 (0.5%) was classical + hobnail, and 1 (0.5%) was columnar cell. ≥ 5 mitoses per 2 mm² were observed in 11 (5.9%) of the PTC cases. Tumor necrosis was detected in 8 (4.3%) cases.

The survival rate of the patients within 5 years from the time of diagnosis was found to be 95.1% and the recurrence rate was found to be 8.1%. The study found that the patients with necrosis and mitosis were older than the patients without necrosis and mitosis ($p=0.01$, $p<0.05$). Extrathyroidal spread and positive surgical margins were found to be higher in cases with necrosis and mitosis ($p=0.01$). Lymphatic and vascular invasion were observed more in cases with necrosis and mitosis ($p=0.04$).

In logistic regression analysis, it was found that the probability of necrosis was 4.03 times (95% CI 2.01-4.04) higher in patients with distant metastases, 3.62 times (95% CI 1.26-5.35) higher in patients with positive surgical margins, and 2.09 times (95% CI 1.16-3.63) higher in patients with extrathyroidal spread. When we examined these results in terms of mitosis parameter, it was found that the probability of mitosis was 4.80 times (95% CI 1.91-10.23) higher in patients with distant metastases, 3.58 times (95% CI 1.24-8.12) higher in patients with positive surgical margins, and 2.10 times (95% CI 1.17-4.61) higher in patients with extrathyroidal spread.

Conclusions: Mitosis and necrosis parameters, which were mandatory only in the diagnosis of PDTC in old classifications, have become mandatory in the diagnosis of PDTC with the WHO 2022 Classification. Well-differentiated thyroid carcinomas with histological features such as papillary, follicular or oncocytic but with increased mitosis and/or necrosis are classified as PDTC with the WHO 2022 classification. The fact that these tumors have a worse prognosis than well-differentiated thyroid carcinomas, have

low RAI avidity and have high FDG-PET uptake brings new approaches in their treatment and follow-up.

In this study, we found that 14 out of 185 patients diagnosed with PTC according to the old classifications met the parameters of ≥ 5 mitoses per 2 mm² and/or tumor necrosis, which are required for the diagnosis of HGDTc. We found that the probability of distant metastasis, extrathyroidal spread and recurrence was higher in this group of 14 patients compared to the group of patients without mitosis and/or necrosis, which was statistically significant. ($p < 0.01$) We observed that the survival of patients who met the mitosis and/or necrosis parameters was lower. ($p < 0.01$) This study shows that we should definitely use the mitosis and necrosis parameters, which have an important place in predicting prognostic parameters such as lymphovascular invasion, extrathyroidal spread, nodal and distant metastasis, recurrence and survival in routine thyroid reporting.

Keywords: Papillary thyroid carcinoma, Mitosis, Necrosis, Differentiated high-grade thyroid carcinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi tümörleri en sık görülen endokrin neoplazmlardır. Tiroid bezinden köken alan tümörler başlıca folikül epitel hücrelerinden ve C-hücrelerinden köken alan tümörler olmak üzere 2 ana başlık altında incelenir. Daha nadir olarak da bu 2 grubun mikst olarak birlikteliği ile ortaya çıkan tümörler ve tükürük bezi kökenli tümörler görülmektedir. (Tablo 1) Erişkin ve pediatrik yaş grubunda en sık görülen tiroid malignitesi papiller tiroid karsinomudur. (1–3)

Tablo 1. DSÖ 2022 Tiroid Kanseri Sınıflaması

Gelişimsel anomaliler 1. Tiroglossal duktus kisti 2. Diğer konjenital tiroid anomalileri Foliküler hücreden köken alan neoplaziler 1. <u>Benign tümörler</u> a. Tiroid foliküler nodüler hastalık b. Foliküler adenom c. Papiller yapılar içeren foliküler adenom d. Tiroidin onkositik adenomu 2. <u>Düşük riskli neoplaziler</u> a. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv foliküler tiroid neoplazmi b. Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörü c. Hyalinize trabeküler tümör 3. <u>Malign neoplazmlar</u> a. Foliküler tiroid karsinomu b. Papiller tiroid karsinomu c. İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller karsinom d. Onkositik tiroid karsinomu	e. Yüksek dereceli tiroid karsinomları i. Yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu ii. Kötü diferansiye tiroid karsinomu f. Anaplastik tiroid karsinomu Tiroid C-hücrelerinden gelişen karsinomlar 1. Medüller tiroid karsinomu Mikst medüller ve foliküler hücreden gelişen karsinomlar Tiroidin tükürük bezi kökenli karsinomları 1. Mukoepidermoid karsinom 2. Sekretuar karsinom Histogenezi belirsiz tiroid karsinomları 1. Eozinofili içeren sklerozan mukoeptidermoid karsinom 2. Kribriform morular tiroid karsinomu Tiroid içerisindeki timik tümörler 1. Timoma ailesi 2. Timüs benzeri elementler içeren iğsi epitelyal tümör 3. Timik karsinom ailesi Embriyonal tiroid neoplazileri 1. Tiroblastom
---	--

Papiller tiroid karsinomu tirodin folikül epitel hücrelerinden köken alan, kendine has nükleer özelliklere sahip iyi diferansiye tiroid malignitesidir. Genellikle genç-orta yaşta ve kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Hastaların 5 yıllık sağ kalımı %96, 10 yıllık sağ kalımı %93 ve 20 yıllık sağ kalımı %90'ın üzerindedir. Ancak %10'luk kısımda lokal rekürrens, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz görülmektedir. Özellikle de papiller tiroid karsinomunun tall cell, hobnail, diffüz sklerozan ve kolumnar hücreli alt tiplerinde prognoz kötü seyretmektedir.(4,5) Bu alt tiplerde mitoz ve nekrozun da klasik alt tipe göre daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. (2)

Tiroid malignitelerinde prognostik önemi olan bulgular vasküler invazyon, ekstratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazıdır. Bu verilere ek olarak tümör boyutu, tümör multifokalitesi, cerrahi sınırların durumu, histolojik tümör tipi, tümör kapsül durumu prognozu etkileyen faktörlerdendir. Bunların yanında mitoz ve nekrozun prognozu etkileyen faktörlerden olup olmadığı geçmiş yıllarda tartışma konusu olmuştur. (6)

DSÖ 2022 sınıflamasında tiroid folikül epitelinden köken alan tümörlerin sınıflamasında değişiklikler yapıldı. DSÖ 2017 sınıflamasında iyi diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik karsinom arasında kötü diferansiye tiroid karsinomu yer almaktadır. Ancak DSÖ 2022 sınıflaması ile birlikte bu grubun yerini yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anaplastik karsinomlar aldı. Bu başlık altında diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu ve kötü diferansiye tiroid karsinomu yer almaktadır. (Tablo 1) (2,7) Kötü diferansiye tiroid karsinomu tanısı için Turin kriterleri (1- Solid/trabeküler/insular patende olması 2- Papiller karsinom klasik nükleer özelliklerinin olmaması, 3- nekroz ve/veya $\geq 3/10$ HPF mitoz olması) kullanılmaktadır.(8)

Eski sınıflamalarda papiller tiroid karsinomu tanısı alan ancak mitoz ve/veya tümör nekrozu eşlik eden tümörler Turin kriterlerini karşılamadıkları için prognozları kötü diferansiye tiroid karsinomları gibi agresif olmasına rağmen iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırıldı. Mitoz ve nekroz üzerine yapılan çalışmalar, papiller tiroid karsinomlarında mitoz ve/veya nekrozun eşlik etmesi durumunda prognozun klasik PTK olgularına göre daha kötü seyrettiğini gösterdi. Mitoz ve nekrozun bağımsız olarak prognozun belirleyicisi olduğu görüldü. Histolojik olarak iyi diferansiye özelliklere sahip ancak mitoz ve/veya nekroz içeren tümörlerin moleküler ve prognostik açıdan kötü diferansiye tiroid karsinomundan farklı özellikler taşıdığı gösterildi. Bu çalışmalar

sonucunda DSÖ 2022 sınıflamasında diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu tanımlandı.(2,7) Artık DSÖ 2022 sınıflaması ile birlikte mitoz ve nekroz durumunu mutlaka raporlarımızda belirtmeliyiz.(9)

DSÖ 2022 sınıflamasında bu değişikliğin gelmesinin bir diğer nedeni de tedaviye karşı olan dirençtir. İyi diferansiye tiroid karsinomlarının prognozları oldukça iyidir. Tedavide total/subtotal tiroidektomi $\pm$ RAI genellikle yeterli olmaktadır. Anaplastik tiroid karsinomları yüksek dereceli tümörlerdir ve prognozları da oldukça kötüdür. Bu iki grup arasında yer alan yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anaplastik tiroid karsinomları ise bu iki grup arasında prognoza sahiplerdir. Bu tümörler yüksek mitoz ve nekroz içermelerinden dolayı ve ileri yaş grubunda görüldükleri için radyoaktif iyot alımları düşüktür ve radyoaktif iyot tedavisine % 40 civarında yanıt verirler. Ayrıca bu tümörlerde lenf nodu yayılımı, ekstratiroidal uzanım sık olarak görülmektedir. Bu sebeplerden ötürü daha önceki sınıflamadaki ≥ 5 mitoz / 2 mm² ve/veya tümör nekrozu gösteren papiller tiroid karsinomu, foliküler karsinom ve onkositik karsinom olgularını artık yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırılmaktadır.(2,10,11)

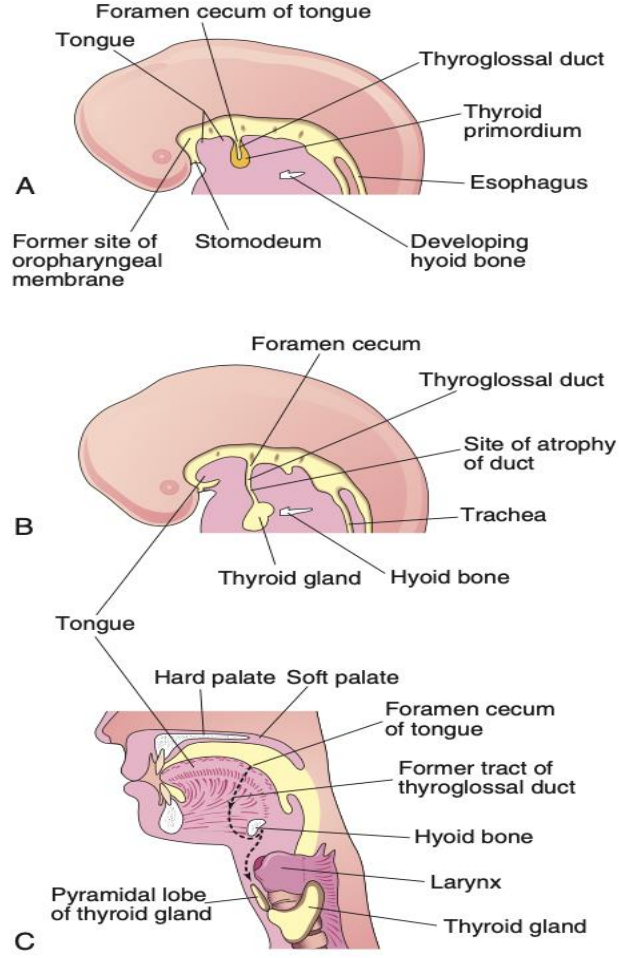
Biz de 2014-2018 yılları arasında anabilim dalımızda tanı almış 185 adet papiller tiroid karsinomu olgusunu DSÖ 2022 Sınıflamasına göre yeniden sınıflandırmayı ve mitoz ve nekroz parametrelerinin sağ kalım ve nüks ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroidin Embriyolojisi

Embriyonik gelişim sürecinde ilk ortaya çıkan ve endodermden köken alan endokrin organ tiroid bezidir. Tiroid, gebeliğin yaklaşık 3. haftasında primitif barsak sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar. 24. günde endoderm yaprağı kaudal yöne doğru uzayarak tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül ağzının dil köküne açılan kısmı foramen caecum adını alır. Tiroid, foramen caecumdan boyun orta hattı boyunca hyoid kemik anteriorunda bulunan tiroglossal duktusun komponenti olarak normal yerleşim yeri olan boyun ortasına kadar iner. Tiroid dokusu buraya indiği zaman tiroid tomurcuğu halindedir. Daha sonra lateral kısımlarına doğru genişleyerek tiroid sağ ve sol lobunu oluşturur. (1,12,13)

Tiroglossal duktus zamanla oblitere olarak kaybolur. Tiroglossal duktus oblitere %40 olguda oblitere olmaz ve piramidal lob olarak kalır. Anne karnında 9. haftada tiroid folikülleri tabakalar ve kordlar şeklinde oluşmaya başlar. 10. Haftaya gelindiğinde lümenleri görülür hale gelir. 14. haftada foliküller iyi gelişmiş ve lümenlerinde tiroglobulin pozitif kolloid görülür.(1,12,13) (Şekil 1)



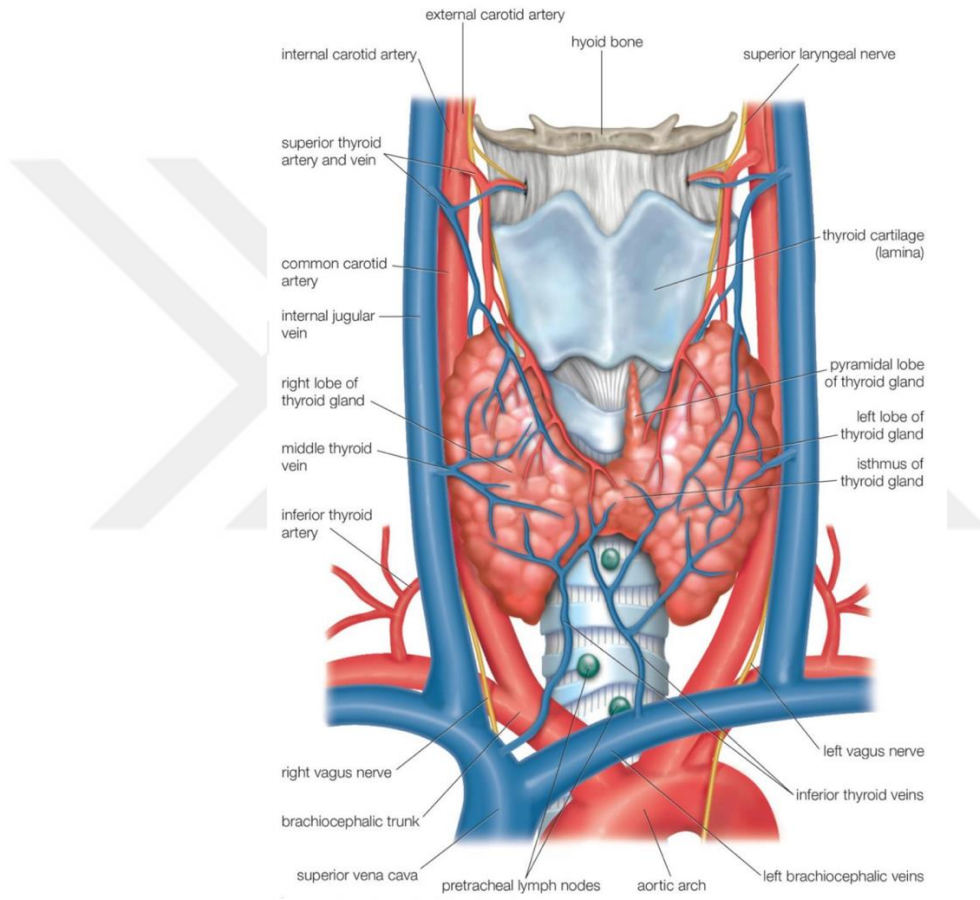
Şekil 1. Tiroidin embriyonik gelişimi (13)

2.2. Tiroidin Anatomisi

Tiroid bezi boyut ve ağırlık olarak en büyük endokrin organdır. Yetişkin bir bireyde C5-T1 vertebra düzeyinde, larinks ve trakeanın önünde, krikoid kıkırdağın altında, boynun ön alt kısmında yerleşmiştir. Tiroid bezi sağ ve sol olarak 2 lobdan oluşmaktadır. Bu iki lobu birbirine isthmus bağlar. Her iki lob yaklaşık 5x2,5x2 cm boyutlarında ve 15-20 gram ağırlığındadır. (1,12,13) (Şekil 2)

Tiroid bezi, içte ve dışta olmak üzere iki kapsül yapısı ile sarılıdır. İçteki kapsüle ‘fibröz kapsül’ adı verilir. Tiroid dokusuna sıkıca yapışık ince bağ dokusundan oluşur. Bu kapsül ince septalar oluşturup tiroid parankimini lobüllere ayırır. Lamina Pretrakealis adı verilen boynun derin fasyasının bir devamı niteliğindeki yapı dıştaki kapsülü oluşturur. Bu iki kapsülün yaprakları arasında tiroid bezi posteriorunda 2 şer adet üstte ve altta olmak üzere toplam 4 adet paratiroid bezi bulunur.(12,13)

Tiroid bezinin kanlanmasını primer olarak inferior tiroid arter ve superior tiroid arter sağlar. Bezin venöz drenajı süperior, medial ve inferior tiroid venler yoluyla internal jugüler ve brakiosefalik venlere drene olarak sağlanır. Tiroid dokusu zengin bir lenfatik ağı sahiptir. Lenf damarları subkapsüler alanda toplanır ve takiben perikapsüler, internal juguler, pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal, retrofaringeal ve retroözefageal olmak üzere 5 ana bölgeye drene olur. (12,13)



Şekil 2. Tiroid bezi anatomisi (13)

2.3. Tiroidin Histolojisi

Tiroid bezi ince fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Bu kapsül tiroid parankimi içerisine fibröz septalar şeklinde uzanarak tiroid dokusunu düzensiz lobüllere ayırır. Bu lobüller içerisinde tiroidin temel birimi olan yuvarlak-oval görünümde folikül yapıları bulunur. Bu foliküller ortalama 200 µm çapındadır. Folikül yapıları basık yassı epitelden kolumnar epitele kadar çalışma aktivitesine bağlı olarak şekilleri değişebilen tek tabaka hücrelerinden oluşur. Sitoplazmaları açık asidofilikten amfobiliğe kadar değişebilir.

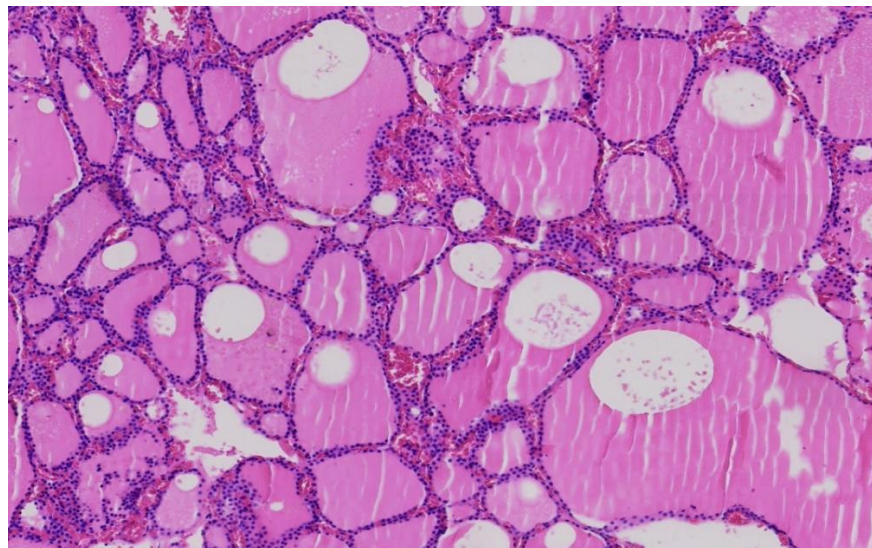
Yoğun granüllü asidofilik sitoplazmaya sahip olan folikül epitel hücreleri Hürthle hücresi, Askanazy hücresi, oksifil hücre ya da onkosit olarak adlandırılır. Folikül yapılarının ortasındaki madde kolloid olarak adlandırılmaktadır . (Şekil 3) (12)

Folikül epitel hücreleri için en özgün immunohistokimyasal belirteç tiroglobulindir. Tiroglobuline ek olarak TTF-1, TTF-2, LMWCK, Vimentin, PAX8, TSH reseptörü, TPO, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü ile pozitif boyanırlar. (12,13)

Tiroid dokusunun temel hücrelerinden birisi de C hücreleridir. C hücreleri tiroid bezinin %1'den azını oluşturur. Çekirdekleri büyük ve ince, sitoplazmaları açık hafif granüler olarak izlenir. Bu hücreler kalsitonin, katakalsin, kalsitonin gen ilişkili peptid, nöron spesifik enolaz, kromogranin, sekretogranin 2 ve sinaptofizin ile pozitif boyanırlar. CEA ile değişen oranlarda pozitif boyanma izlenebilir.(1,12)

Tiroidde normal olarak görülebilen diğer bir hücre grubu solid hücre adalarıdır. Bu hücreler interfoliküler alanda yerleşim gösterir. Ultimobronşial cisimciklerin kalıntısı olduğu düşünülmektedir. İmmünhistokimyasal olarak yüksek moleküler ağırlıklı keratin, p63, galektin-3, CEA ile pozitiflik gösterirler. (12)

Tiroidin stromasında bağ dokusunun yanı sıra seyrek lenfoid hücre kümeleri, yağ ve kas dokusu ve yaşlanmayla oluşan distrofik kalsifikasyon odakları görülebilir. Ayrıca embriyogenezdeki komşulukları nedeniyle intratiroidal paratiroid ve timus dokusu ve heterotopik kıkırdak doku bulunabilir.(1,12,13)



Şekil 3. Tiroid dokusunun normal histolojik görünümü

2.4. Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

Tanım:

Papiller tiroid karsinomu (PTK), kendine has tanımlayıcı nükleer özelliklere sahip folikül epitel hücresinden köken alan, tiroidin en sık görülen invaziv epitelyal malignitesidir. Sıklıkla papiller morfolojide görülmekle birlikte foliküler, solid, trabeküler, onkositik ve tall cell gibi alt tipler de içerebilir(2,14)

Epidemiyoloji:

PTK hem erişkin hem de pediatrik popülasyonda en sık görülen endokrin malignitedir.(2) Erişkin yaş grubundaki tiroid tümörlerinin %80-85'ini, pediatrik yaş grubunun yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır. (15) Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür.(16)

Yerleşim:

Sıklıkla tiroid bezinin herhangi bir kısmında yerleşmektedir, ancak nadiren tiroglossal kanal kistinde, struma ovaride ve ektopik tiroid dukusunda da görülebilir.(2,3,17,18)

Etyoloji:

PTK'ların yaklaşık %90'ı sporadik olarak görülür. Ailesel formları gün geçtikçe daha fazla tanınmaya başlamıştır. (2,19) Etyolojide en sık çocukluk çağında maruz kalınan iyonize radyasyon suçlanır. İyonize radyasyonun bu etkisinin ortaya çıkabilmesi için maruziyet üzerinden 20 yıl geçmesi gerekir. ((2,20,21) PTK gelişimi için iyonize radyasyon dışında diyabet, obezite, diyetdeki iyot fazlalığı, hormonal reproduktif faktörler ve sigara suçlanır. (2,19,21,22) Ancak bu faktörlerin PTK ile ilişkileri net olarak ortaya konmamıştır. (14) Diyetteki iyot fazlalığının PTK'yı artırırken, foliküler tiroid karsinomunu (FTK) azalttığı gösterilmiştir(23) PTK'nın kadınlarda daha sık görülmesinin nedeni olarak hormonal ve reproduktif faktörler savunulmaktadır. (24) Altta yatan Graves ve Hashimoto gibi otoimmün hastalıkların da risk faktörü olabileceği söylenmektedir. (25,26) Herediter tümör sendromlarından famiyal adenomatoz polipozis (FAP), Cowden sendromu, herediter polip içermeyen kolorektal kanser (HNPCC), Peutz-Jeghers sendromu ve ataksia telentjektazia gibi sendromlarda PTK görülme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. (27,28)

Patogenezi:

PTK'da görülen moleküler değişikliklerin büyük çoğunluğunu patogenezin erken safhalarında meydana gelen somatik mutasyonlar oluşturur. PTK diğer tümör tiplerine kıyasla en düşük tümör mutasyon yükü içeren tümördür. (2,29,30)

MAPK yolunu içeren nokta mutasyonları veya yeniden gen düzenlemeleri en sık görülen mutasyon şekillerinin başında gelmektedir. En sık görülen moleküler değişiklikler BRAF ve RAS (çoğunlukla NRAS) genlerindeki somatik mutasyonlar ve RET füzyonlarıdır. BRAF genindeki somatik mutasyonlar diğerlerine göre daha sıktır. PTK'da tüm BRAF mutasyonları arasında en sık (%98-99) BRAF p.V600E mutasyonu görülür. (2,18,30–32)

BRAF mutasyonlarının yaygınlığı PTK alt tiplerine göre değişiklik gösterebilir. En sık Tall Cell PTK'da görülmektedir. (30,31) İnfiltratif foliküler varyant PTK'larda BRAF p.V600E mutasyonu görülebilir ancak bazılarında NTRK ve ALK füzyonları ve RET translokasyonlarına rastlanmaktadır. Tall Cell PTK'da kötü prognozla ilişkili olan TERT-promoter ve P53 gen mutasyonları sık olarak bulunmaktadır. (33)

TERT promoter mutasyonu PTK olgularının %10'unda görülebilmektedir. Sıklıkla ikincil patojenik mutasyon olarak etki eder ve agresif histolojik davranışla ilişkilidir.(2,34–36)

PTK'da RET genini içeren füzyonlar görülebilir. Radyasyon maruziyeti sonrasında gelişen PTK ile RET mutasyonu içeren PTK'lar arasında güçlü bir ilişki olduğu için RET mutasyonunun yaygınlığı çeşitli coğrafi bölgelere göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. (37,38)

Makroskopi:

PTK'da makroskobik görünüm histolojik alt tipine göre çeşitlilik göstermektedir. Lezyonlar 10 mm'nin üzerinde sıklıkla da 2-3 cm ölçülerindedir. Ancak bazı vakalarda çok büyük boyutlarda da karşımıza çıkabilir. Kesit yüzeyi çoğunlukla beyaz renkli ve infiltratif sınırlıdır. Lezyonlar büyük oranda kapsülsüzdür, olguların yaklaşık %10'u kapsüllüdür. Çoğunlukla solid yapıdadır ancak değişen oranlarda kistik komponent

olabilir. Genellikle tiroid içerisine sınırlıdır. Nadir olguda ekstratiroidal uzanım görülebilir. İnatrmral kalsifikasyon sıklıkla gözlenen bir durumdur. Bazı vakalarda ossifikasyonla da ilişkili olabilmektedir. (2,3,13,14,18,39,40)

Mikroskopik Bulgular:

PTK'nın 2 temel morfolojik özelliği vardır. Bunlar tümör hücrelerinin nükleer özellikleri ve histolojik büyüme paternidir. Bunlara ek olarak lezyonun infiltratif sınırlı olması ve psammom cisimleri içermesi de tanıda yardımcı faktörlerdir. Ancak tanı koymak için asıl gerekli olan faktör tümörün papiller karsinom için gerekli karakteristik nükleer özellikleri içermesidir. Bunlar; nükleer boyut ve şekildeki değişiklikler, nükleer membran düzensizlikleri ve nükleer kromatin özellikleridir. (2,3,18)

Tümör hücreleri tiroidin normal folikül epiteline göre daha büyük ve uzun veya oval çekirdeklere sahiptir. Sıklıkla st üste binme gösterir. Nükleer membranda düzensizlik, yarıklanma ve psödoinklüzyon içerirler. Nükleer kromatinde şeffaflaşma ve buzlu cam nükleusu görüntüsü içerirler. PTK'da sitoplazma genellikle hafif eozinofiliktir. (2,3,14,18,41)

PTK genellikle evre tiroid dokusundan infiltratif sınırlıdır. Tümörün kendisinin oluşturduğu fibrotik stroma içerisine yerleşmiş olarak izlenebilir. Lezyonlar genellikle tek olur ancak multifokal / multisentrik yerleşim olması nadir değildir. (2,3,40)

Tipik olarak en sık papiller (klasik) alt tipte karşımıza çıkar. Papiller yapılar karmaşık, dallanan gelişigüzel dağılan fibrovasküler kor içeren yapıda olur. (2,3,14,18)

PTK'da mitoz ve nekroz olması beklenmez. Bazen ince iğne aspirasyon yapılan alan çevresinde nekroz ve tek tük mitoz varlığı olabilir, bu durum tümör nekrozu ile karıştırılmamalıdır. (2)

PTK'da vakaların yarısına yakınında (%40-50) yuvarlak konsantrik laminasyon gösteren kalsifikasyonlar olan psammom cisimleri görülebilir. Özelliklede papiller alt tipte daha sık görülür. (2,3,18)

PTK'da sıklıkla lenfatik invazyon ve bölgesel lenf nodlarına yayılım görülür. Vasküler invazyon ve hematojen yayılım olması nadirdir.(2,18,42) Vakaların %80'inde bölgesel

lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Vasküler invazyon kapsüllü PTK ve tall cell PTK'da daha yaygın olarak görülür. (43–45)

PTK histolojik yapısına ve hücresel özelliklerine göre alt tiplerine ayrılmıştır. Ancak PTK'ların çoğunluğunun düşük dereceli olması nedeniyle histolojik görünümün prognostik bir önemi olmadığı kabul edilmektedir. (2,3,18)

Papiller Tiroid Karsinomunun Histolojik Alt Tipleri:

1- Enkapsüle PTK:

Kalın bir kapsül yapısı ile çevrili olarak izlenir. Kapsül invazyonu ve tiroid parankimine infiltrasyon görülebilir. Histolojik yapı klasik form PTK ile aynıdır. (2,18,46)

2- İnfiltratif Foliküler Varyant PTK:

Bu alt tipte histolojik yapının neredeyse tama yakını foliküler özelliktedir. Ancak hücreler tipik PTK görünümünü taşımaktadır. İnfiltratif ve enkapsüle foliküler varyant PTK olmak üzere 2 formu vardır. DSÖ 2022 sınıflamasında invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK ayrı bir tümör grubu olarak incelenmektedir. (2,3,34,39,46,47)

3- Onkositik PTK:

Nükleer özellikleri tipik PTK nükleer özelliklerine sahip ancak sitoplazmaları yoğun granüler onkositik özellik taşıyan PTK alt tipidir. Özellikle foliküler ve solid yapıda daha sık görülmektedir. (2,46)

4- Warthin benzeri PTK:

Tükürük bezindeki Warthin tümörü ile benzer histolojik yapıya sahip olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır. Hücreler onkositik özellikte ve papiller yapılar etrafında dizilir, aradaki stromada yoğun lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Ancak farklı olarak hücreler PTK nükleer özelliklerine sahiptir. (2)

5- Clear Cell Subtip:

Sitoplazmalarında yaygın şeffaf görünüm ve nükleuslarında tipik PTK nükleer özellikleri mevcuttur. Ayırıcı tanı açısından renal hücreli karsinom metastazı, paratiroid kaynaklı tümör uzanımı / metastazı ve medüller tiroid karsinomu akılda tutulmalıdır. (2)

6- Diffüz Sklerozan PTK:

Bu alt tip, tiroid parankiminin neredeyse tamamını kaplayacak şekilde agresif fibrozis, lenfatikler içerisinde ve stromada çok sayıda psammom cismi olmasıyla karakterizedir. Tümör skuamöz metaplazi adaları ve solid yuvalar şeklinde görülme eğilimindedir. Nadir olarak görülür ancak radyasyon maruziyeti olan bölgelerde görülme sıklığı fazladır. (2,37)

7- Solid-Trabeküler PTK:

Nadir olarak görülen bir PTK alt tipidir. Çocuklarda yetişkinlere oranla biraz daha fazla görülme eğilimindedir. Bu alt tip tanısını koyabilmek için tümörün %50'den fazlasının solid-trabeküler yapıda olması gerekmektedir. Neoplastik hücreler PTK'nın nükleer özelliklerini taşır. Yüksek dereceli tiroid karsinomlarından mitoz ve nekroz olmaması ile ayrılırlar. (2,36,46)

8- Tall Cell PTK:

Bu alt tipte tümör hücrelerinin boyları genişliğinin en az 3 katı olan, belirgin eozinofilik sitoplazmaya ve polarize bir biçimde yerleşmiş tipik PTK nükleusuna sahip hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin tümörün %30'undan daha fazla olması gerekir. Bu alt tipte nükleer psödoinklüzyonlar çok fazla bulunur. Onkositik sitoplazmaya sahip olmalarından dolayı Warthin benzeri PTK ve Onkositik PTK'dan ayırıcı tanıların yapılması gerekir. Tall cell PTK'larda diğer PTK alt tiplerine göre yüksek Ki-67 proliferasyonu ve agresif klinik seyir bildirilmektedir. (2,18,46)

9- Hobnail PTK:

Hobnail PTK, hücrelerin apikal yüzeylerinden çıkıntı yaparak oluşturduğu histolojik görünüme sahip hücrelerden oluşan bir alt tiptir. Nadir olarak görülen agresif bir tümördür. Genellikle ileri yaş grubunda görülür. Yüksek dereceli tiroid karsinomlarında

en sık görülen PTK alt tiplerinin başında gelmektedir. Bu nedenle bu alt tipte mitoz ve nekrozun dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi gerekir. BRAF mutasyonunun yanı sıra TERT promotor ve P53 gen mutasyonu sık olarak görülür. Tall Cell PTK'da olduğu gibi yüksek Ki67 proliferasyonu ve agresif klinik seyir izlenmektedir. (2,3,18,46)

10- Kolumnar Hücreli PTK:

Belirgin nükleer psödostratifikasyon içeren, soluk eozinofilik - şeffaf sitoplazmaya sahip kolumnar hücrelerden oluşan, PTK'nın nükleer özelliklerini içeren nadir görülen bir PTK alt tipidir. Histomorfolojik görünümü sekretuar endometriumu anımsatır. Vakaların yaklaşık yarısında tiroid belirteçlerinin yanı sıra CDX2 ile de pozitif boyanma görülür. Bu nedenle metastatik tümörlerden ayırımında dikkatli olunması gerekmektedir. Tall cell PTK ve hobnail PTK'da olduğu gibi agresif klinik seyir gösteren bir alt tiptir. (2,46,48)

İmmunohistokimyasal Bulgular:

Günlük pratikte PTK tanısını koymak için immunohistokimya kullanımına ihtiyaç duyulmaz. Genellikle diğer organlardaki metastaz varlığında lezyonun tiroid orjinini göstermek amacıyla kullanılır. PTK hücreleri TTF1, Tiroglobulin, PAX8 ve Sitokeratinler (Pansitokeratin, CK7 ve CAM5.2) ile pozitif boyanır. (2,3,13,18,48)

HMBE1, Galektin-3, CK19 ve CITED-1, kompleks olmayan kaba papiller yapı içeren veya minimal sitolojik atipi içeren benign lezyonlar ile PTK ayırımını yapmada yardımcı olan immunohistokimyasal belirteçlerdir. (48-50)

BRAF p.V600E (VE1 antikoru) immunohistokimyasal belirteci PTK'daki mutasyonu göstermede yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Sitoplazmik olarak >%90 oranında boyanma olması durumunda mutasyonla ilişkili olabileceği kabul edilir. (48)

Kolumnar Hücreli PTK'ların yaklaşık yarısında CDX2 pozitifliği görülür. (46)

Patolojik Ayırıcı Tanı:

PTK günlük pratikte çoğunlukla kolaylıkla tanınan bir tümör grubudur. Bunun temelinde kendine has nükleer özellikler barındırması ve tümörlerin büyük bir kısmının papiller morfolojide olması vardır. Ancak bazı durumlarda tiroiddeki benign / reaktif atipik değişiklikler içeren durumlarla ayırıcı tanıda dikkatli olmak gerekir. (2,3)

Tümörün solid ve şeffaf sitoplazma içerdiği durumlarda medüller tiroid karsinomu ile ayırıcı tanıda dikkatli olmak gerekir. Bu durumda nöroendokrin belirteçler, kalsitonin, TTF1 ve tiroglobulin immunohistokimyasal belirteçleri ayırıcı tanıya gitmede yardımcı olacaktır.(2,3)

Foliküler komponentin baskın olduğu durumlarda foliküler karsinomdan ayırıcı tanısı yapmak gerekebilir. Bu durumda PTK'nın tipik nükleer özelliklerinin mevcut olup olmamasına bakılarak ayırıcı tanıya gidilir.(2,3)

Bazen Graves hastalığında çok yaygın kaba papiller çıkıntılar mevcut olabilir. Bu durumda neoplastik bir lezyonu gözden kaçırmamak gerekir. Bazen de lenfositik tiroidit zemininde reaktif nükleer atipik değişiklikler fokal olarak izlenebilmektedir. Bu gibi durumlarda nükleer özellikleri dikkatli bir biçimde gözden geçirmek ve gerekirse HMBE1, CITED1, CK19 ve Galektin-3 immunohistokimyasal belirteçlerini kullanmak gerekebilir.(2,3,49,50)

Prognoz:

PTK'nın prognozu çok iyidir. Vakaların 5 yıllık sağ kalımı %96, 10 yıllık sağ kalımı %93 ve 20 yıllık sağ kalımı %90'ın üzerindedir. PTK için bildirilen ölüm oranı genellikle %1-6,5 arasında, rekürrens oranı %15-35 arasındadır. Rekürrensler genellikle tiroid lojunda, bölgesel lenf nodlarında veya nadiren uzak organlarda karşımıza çıkabilir. (2,3,18)

Hastanın sağ kalımını etkileyen bir diğer faktör de hastalığın yaygınlık durumudur. Günlük pratikte PTK evrelemesinde diğer solid organlarda olduğu gibi pTNM sistemi kullanılmaktadır. (Tablo 2)

PTK'da günlük rutin pratiğimizde de kullanılan prognostik önemi olan ve tiroid raporlamasında belirtilmesi gereken veriler vardır. Bunlar: tümörün tipi, tümör boyutu, ektratiroidal uzanım, lenf nodu metastazı, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, tiroid kapsül invazyonu, cerrahi sınır durumu, lezyonun kapsül varlığı, mitoz, nekroz, tümörün multifokalite ve multisentritedir. (2,3,9)

Tablo 2. TNM Evrelemesi (2)

T	
T_x	Primer tümör değerlendirilemedi.
T₀	Primer tümör yok.
T₁	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu ≤ 2 cm
T_{1a}	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu ≤ 1 cm
T_{1b}	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 1 cm'den büyük ancak ≤ 2 cm
T₂	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak ≤ 4 cm
T₃	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da tümör makroskopik olarak infrahyoid kasları infiltre ederek ekstratiroidal yayılım yapmakta
T_{3a}	Tümör tiroid içinde sınırlı ve en büyük boyutu 4 cm'den büyük
T_{3b}	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak infrahyoid kasları (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid ya da omohyoid kasları) infiltre ederek ekstratiroidal yayılım yapmakta
T₄	Boyundaki büyük anatomik yapılara yayılım
T_{4a}	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus ya da rekürren larengeal sinir invazyonu yapmakta
T_{4b}	Herhangi bir boyuttaki tümör makroskopik olarak prevertebral fascia, karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmekte
	Not: Bütün kategoriler soliter tümör ve çok odaklı tümörler için düzenlenebilir. (Bu durumda en büyük odağa göre sınıflama yapılır)

N	
N_x	Lenf nodları değerlendirilemedi.
N₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N_{0a}	Bir veya daha fazla sayıda sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış lenf nodu mevcut.
N_{0b}	Radyolojik veya klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N₁	Bölgesel lenf nodlarına metastaz mevcut.
N_{1a}	Aynı tarafta ya da çift tarafta boyun level VI ve level VII'deki (pretrakeal, prelarengeal/Delphian ya da üst mediastinal) lenf nodlarına metastaz mevcut
N_{1b}	Aynı taraf, diğer taraf veya bilateral olarak lateral boyun lenf nodlarına (Level I, II, III, IV veya V) veya retropharyngeal lenf nodlarına metastaz mevcut.

M	
M₀	Uzak metastaz yok
M₁	Uzak metastaz var

Evre 1 hastalıklarda sağ kalım %99'un üzerindeyken, Evre 4 hastalıklarda bu oran %50'nin altına düşmektedir. (2,9,18)

PTK'da kötü prognostik belirteçler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, büyük tümör boyutu, ekstratiroidal uzanım ve lenfovasküler invazyon yer alır. (2,9)

PTK'da lezyonun total olarak negatif cerrahi sınırlarla santral ve servikal lenf nodlarını içine alacak şekilde eksizyonu prognoz ve tedavinin en önemli belirleyicilerindendir. Geride rezidü tümör kalması nüks / rekürrens ihtimalini arttırmakta ve sağ kalımı düşürmektedir. Bu nedenle cerrahi, hastalığın tedavisinde büyük önem kazanmaktadır. (2,9,51,52)

BRAF p.V600E mutasyonun eski çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmişti (53) ancak son yapılan çalışmalar prognoza direkt olarak etkisinin olmadığı gösterdi. (2) Ancak bu durum TERT mutasyonu olan hastalarda farklıdır. TERT mutasyonu agresif klinik seyir ve erken uzak metastazla ilişkili bulunduğu için kötü prognoz göstergesidir.(2,54) Hem BRAF p.V600E mutasyonu hem de TERT mutasyonunu birlikte içeren hastalar, bu mutasyonları tek tek içeren hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir. (2,53)

Çocuk yaş grubunda erişkinlere oranla nodal metastaz ve daha büyük tümör boyutu görülmektedir. Ancak erişkinler ile sağ kalım ve nüks oranlarında anlamlı bir fark yoktur. (2,18)

PTK'da alt tiplere göre prognoz değişiklik gösterebilir. Enkapsüle PTK'da sağ kalım %100'e yakındır. Warthin benzeri PTK'da da buna benzer oranlar izlenir. Foliküler alt tip PTK'da sağ kalımlar klasik PTK'ya göre daha düşüktür. Diffüz Sklerozan PTK ve Solid-Trabeküler PTK'da nodal tutulum, uzak metastaz ve tiroid dışı yayılım klasik PTK'lara göre daha fazla görülür. Bu nedenle sağ kalım daha düşüktür. Tall cell PTK, Hobnail PTK ve Kolumnar hücreli PTK agresif klinik seyir gösteren PTK alt tipleridir. Mitoz ve nekroz bu alt tiplerde daha yaygındır. Hastalarda lenfovasküler invazyon, nodal yayılım, uzak metastaz ve tiroid dışı yayılım sık olarak görülür. Bu nedenle bu alt tiplerde sağ kalım daha düşüktür. (2,18,46,51)

PTK'lar için risk değerlendirmesi sağlayan çeşitli prognostik skorum sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar rutin günlük pratikte kullanılmaktadır. (13) (Tablo 3)

Tablo 3. Papiller Tiroid Karsinomunda Kullanılan Prognostik Skorlama Sistemleri (13)

AMES	hasta yaşı, uzak metastaz, yayılım ve primer tümör boyutu
AGES	hasta yaşı, histolojik grade, yayılım ve primer tümör boyutu
MACIS	uzak metastaz, hasta yaşı, rezeksiyonun yeterliliği, lokal invazyon ve primer tümör boyutu
DAMES	DNA, hasta yaşı, uzak metastaz, yayılım ve primer tümör boyutu
GAMES	histolojik grade, hasta yaşı, uzak metastaz, yayılım ve primer tümör boyutu

2.5. Yüksek Dereceli Folikül Hücrelerinden Köken Alan Non-Anaplastik Tiroid Karsinomu

Tanım:

Bu tümörler kötü diferansiye tiroid karsinomu (KDTK) ve yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu (YDDTK) olmak üzere 2 başlık altında incelenir. Anaplastik morfoloji içermeyen, yüksek mitoz ve/veya nekroz gösteren, değişen derecelerde iyi diferansiye foliküler hücre kökenli tümörlerin histolojilerini içerebilen yüksek dereceli tümörler olarak tanımlanır. (2,7,55)

Epidemiyoloji:

Genel olarak %1-6,7 arasında görülmektedir. Tümörler genellikle ileri yaşta, 55-65 yaş grubu arasında sık görülmekle birlikte çocuk yaş grubunda da vakalar bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha fazla görülmektedir. (2,7,55)

Etyoloji:

Genetik ve çevresel faktörlerin bu tümörlerin görülmesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. KDTK ile uzun süreli guatr arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu tümör grubu ile radyasyon maruziyeti arasında ilişki olmadığı bilinmektedir. (2,7)

Mikroskopik Bulgular:

Yüksek dereceli tiroid karsinomları KDTK ve YDDTK olarak 2 başlık altında incelenmektedir. Bu iki tümörün tanısını koymak için belli kriterler tanımlanmıştır. (2,3)

Tablo 4. Tiroid Karsinomları Grade Ve Prognoz İlişkisi (2)

Histotip	Diferansiasyon (büyüme paterni)	Grade (mitoz, nekroz)	Prognoz
PTK	İyi (papiller, foliküler)	düşük	Mükemmel
FTK			
OTK		yüksek	intermediate
YDDTK			
KDTK	Kötü (solid/trabeküler/insular büyüme)		Kötü
ACA	Yok (andiferansiye büyüme)		

1. Kötü Diferansiye Tiroid Karsinomu (KDTK):

Bu tümörler tiroidin foliküler epitel hücrelerinden köken alır. Histolojik olarak anaplastik özellik taşımazlar ancak iyi diferansiye tiroid karsinomlarında görülen papiller, foliküler veya onkositik diferansiasyon bulgularını da içermemektedir. (56–59)

KDTK tanısını koymak için Turin kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler: “1- solid / trabeküler / insular (STI) histomorfoloji varlığı; 2- papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin yokluğu; 3- aşağıdakilerden en az birinin varlığı: kıvrımlı çekirdekler, 2 mm²'de ≥ 3 mitoz olması, tümör nekrozu olması” dır. (Tablo 5) (8,58,60)

KDTK ilk olarak insular karsinom olarak tanımlanmıştır. İnsula, ince fibrovasküler septalarla birbirinden ayrılmış tabakalar halinde dizilmiş çoğunlukla solid adalar oluşturan büyüme paternine verilen isimdir. Bu tümörlerde iyi diferansiye tiroid karsinomlarında görülen papiller, foliküler ve onkositik diferansiasyon bulguları görülmez. Bazen kenarda sıkışmış mikrofollikül alanları ve çok sınırlı miktarda kolloid görülebilir. Nükleuslar küçük, yuvarlak, belirgin pleomorfizm içermeyen, nükleolleri belirsiz ve hiperkromatik görümdedir. Bazen nükleuslar kıvrımlı ve düzensiz (kuru üzüm benzeri) konturlar gösterebilir. Bu görüntü PTK nükleuslarını anımsatır ancak daha koyu kromatine sahiptir ve psödoinklüzyon içermez. Mitotik aktivite yaygındır. Nekroz bazen yaygın bazende insulaların merkezinde veya damar çevresinde sınırlı bir alanda izlenebilir. Bu nedenle inceleme yaparken dikkatli olunmalıdır. Tiroid dışı yayılım, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu yaygın olarak görülür.

Daha nadir olarak hücrelerde taşlı yüzük, şeffaf, müsinöz ve rabdoid diferansiasyon bulguları izlenebilir. (7,8,58,60)

2. Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu (YDDTK)

YDDTK'lar, KDTK'larda olduğu gibi kötü diferansiye (solid / trabeküler / insular) patern içermeyen, iyi diferansiye karsinomlardaki gibi papiller / onkositik / foliküler diferansiasyon gösteren, mitoz ve/veya tümör nekrozunun eşlik ettiği tümörlerdir. (Tablo 5) (56)

Mitoz sayımı, mitotik aktivitenin en yoğun olduğu alanda 2 mm² de ≥ 5 mitoz olmalıdır. Nekroz değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Daha önceden yapılmış ince iğne aspirasyon sahasında veya onkositik lezyonlaraki gibi gerilemeye bağlı oluşan enfarktüs tipi nekrozdan ayırt edilmelidir. Tümör nekrozu demek için nekroz içerisinde karyorektik nükleer debriler veya ölen hücelere ait hayalet nükleer kontürlerin görülmesi gerekir. Nekroz bazen yaygın komedo tipinde olabildiği gibi bazen çok sınırlı bir alanda karşımıza çıkabilir. Bu nedenle inceleme yaparken dikkat edilmesi gerekir. (7,61–64)

YDDTK tanısını koyduktan sonra mutlaka mevcut baskın histolojik alt tipin belirtilmesi gerekir. Sıklıkla tall cell, hobnail ve kolumnar hücreli yüksek dereceli PTK subtipleri eşlik eder ancak daha nadir olarak papiller ve foliküler subtip PTK'larda görülebilmektedir. Daha nadir olarak yüksek dereceli foliküler karsinomlar ve onkositik tiroid karsinomları eşlik edebilirler. (7,61–63) Onkositik tiroid karsinomları genellikle STI patern içerdiklerinden ve PTK nükleer özellikleri göstermediğinden mitoz ve nekroz kriterlerini sağladığında KDTK tanısı almaktadır. (57)

Solid morfolojide PTK olduğundan dolayı, solid patern varlığında nükleer özelliklere dikkat etmek gerekir. Eğer nükleer özellikler PTK ile uyumlu ise mitoz ve nekroz parametrelerini karşıladığı durumda tanı YDDTK olacaktır. Ancak PTK nükleer özellikleri mevcut değilse mitoz ve nekroz parametrelerini karşıladığı durumda tanı KDTK olacaktır. (7,56)

YDDTK'lar daha sonrasında anaplastik tiroid karsinomuna progresyon gösterebilirler. Bu nedenle şiddetli nükleer pleomorfizm varlığı açısından dikkat edilmelidir. (64)

Tablo 5. KDTK ve YDDTK Tanı Kriterleri (2)

	KDTK (Turin Kriterleri)	YDDTK
<i>Büyüme paterni</i>	<u>Gerekli: solid/trabeküler/insular</u>	<u>Papiller, foliküler, solid*</u>
<i>Nükleer sitoloji</i>	<u>Gerekli: PTK nükleer özellikleri</u>	<u>Olabilir</u>
<i>Diğer değişiklikler:</i>	<u>Minimum gerekli:</u>	<u>Minimum gerekli:</u>
<i>tümör nekrozu,</i>	<u>aşağıdakilerden en az bir tanesi</u>	<u>aşağıdakilerden en az bir tanesi</u>
<i>mitoz ve kıvrımlı</i>	<u>olmalıdır:</u>	<u>olmalıdır:</u>
<i>nükleus</i>	2 mm ² 'de ≥ 3 mitoz olması	2 mm ² de ≥ 5 mitoz
	Tümör nekrozu	Tümör nekrozu
	Kıvrımlı çekirdekler	
<i>Anaplastik değişiklikler</i>	Yok	Yok
<i>KDTK, kötü diferansiye tiroid karsinomu; YDDTK, Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu</i>		
<i>*Tümör solid büyüme paterni ve PTK nükleer özelliklerine sahipse YDDTK olarak sınıflandırılır</i>		

Prognoz:

Bu tümörler agresif davranış gösterirler. Prognozları iyi diferansiye karsinomlar ile anaplastik karsinom arasında intermediate davranış gösterir. (7,56)

Hastalığa özgü ortalama sağ kalım tanı anından itibaren yaklaşık 5 yıldır. Çalışmalarda 5 yıllık genel sağ kalım %50-70 arasında değişmektedir. Nüks oranı iyi diferansiye karsinomlara göre daha sıktır ve çoğunlukla ilk 3 yıl içinde meydana gelir. Hastaların yaklaşık %30-40 ında tanı anında lenf nodu metastazı, %20-25'inde uzak metastaz mevcuttur. Hastalık sürecinde uzak metastaz oranı %40-70 arasında değişmektedir. Tümörler çevre dokuya yaygın invazyon gösterir. Hastaların yaklaşık %70'inde tiroid dışı yayılım vardır.(2,7)

Bu tümörlere yönelik yapılan çok değişkenli analizlerde hasta yaşının ≥ 45 olması, ekstratiroidal yayılım olması, tümör boyutunun ≥ 5 cm olması ve başlangıçtaki uzak metastaz varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (2,56,61)

Yüksek dereceli tiroid karsinomları, iyi diferansiye tiroid karsinomlarına göre daha ileri pTNM evresine sahiptirler. Bu hastalarda radyoaktif iyot tedavisine yanıt daha zayıftır. (2)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2024/131 numaralı kararla Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Retrospektif bir çalışmadır.

3.1. Olguların Seçimi

Çalışmaya 2014-2018 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Papiller Tiroid Karsinomu tanısı alan tüm olguların dahil edilmesi planlandı. Arşiv taramasında 2014-2018 yılları arasında 235 adet hastanın rapor verilerine ulaşıldı. Papiller Tiroid Karsinomu tanısı sonrasında Erciyes Üniversitesi Hastaneleri'nde klinik takibi bulunmayan veya dış merkezlerden klinik takiplerine ulaşılamayan, tekrar incelenmek üzere Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde parafin blokları veya hematoksilen&eoizin boyalı camları bulunmayan olgular çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak kriterlere uyan 185 olgu çalışmanın planı çerçevesince incelemeye alındı.

3.2. Verilerin Toplanması

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında 2014-2018 yılları arasında tanı almış 185 adet papiller tiroid karsinomu hastası çalışmaya dahil edildi. Bu olguların mevcut raporlarındaki hasta cinsiyeti, tümör alt tipi, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, tümör multisentrte / multifokalitesi, tümör kapsül varlığı, kapsül invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon, uzak metastaz, 5 yıllık sağ kalım ve nüks verileri tarandı. Bu verilere ek olarak hastaların hematoksilen&eoizin boyalı tümör alanı içeren camlarında mitoz ve nekroz parametreleri

değerlendirildi. Mitoz için tümör alanı içeren camlarda mitozun en yoğun olduğu alanda ardışık sahalar boyunca 2 mm² alan tarandı. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz varlığı mitoz var, 2 mm²'de <5 mitoz varlığı mitoz yok olarak kayıt altına alındı. (2,7) Nekroz parametresi için olguların tümör alanı içeren camlarının tamamı tümör nekrozu varlığı/yokluğu açısından tarandı. Tümör nekrozu demek için nekroz içerisinde karyorektik nükleer debrisler veya ölen hücrelere ait hayalet nükleer kontürlerin olmasına bakılarak karar verildi. Nekroz içeren vakalarda ≤ 5 nekroz varlığı fokal, >5 nekroz varlığı yaygın nekroz olarak kayıt edildi. (2,7) Bu iki parametreden çıkan sonuçlara ve mevcut raporlardaki verilere göre olgular DSÖ 2022 sınıflamasına göre yeniden sınıflandırıldı.

3.3. PTK Olgularının DSÖ 2022 Sınıflamasına Göre Değerlendirilmesi

PTK tanısı almış olgular DSÖ 2022 Sınıflamasına uygun olacak şekilde yeniden değerlendirildi. (2) Olguların hasta cinsiyeti, tümör subtipi, tümör boyutu, cerrahi sınır durumu, tiroid dışı yayılımı, lenf nodu metastazı, tümör multisentritesi / multifokalitesi, tümör kapsül varlığı, kapsül invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon ve uzak metastaz verileri tarandı.

DSÖ 2022 sınıflamasında yer alan mitoz ve nekroz parametreleri, olguların tümör içeren camlarında değerlendirildi.

Olguların tanı anından itibaren sonraki 5 yıl içerisindeki nüks ve sağ kalım süreleri tarandı.

1. Tümör Boyutu:

Hastanın tümör boyutu santimetre biriminde kaydedildi. Birden fazla tümörü olan hastalarda en büyük tümör boyutu değerlendirmeye alındı. (9)

2. Tümör Alt Tipi:

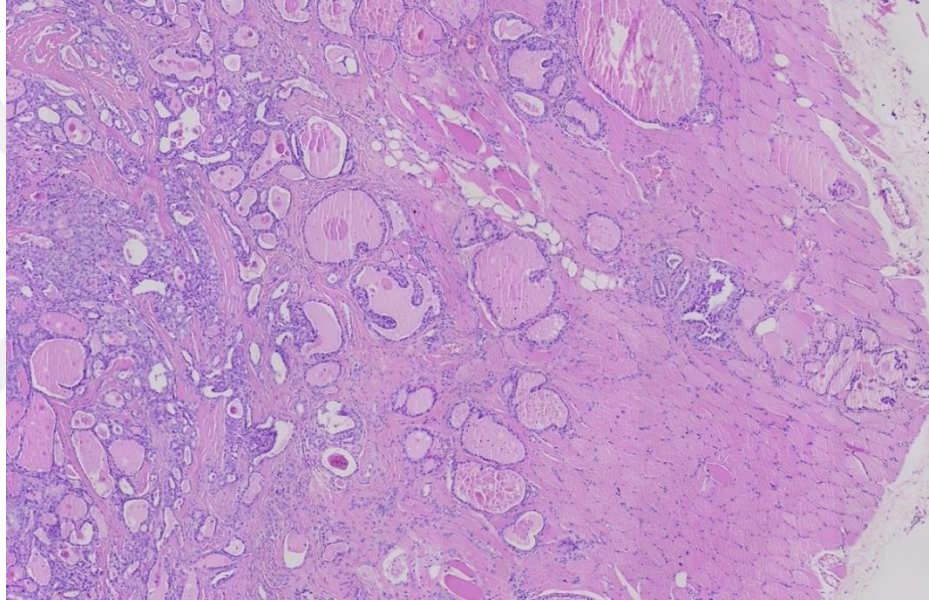
Papiller tiroid karsinomu tanısı almış hastaların DSÖ 2022 Sınıflamasına uygun olacak şekilde alt tipleri kaydedildi. (2,7)

3. Cerrahi Sınır Durumu:

Doku boyası ile boyalı cerrahi sınırda tümörü devam eden hastalar cerrahi sınır pozitif, boyalı cerrahi sınırda tümörü olmayanlar cerrahi sınır negatif olarak kabul edildi. (9)

4. Tiroid Dışı Yayılım:

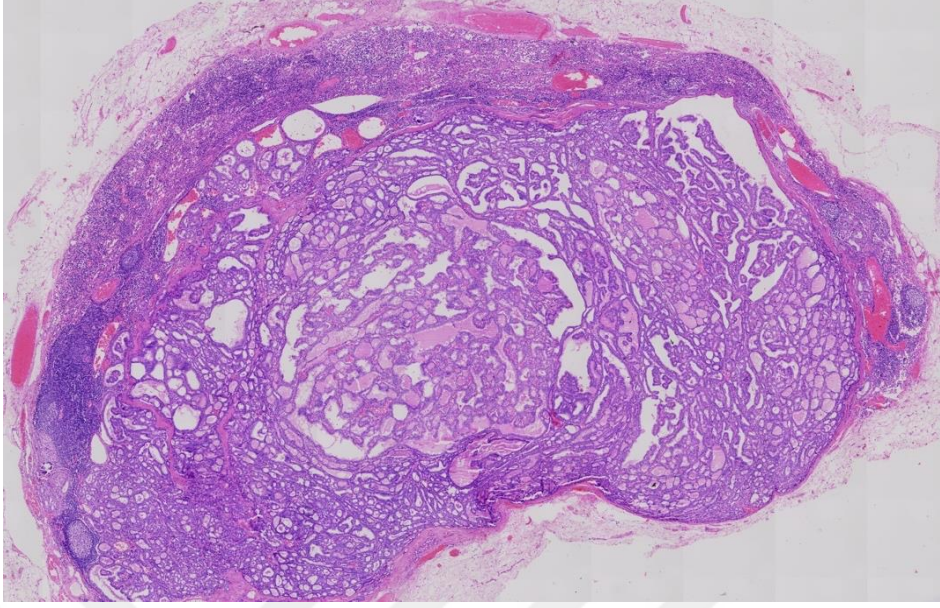
Hastaların tümörleri tiroid parankimi içine sınırlı, tiroid kapsülünü aşmamış ise tiroid dışı yayılım yok, tiroid kapsülünü aşp çevre yumuşak dokuya veya çevre organlara uzanım göstermişse tiroid dışı yayılım var olarak kabul edildi. (Şekil 4) (9)



Şekil 4. Çevre çizgili kas dokusuna infiltrate olmuş PTK (x200 büyütme)

5. Lenf Nodu Metastazı:

Hastalarda metastatik lenf nodu içerenler lenf nodu metastazı var, metastatik lenf nodu içermeyenler lenf nodu metastazı yok olarak kaydedildi. (Şekil 5) (9)



Şekil 5. Lenf nodunda papiller tiroid karsinom metastazı görülmektedir. (x40 büyütme)

6. Tümör Multisentritesi / Multifokalitesi:

Birden fazla tiroid lobunda tümör içeren hastalar multisentritesi var, içermeyenler multisentritesi yok olarak kayıt altına alındı. Bir tiroid lobunda birden fazla tümör odağı içeren hastalar multifokalitesi var, içermeyenler multifokalitesi yok olarak kaydedildi. (9)

7. Tümör Kapsül Durumu:

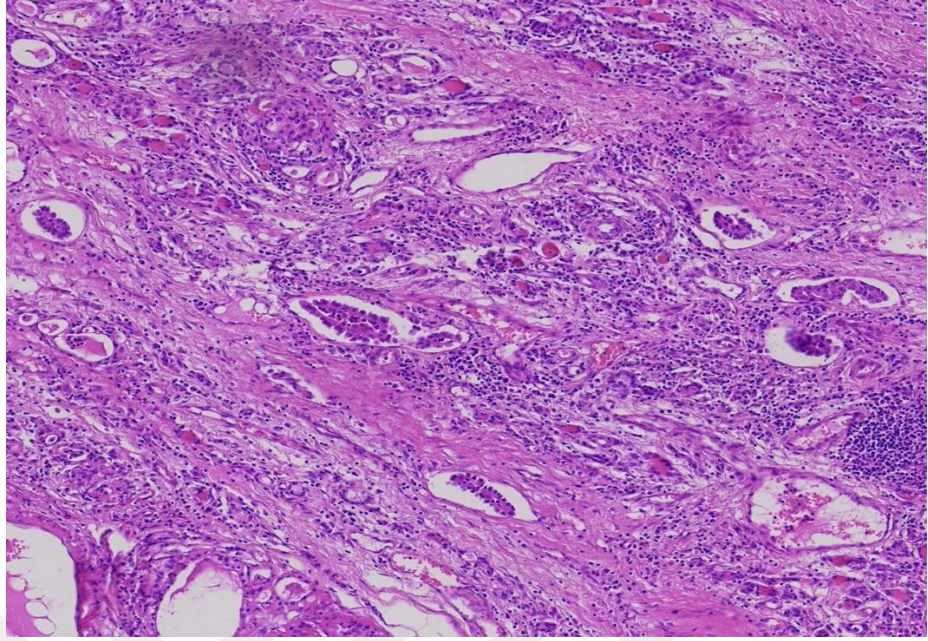
Olguların tümöral lezyonlarının iyi sınırlı kalın fibröz bir kapsülle çevrili olanlar kapsül pozitif, kapsülsüz olanlar ise kapsül negatif olarak kaydedildi. (9)

8. Tümör Kapsül İnvazyon Durumu:

Kapsül içeren tümöral lezyonlarda, kapsülü tam kat penetre edecek şekilde invaze eden lezyonlar kapsül invazyonu var olarak kabul edildi. (9)

9. Lenfatik İnvazyon:

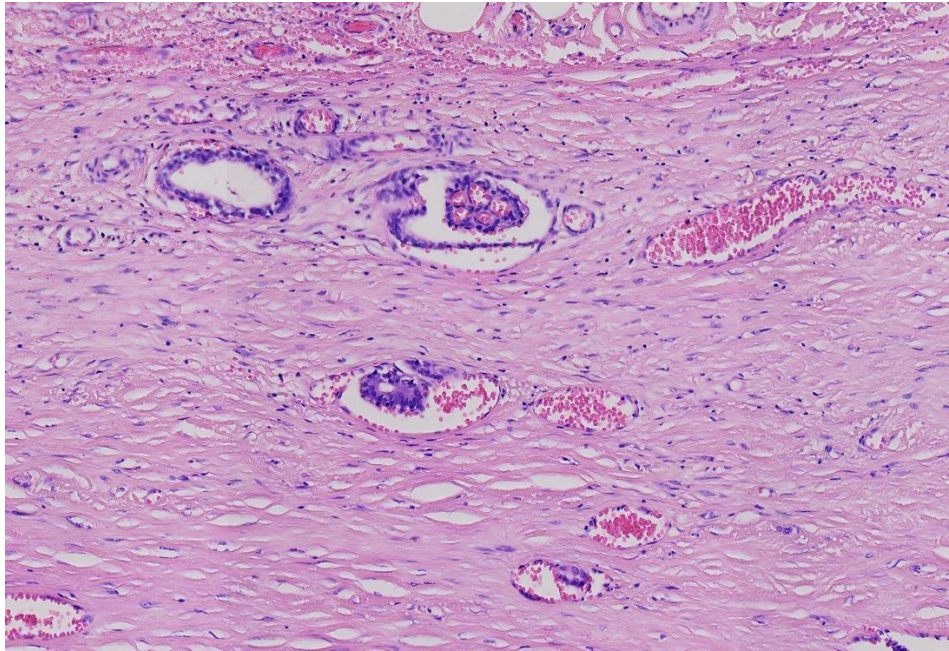
Hastalarda lenfatikler içerisinde tümör içerenler lenfatik invazyon var, lenfatikler içinde tümör içermeyenler lenfatik invazyon yok olarak kabul edildi. (Şekil 6) (9)



Şekil 6. Lenfatikler içerisinde tümör yayılımı görülmektedir. (x200 büyütme)

10. Vasküler İnvazyon:

Hastalarda kan damarları içerisinde damar duvarına tutunmuş tümör trombüsü şeklinde tümör içerenler vasküler invazyon var, tümör içermeyenler vasküler invazyon yok kabul edildi. (Şekil 7) (9)



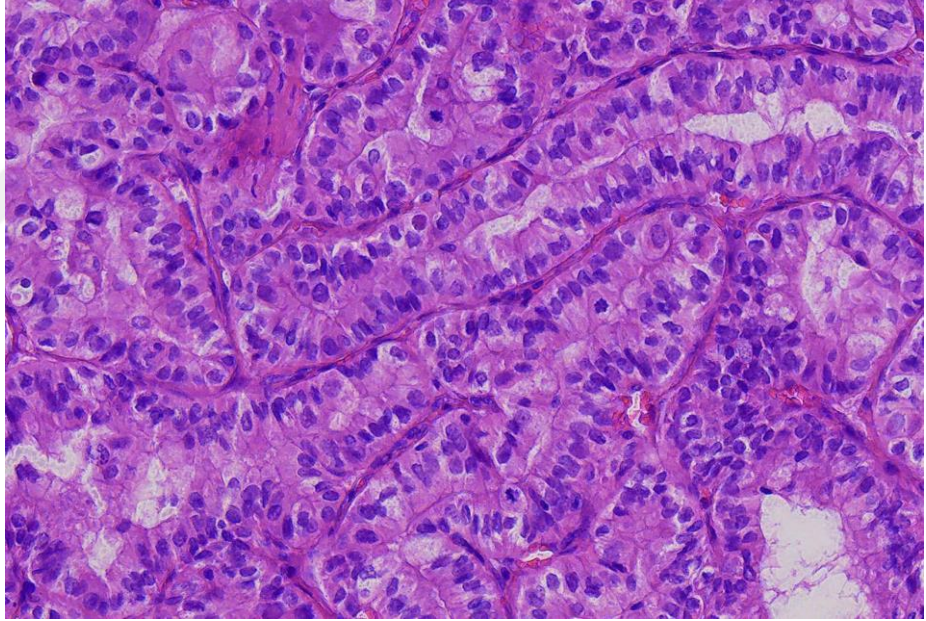
Şekil 7. Vasküler yapılar içerisinde tümör yayılımı görülmektedir. (x200 büyütme)

11. Uzak Metastaz:

Hastaların tiroid parankimi ve santral veya servikal bölge lenf nodları dışındaki uzak organlarda olan tutulumları uzak metastaz var olarak kabul edildi. Çevre yumuşak dokuya veya çevre organlara doğru olan tümör invazyonları uzak metastaz olarak kabul edilmedi. (9)

12. Mitoz:

Mitoz sayımı hastaların tümör içeren camlarının tamamı taranıp en yoğun mitoz içeren alanda ardışık sahalar boyunca 2 mm² alanda x40'lık büyütmede yapıldı. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz varlığı mitoz var, 2 mm²'de 5 ten az mitoz varlığı mitoz yok olarak kaydedildi. (Şekil 8) (2,7)

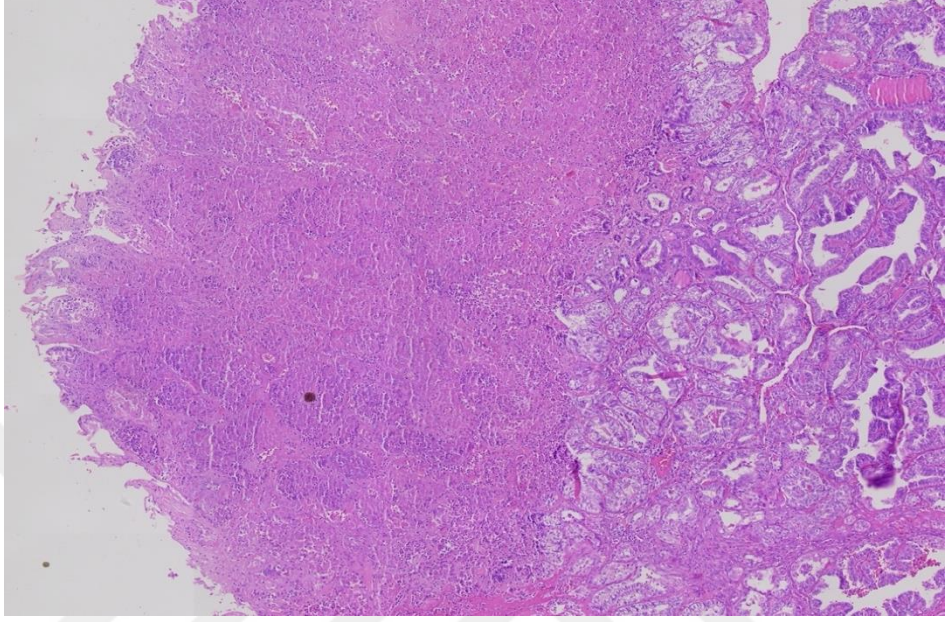


Şekil 8. Tümör hücrelerinde mitozlar görülmektedir. (x400 büyütme)

13. Nekroz:

Nekroz parametresi için olguların tümör alanı içeren camlarının tamamı tümör nekrozu varlığı/yokluğu açısından değerlendirildi. Tümör nekrozu demek için nekroz içerisinde karyorektik nükleer debriler veya ölen hücrelere ait hayalet nükleer kontürlerin olmasına bakılarak karar verildi. Nekroz içeren vakalarda $\leq 5\%$ nekroz varlığı fokal, $>5\%$ nekroz varlığı yaygın nekroz var olarak kayıt edildi. İnce iğne aspirasyon sahası çevresindeki

veya tümör nekrozu kriterini sağlamayan nekrozlar nekroz var olarak kabul edilmemiştir. (Şekil 9) (2,7)



Şekil 9. Nekroz alanı izlenmektedir. (x40 büyütme)

14. Sağ Kalım:

İlk tanı anından itibaren 5 yıl içerisinde tiroid kanseri veya onun neden olduğu sebeplere bağlı ölen hastalar ölü olarak kabul edildi. 5 yıl içerisinde hastanın ölmediği veya başka nedenlere bağlı olarak öldüğü durumlarda sağ olarak kabul edilmiştir.

15. Nüks:

İlk tanı anından itibaren sonraki 5 yıl içerisinde tiroid loju bölgesinde, lenf nodlarında veya uzak organlarda tümör tekrarlamış ise nüks var olarak kabul edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hastalara ait betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Tamamlayıcı mitoz ve nekroz durumuna göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesinde Ki-kare analizi uygulandı. Beklenen hücre değerinin 5'ten küçük olduğu durumların %20 ve üzerinde olması durumuna göre Fisher düzeltmesi yapılarak p değerleri verildi.

Tamamlayıcı Mitoz ve Nekroz durumuna göre yaş ve tümör çapı ölçümlerinin incelenmesi için Mann Whitney U testi analizi yapılmıştır. Ayrıca tek değişkenli olarak belirlenen anlamlı değişkenlere göre çoklu risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile Lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizinde başarı düzeyi, açıklama seviyesi, risk düzeyleri ve güven aralığı hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 25.0 Windows paket programı kullanıldı. Kritik karar verme düzeyi 0,05 olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 52'si (%28,1) erkek ve 133'ü (% 71,9) kadın hastadan oluşmaktadır. PTK olgularının 145'i (%78,4) klasik, 21'i (%11,4) foliküler, 11'i (%5,9) onkositik, 4'ü (%2,2) tall cell, 2'si (% 1,1) warthin benzeri, 1'i (%0,5) klasik + hobnail ve 1'i de (% 0,5) kolumnar hücre alt tipinde olduğu tespit edildi. 5 hastada (% 2,7) lenfatik invazyon, 6 hastada (% 3,29) vasküler invazyon varlığı görüldü.

Hastaların % 15,7'sinde (29 hasta) tiroid dışı yayılım, %4,3'ünde (8 hasta) cerrahi sınırı pozitifliği mevcuttur. Tümörlerin %4,3'ü (8 hasta) hem multisentrik hem de multifokal olarak izlenirken sadece multisentrik olanlar %21,6 (40 hasta), sadece multifokal olanlar %4,9 (9 hasta) oranındadır. Olguların %69,2'sinde (128 hasta) multisentrite ve multifokallite izlenmemiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	52	28,1%
	Kadın	133	71,9%
Tümör Alt Tipi	Klasik	145	78,4%
	Foliküler	21	11,4%
	Onkositik	11	5,9%
	Tall Cell	4	2,2%
	Warthin	2	1,1%
	Klasik+Hobnail	1	0,5%
	Kolumnar	1	0,5%
Lenfatik İnvazyon	Yok	180	97,3%
	Var	5	2,7%
Vasküler İnvazyon	Yok	179	96,8%
	Var	6	3,2%
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	156	84,3%
	Var	29	15,7%
Cerrahi Sınır Durumu	Negatif	176	95,7%
	Pozitif	8	4,3%
Tümör Multisentritesi/Multifokalitesi (+/-)	Var/Var	8	4,3%
	Var/Yok	40	21,6%
	Yok/Var	9	4,9%
	Yok/Yok	128	69,2%

Vakaların %5,4'ünde (10 hasta) lezyon iyi sınırlı bir kapsül ile çevrilidir. Kapsüllü vakaların %50'sinde (5 hasta) kapsül invazyonu olduğu tespit edildi. 56 hastada (%30,3) lenf nodu metastazı, 17 hastada (% 9,2) uzak organ metastazı vardır. PTK olgularının 11'inde (% 5,9) 2 mm²'de ≥ 5 mitoz varlığı, 8 (% 4,3) olguda tümör nekrozu tespit edildi. Hastaların tanı anından itibaren 5 yıl içerisindeki sağ kalım oranlarının % 95,1 ve nüks oranlarının %8,1 olduğu bulundu. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri (devam)

		n	%
Lenf nodu Metastazı	Yok	129	69,7%
	Var	56	30,3%
Mitoz	Yok	174	94,1%
	Var	11	5,9%
Nekroz	Yok	177	95,7%
	Var	8	4,3%
Kapsül	Yok	175	94,6%
	Var	10	5,4%
Kapsül İnvazyonu	Yok	180	97,3%
	Var	5	2,7%
Uzak Metastaz	Yok	168	90,8%
	Var	17	9,2%
Sağ Kalım	Ex	9	4,9%
	Sağ	176	95,1%
Nüks	Yok	170	91,9%
	Var	15	8,1%

Hastaların yaşlarının 45,62±15,28 olduğu ve tümör çapı ölçümlerinin 1,78±1,47 cm olduğu tespit edildi. (Tablo 8)

Tablo 8. Hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin incelenmesi

	X±s.s.
Yaş	45,62±15,28
Tümör Çapı (cm)	1,78±1,47

Mitoz varlığına göre hastaların yaşlarında farklılık görülmekteydi. Çalışmamızda mitoz görülen hastaların yaşlarının mitoz görülmeyen hastalara göre daha ileri olduğu bulundu ($p=0,01$, $p<0,05$).

Mitoz varlığına göre hastaların tümör çapı ölçümlerinin birbiriyle anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Çalışmada mitoz görülen hastaların tümör çaplarının mitoz görülmeyen hastalara göre daha büyük olduğu bulundu ($p=0,01$, $p<0,05$). (Tablo 9)

Tablo 9. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içeren hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin, 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların yaş ve tümör çapı ölçümleri ile karşılaştırılması

	Mitoz		p
	Yok	Var	
	X $\pm$ s.s.	X $\pm$ s.s.	
Yaş	44,72 $\pm$ 14,63	60,00 $\pm$ 18,7	0,01*
Tümör Çapı (cm)	1,66 $\pm$ 1,28	3,72 $\pm$ 2,69	0,01*

**Mann Whitney U Testi, *0,05 Düzeyinde Anlamlı Farklılık

Nekroz varlığına göre hastaların yaşlarının farklılık gösterdiği tespit edildi. Çalışmada nekroz görülen hastaların yaşlarının, nekroz görülmeyen hastalara göre daha ileri olduğu bulundu (p=0,01, p<0,05).

Nekroz varlığına göre hastaların tümör çapı ölçümlerinin anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Çalışmada nekroz görülen hastaların tümör çaplarının nekroz görülmeyen hastalara göre daha büyük olduğu bulundu (p=0,01, p<0,05). (Tablo 10)

Tablo 10. Nekroz içeren hastaların yaş ve tümör çapı ölçümlerinin, nekroz içermeyen hastaların yaş ve tümör çapı ölçümleri ile karşılaştırılması

	Nekroz		p
	Yok	Var	
	X $\pm$ s.s.	X $\pm$ s.s.	
Yaş	44,87 $\pm$ 15,04	62,38 $\pm$ 10,73	0,01*
Tm En Büyük Çapı (cm)	1,65 $\pm$ 1,27	4,64 $\pm$ 2,58	0,01*

**Mann Whitney U Testi, *0,05 Düzeyinde Anlamlı Farklılık

Mitoz görülme oranlarının cinsiyete göre farklılık içermediği (p=0,09) ve benzer şekilde tümör multisentrite / multifokalitesinin mitoz görülme durumuna göre farklılık göstermediği tespit edildi (p=0,59).

Mitoz görülen grupta lenfatik ve vasküler invazyon görülme düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu (p=0,04). Bu grupta tiroid dışı yayılımın daha fazla görüldüğü ve cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla görüldüğü tespit edildi (p=0,01). (Tablo 11)

Tablo 11. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içeren hastalar ile 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Mitoz				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	48	27,6%	4	36,4%	0,09
	Kadın	126	72,4%	7	63,6%	
Tümör Alt Tipi	Foliküler	19	10,9%	2	18,2%	-
	Klasik	140	80,5%	5	45,5%	
	Klasik+Hobnail	1	0,6%	0	0,0%	
	Kolumnar	1	0,6%	0	0,0%	
	Onkositik	9	5,2%	2	18,2%	
	Tall Cell	2	1,1%	2	18,2%	
	Warthin	2	1,1%	0	0,0%	
	Lenfatik İnvazyon	Yok	171	98,3%	9	
Var		3	1,7%	2	18,2%	
Vasküler İnvazyon	Yok	170	97,7%	9	81,8%	0,04*
	Var	4	2,3%	2	18,2%	
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	152	87,4%	4	36,4%	0,01*
	Var	22	12,6%	7	63,6%	
Cerrahi Sınır Durumu	Negatif	169	97,7%	7	63,6%	0,01*
	Pozitif	4	2,3%	4	36,4%	
Tümör Multisentritesi/Multifokalitesi (+/-)	Var/Var	8	4,6%	0	0,0%	0,59
	Var/Yok	37	21,3%	3	27,3%	
	Yok/Var	9	5,2%	0	0,0%	
	Yok/Yok	120	69,0%	8	72,7%	

**Ki-kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Mitoz görülen grupta lenf nodu metastazının daha fazla görüldüğü ($p=0,03$) ancak mitoz görülme durumu ile lezyonun kapsüllü veya kapsülsüz oluşu arasında ($p=0,11$) ve kapsüllü lezyonlardaki kapsül invazyonu varlığı arasında farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,38$).

Mitoz görülen grupta uzak metastazın ve nüks görülmesinin daha fazla olduğu ve bununla ilişkili olarak bu grupta sağ kalımın daha düşük olduğu izlendi ($p=0,01$). (Tablo 11 devam)

Tablo 12. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içeren hastalar ile 2 mm²'de ≥ 5 mitoz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam)

		Mitoz				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	125	71,8%	4	36,4%	0,03*
	Var	49	28,2%	7	63,6%	
Kapsül	Yok	164	94,3%	11	100,0%	0,11
	Var	10	5,7%	0	0,0%	
Kapsül İnvazyonu	Yok	169	97,1%	11	100,0%	0,38
	Var	5	2,9%	0	0,0%	
Uzak Metastaz	Yok	165	94,8%	3	27,3%	0,01*
	Var	9	5,2%	8	72,7%	
Sağ Kalım	Ex	4	2,3%	5	45,5%	0,01*
	Sağ	170	97,7%	6	54,5%	
Nüks	Yok	164	94,3%	6	54,5%	0,01*
	Var	10	5,7%	5	45,5%	

**Ki-kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Nekroz görülme oranlarının cinsiyete göre farklılık içermediği ($p=0,09$) ve benzer şekilde tümör multisentrite / multifokalitesinin nekroz görülme durumuna göre farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0,12$).

Nekroz görülen grupta lenfatik ve vasküler invazyon görülme düzeyinin daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,04$). Bu grubun tiroid dışı yayılımı daha fazla yaptığı ve cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p=0,01$). (Tablo 12)

Tablo 13. Nekroz içeren hastalar ile nekroz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Nekroz				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	49	27,7%	3	37,5%	0,09
	Kadın	128	72,3%	5	62,5%	
Tümör Alt Tipi	Foliküler	20	11,3%	1	12,5%	-
	Klasik	141	79,7%	4	50,0%	
	Klasik+Hob	1	0,6%	0	0,0%	
	Kolumnar	1	0,6%	0	0,0%	
	Onkositik	10	5,6%	1	12,5%	
	Tall Cell	2	1,1%	2	25,0%	
	Warthin	2	1,1%	0	0,0%	
Lenfatik İnvazyon	Yok	173	97,7%	7	87,5%	0,04*
	Var	4	2,3%	1	12,5%	
Vasküler İnvazyon	Yok	172	97,2%	7	87,5%	0,04*
	Var	5	2,8%	1	12,5%	
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	154	87,0%	2	25,0%	0,01*
	Var	23	13,0%	6	75,0%	
Cerrahi Sınır Durumu	Negatif	171	97,2%	5	62,5%	0,01*
	Pozitif	5	2,8%	3	37,5%	
Tümör Multisentritesi/Multifokalitesi (+/-)	Var/Var	8	4,5%	0	0,0%	0,12
	Var/Yok	36	20,3%	4	50,0%	
	Yok/Var	9	5,1%	0	0,0%	
	Yok/Yok	124	70,1%	4	50,0%	

**Ki-kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Nekroz görülen grupta lenf nodu metastazının daha fazla görüldüğü ($p=0,02$) ancak nekroz görülme durumu ile lezyonun kapsüllü veya kapsülsüz oluşu arasında ($p=0,11$) ve kapsüllü lezyonlardaki kapsül invazyonu varlığı arasında farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,38$).

Nekroz görülen grupta uzak metastazın ve nüks görülme durumunun daha fazla olduğu ve bununla ilişkili olarak sağ kalımın bu grupta daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,01$). (Tablo 12 devam)

Tablo 14. Nekroz içeren hastalar ile nekroz içermeyen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması (devam)

		Nekroz				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	125	70,6%	4	50,0%	0,02*
	Var	52	29,4%	4	50,0%	
Kapsül	Yok	167	94,4%	8	100,0%	0,11
	Var	10	5,6%	0	0,0%	
Kapsül İnvazyonu	Yok	172	97,2%	8	100,0%	0,38
	Var	5	2,8%	0	0,0%	
Uzak Metastaz	Yok	166	93,8%	2	25,0%	0,01*
	Var	11	6,2%	6	75,0%	
Sağ Kalım	Ex	6	3,4%	3	37,5%	0,01*
	Sağ	171	96,6%	5	62,5%	
Nüks	Yok	167	94,4%	3	37,5%	0,01*
	Var	10	5,6%	5	62,5%	

**Ki-kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Mitoz ve/veya nekroz görülen grupta tiroid dışı yayılım ve uzak metastazın daha fazla olduğu ($p=0,01$) ve bu grupta 5 yıl içerisinde tümörlerin daha fazla nüks ettiği tespit edildi ($p=0,01$). Mitoz ve/veya nekroz görülen grubun sağ kalımlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p=0,01$). (Tablo 13)

Tablo 15. 2 mm²'de ≥ 5 mitoz ve/veya nekroz içeren hastalar ile 2 mm²'de ≥ 5 mitoz ve/veya nekroz içermeyen hastaların tiroid dışı yayılım, uzak metastaz, sağ kalım ve nüks ilişkisinin karşılaştırılması

		Mitoz veya Nekroz				p
		Yok (n=171)		Var (n=14)		
		n	%	n	%	
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	150	87,7%	6	42,9%	0,01*
	Var	21	12,3%	8	57,1%	
Uzak Metastaz	Yok	163	95,3%	5	35,7%	0,01*
	Var	8	4,7%	9	64,3%	
Sağ Kalım	Ex	4	2,3%	5	35,7%	0,01*
	Sağ	167	97,7%	9	64,3%	
Nüks	Yok	162	94,7%	8	57,1%	0,01*
	Var	9	5,3%	6	42,9%	

**Ki-kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tümör alt tipleri arasında, lenfatik invazyon ($p=0,71$, $p>0,05$), vasküler invazyon ($p=0,15$, $p>0,05$), tiroid dışı yayılım ($p=0,11$, $p>0,05$) ve uzak metastaz yapma ($p=0,24$,

p>0,05) açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Buna benzer şekilde 2 mm² de 5 ve üzeri mitoz gösteren hastalarda (p=0,06, p>0,05) ve tümör nekrozu içeren hastalarda (p=0,59, p>0,05) tümör alt tipleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Lenf nodu metastaz oranlarının sadece onkositik alt tipte, nüks görülme oranlarının da onkositik ve tall cell alt tipinde diğer alt tiplere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu (p=0,04, p<0,05). Ancak tümör alt tipleri arasında sağ kalımın anlamlı düzeyde farklılık içermediği tespit edildi (p=0,08, p>0,05). (Tablo 14)

Tablo 16. Papiller tiroid karsinomu alt tipleri ile hastaların klinik ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Tümör Alt Tipi														p
		foliküler		klasik		klasik+hobnail		kolumnar		onkositik		tall cell		warthin		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Lenfatik İnvazyon	Yok	21	100,0%	141	97,2%	1	100,0%	1	100,0%	11	100,0%	3	75,0%	2	100,0%	0,71
	Var	0	0,0%	4	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	
Vasküler İnvazyon	Yok	21	100,0%	141	97,2%	1	100,0%	1	100,0%	10	90,9%	3	75,0%	2	100,0%	0,15
	Var	0	0,0%	4	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%	1	25,0%	0	0,0%	
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	18	85,7%	124	85,5%	1	100,0%	1	100,0%	8	72,7%	2	50,0%	2	100,0%	0,11
	Var	3	14,3%	21	14,5%	0	0,0%	0	0,0%	3	27,3%	2	50,0%	0	0,0%	
Lenf Nodu Metastazı	Yok	17	81,0%	101	69,7%	0	0,0%	0	0,0%	6	54,5%	3	75,0%	2	100,0%	0,04*
	Var	4	19,0%	44	30,3%	1	100,0%	1	100,0%	5	45,5%	1	25,0%	0	0,0%	
Mitoz	Yok	19	90,5%	140	96,6%	1	100,0%	1	100,0%	9	81,8%	2	50,0%	2	100,0%	0,06
	Var	2	9,5%	5	3,4%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	2	50,0%	0	0,0%	
Nekroz	Yok	20	95,2%	141	97,2%	1	100,0%	1	100,0%	10	90,9%	2	50,0%	2	100,0%	0,59
	Var	1	4,8%	4	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%	2	50,0%	0	0,0%	
Kapsül İnvazyonu	Yok	19	90,5%	142	97,9%	1	100,0%	1	100,0%	11	100,0%	4	100,0%	2	100,0%	0,73
	Var	2	9,5%	3	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Uzak Metastaz	Yok	20	95,2%	134	92,4%	1	100,0%	1	100,0%	9	81,8%	2	50,0%	1	50,0%	0,24
	Var	1	4,8%	11	7,6%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	2	50,0%	1	50,0%	
Sağ Kalım	Ex	1	4,8%	5	3,4%	1	100,0%	0	0,0%	1	9,1%	1	25,0%	0	0,0%	0,08
	Sağ	20	95,2%	140	96,6%	0	0,0%	1	100,0%	10	90,9%	3	75,0%	2	100,0%	
Nüks	Yok	20	95,2%	135	93,1%	1	100,0%	1	100,0%	9	81,8%	3	75,0%	1	50,0%	0,04*
	Var	1	4,8%	10	6,9%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	1	25,0%	1	50,0%	
Mitoz veya Nekroz	Yok	19	90,5%	137	94,5%	1	100,0%	1	100,0%	9	81,8%	2	50,0%	2	100,0%	0,04*
	Var	2	9,5%	8	5,5%	0	0,0%	0	0,0%	2	18,2%	2	50,0%	0	0,0%	

Hastaların mitoz durumuna etki eden bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizde mitoz durumunu etkileyen risk faktörleri modele eklenmiştir. Uzak metastaz, cerrahi sınır durumu ve tiroid dışı yayılım faktörleri, mitoz varlığını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anlamlı çıkan değişkenleri yorumlayacak olursak, uzak metastazı olan hastalarda mitoz görülme olasılığının 4,80 kat (%95 GA 1,91-10,23), cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda mitoz görülme olasılığının 3,58 kat (%95 GA 1,24-8,12), tiroid dışı yayılım izlenen hastalarda mitoz görülme olasılığının 2,10 kat (%95 GA 1,17-4,61) fazla olduğu bulundu.

Modelin başarı düzeyinin %88 ve R^2 açıklama düzeyinin 0,45 seviyesinde olduğu görülmektedir. Uzak metastaz, cerrahi sınır durumu ve tiroid dışı yayılım faktörlerinin, mitoz üzerindeki değişimleri % 45 oranında açıkladığı ifade edilebilir. (Tablo 15)

Tablo 17. Mitoz durumuna etki eden çoklu risk faktörlerinin belirlenmesi

Risk Faktörleri	Wald	p	β	95% G.A. β	
				Alt	Üst
Uzak Metastaz (+)	26,20	0,01*	4,80	1,91	10,23
Cerrahi Sınır (+)	2,57	0,01*	3,58	1,24	8,12
Tiroid Dışı Yayılım (+)	5,63	0,02*	2,10	1,17	4,61

**Lojistik Regresyon Analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Hastaların nekroz durumuna etki eden bağımsız risk faktörlerini araştırmak için lojistik regresyon modeline dahil edildi. Tek değişkenli analizde nekroz durumunu etkileyen risk faktörleri modele eklenmiştir. Uzak metastaz, cerrahi sınır durumu ve tiroid dışı yayılım faktörleri, nekroz varlığını etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anlamlı çıkan değişkenleri yorumlayacak olursak, uzak metastazı olan hastalarda nekroz görülme olasılığının 4,03 kat (%95 GA 2,01-4,04), cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda nekroz görülme olasılığının 3,62 kat (%95 GA 1,26-5,35) ve tiroid dışı yayılım izlenen hastalarda nekroz olma olasılığının 2,09 kat (%95 GA 1,16-3,63) fazla olduğu görüldü.

Modelin başarı düzeyinin %87 ve R^2 açıklama düzeyinin 0,44 seviyesinde olduğu görülmektedir. Uzak metastaz, cerrahi sınır durumu ve tiroid dışı yayılım faktörlerinin, nekroz üzerindeki değişimleri % 44 oranında açıkladığı ifade edilebilir. (Tablo 16)

Tablo 18. Nekroz durumuna etki eden çoklu risk faktörlerinin belirlenmesi

Risk Faktörleri	Wald	p	β	95% G.A. β	
				Alt	Üst
Uzak Metastaz (+)	18,98	0,01*	4,03	2,01	4,04
Cerrahi Sınır (+)	10,04	0,01*	3,62	1,26	5,35
Tiroid Dışı Yayılım (+)	4,03	0,04*	2,09	1,16	3,63

**Lojistik Regresyon Analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Çalışmamızda PTK tanısı almış 185 olgu, DSÖ 2022 Sınıflamasına göre yeniden sınıflandırıldı. Buradan çıkan sonuçlara göre eski sınıflamalara göre PTK tanısı almış 14 adet hasta, DSÖ 2022 sınıflanmasına göre YDDTK tanısı aldı.

5. TARTIŞMA

Papiller tiroid karsinomu, tiroid kanserleri içerisinde toplumda en sık görülen endokrin malignitedir. Diğer iyi diferansiye tiroid karsinomları (Foliküler tiroid karsinomu ve onkositik karsinom) gibi çok iyi prognoza sahiptir. Tiroidektomi çoğunlukla yeterli bir tedavi seçeneğidir. Az sayıda olguda postoperatif radyoaktif iyot ihtiyacı olmaktadır. (1,2,11)

DSÖ 2017 sınıflamasında tiroid folikül epitelinden köken alan malign neoplazmlar; iyi diferansiye tiroid karsinomları, kötü diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik karsinom olarak sınıflandırılıyordu. DSÖ 2022 sınıflamasıyla birlikte foliküler hücreden köken alan tiroid karsinomları içerisinde yeni bir tümör tipi olarak yüksek dereceli foliküler hücrelerden köken alan non-anaplastik tiroid karsinomu tanımlandı. KDTK'lar bu tümör grubu içerisine dahil edildi. KDTK'ya ek olarak bu grup içerisinde YDDTK tanımlandı.(2,7)

Daha önceki sınıflamalarda mitoz ve nekroz parametresi sadece KDTK tanısı için Turin kriteri içerisinde kullanılmaktaydı. Ancak foliküler, papiller, onkositik patern içeren (STI patern içermeyen) veya PTK nükleer özelliklerini gösteren aynı zamanda mitoz ve/veya nekroz içeren tümörler iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırılmaktaydı. Ancak son yapılan çalışmalar bu tümörlerin moleküler ve klinik davranış olarak farklı özelliklere sahip olduğunu gösterdi. (65) Bu hastaların iyi diferansiye tiroid karsinomları gibi iyi prognoza sahip olmadığı, KDTK'lar gibi agresif davranışa sahip olduğu gösterildi. Bu hastaların tedavi ve takiplerini iyileştirmek amacıyla histolojik olarak iyi diferansiye (papiller, foliküler veya onkositik) ya da nükleer olarak papiller karsinom

özelliklerini taşıyan, 2 mm²'de ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu gösteren tümörler DSÖ 2022 Sınıflamasıyla birlikte YDDTK olarak sınıflandırılmaktadır.(2,61,62,66)

Retrospektif gözlemsel kohort olarak tasarlanmış çalışmamızda, PTK tanısı almış 185 olgu, DSÖ 2022 Sınıflamasına göre yeniden sınıflandırıldı. YDDTK tanısı için gerekli mitoz ve nekroz parametreleri, olguların tümör içeren camlarında değerlendirildi. Buradan çıkan sonuçlara göre eski sınıflamalara göre PTK tanısı almış 14 adet hasta, DSÖ 2022 sınıflanmasına göre YDDTK tanısı aldı. Olguların hasta cinsiyeti, tümör alt tipi, tümör boyutu, cerrahi sınır, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, tümör multisentritesi / multifokalitesi, tümör kapsülü, kapsül invazyonu, lenfovasküler invazyon, uzak metastaz, nüks ve sağ kalım bulguları YDDTK tanısı için gerekli olan mitoz ve nekroz parametreleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sakamoto ve arkadaşları(67) 1983 yılında papiller ve foliküler karsinomların bazılarının daha kötü prognoza sahip olduklarını ancak anaplastik özelliklere sahip olmadıklarını gördü. Buradan yola çıkarak KDTK'yı kötü diferansiye karsinom olarak tanımladı. KDTK ilk tanımlandığında, foliküler ve papiller komponentlerin yanında solid, trabeküler veya skirröz gibi glandüler olmayan histolojik paterne sahip tümörler olarak tanımlandı. Daha sonra Carcangiu ve arkadaşları(68) bu tümörleri insular büyüme paternine sahip, sürekli olarak mitotik aktivite gösteren, kapsül ve kan damarı invazyonu içeren ve sık nekrotik odaklar içeren tümörler olarak tanımladı. Mitoz ve nekroz parametreleri KDTK'yı tanımlarken ilk olarak burada tarif edildi ancak tanı kriteri olarak yerini almadı. (68)

2004 yılında Volante ve arkadaşları(66) 183 adet STI paterne sahip KDTK tanısı almış hastayı incelediler. Bu zamana kadar KDTK tanısı histolojik büyüme paternine göre (STI patern içermesi) konulmaktaydı. Mitoz, nekroz ve hücrel atipi gibi histolojik dereceye ait özelliklerin tanıda yeri yoktu. Volante ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmada kontrol grubu olarak papiller, foliküler ve anaplastik tiroid karsinomu tanısı almış hastaları kullandılar. Bu çalışmada STI paterne sahip hastaların iyi diferansiye karsinomlar ile anaplastik karsinom arasında prognoza sahip olduğunu buldu ($p<0.0001$). Ayrıca yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde >45 yaş ($p<0.007$), nekroz varlığı ($p<0.0001$) ve 10 BBS'de >3 mitoz olmasının ($p>0.01$) kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edildi. (66–68)

2006 yılında Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde (MSKCC) Hiltzik ve arkadaşları (56) histolojik büyüme paterni ve hücre tipine bakılmaksızın nekroz varlığı ve/veya mitoz artışı (10 BBS da ≥ 5 mitoz) yani histolojik dereceye göre KDTK'yı tanımladılar. 1992-2004 yılları arasında tiroid karsinomu tanısını alan 3703 hasta arasından yukarıdaki kriterlere uyan 58 (%1,56) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 5 yıllık yaşam beklentisi %60 olarak bulunmuştur. 58 adet hasta içerisinde %79'u STI paterne sahipken, %21'i papiller ve foliküler paterne sahip olarak izlenmiştir. Yine bu çalışmada 11(%19) hastada rekürrens, 38 (%66) hastada uzak metastaz geliştiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda 185 adet papiller tiroid karsinomu tanısı almış hastada 2 mm² de ≥ 5 mitoz ve/veya tümör nekrozu izlenen 14 hasta (%7,5) tespit edildi. Çalışmamızda nekroz ve/veya mitoz artışı gösteren hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %64 olarak izlendi. Bu 14 hastanın 9 tanesinde (%64,3) uzak metastaz, 8 tanesinde (%57,1) tiroid dışı yayılım, 6 tanesinde (%42,9) nüks varlığı tespit edildi. (p=0.01) Hem sağ kalım hem de diğer verilerin Hiltzik ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklediği görülmektedir.

Hiltzik ve arkadaşları (58), mitoz ve nekroz temeline dayanarak tanımlanan KDTK'nın yapısal paterne dayanarak tanımlanan KDTK'dan daha agresif ve daha homojen bir tümör grubu oluşturduğunu, sadece yapısal paterne bakılarak derecelendirme yapmanın prognostik bir önemi olmadığını savunmaktadır. Çalışmamızda nekroz ve/veya mitoz artışı gösteren 14 adet hastanın tümör alt tipleri; 8 adet klasik, 2 adet foliküler, 2 adet onkositik ve 2 adet tall cell morfolojisinden oluşmaktadır. Klasik morfolojideki PTK'ların çok iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. (2,61) Çalışmada nekroz ve/veya mitoz artışı gösteren klasik PTK morfolojisindeki 8 adet hastanın 5 yıllık sağ kalım oranı %62'tir. Bu oran nekroz ve mitoz göstermeyen klasik PTK hastalarında %3'tür. Bu da mitoz ve nekrozun prognostik olarak önemini ortaya koymaktadır. Daha önceki çalışmalarda STI patern içermenin bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. (66) Bizim çalışmamızda mitoz artışı ve/veya nekroz içeren 14 hasta STI patern içermemesine rağmen Hiltzik ve arkadaşlarının (56) yapmış olduğu %79'u STI paternden oluşan mitoz artışı ve/veya nekroz içeren hastalar ile benzer sağ kalım oranlarına sahiptir. Bu durum STI patern gösterme dışında mitoz ve nekrozun da hastanın prognozunu kötü yönde etkilediğini göstermektedir.

2007 yılına gelindiğinde, sadece yapısal patern temelinde tanımlanan KDTK tanısını yeniden düzenlemek için Volante ve arkadaşları Turin kriterlerini tanımladılar. (8) KDTK tanısını koymak için: '1- solid / trabeküler / insular histomorfoloji varlığı; 2- papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin yokluğu; 3- aşağıdakilerden en az birinin varlığı: kıvrımlı çekirdekler, 2 mm²'de ≥ 3 mitoz olması, tümör nekrozu olması'' kriterlerini karşılaması gerekmektedir. Bu kriterlerle birlikte Volante ve arkadaşları, Hiltzik ve ark. (58) ve Carcangiu ve ark.'ın (68) yapısal patern ve histolojik derece parametrelerini birleştirerek bu kriterleri oluşturdu. Bu çalışma DSÖ 2022 sınıflaması ile birlikte yeni tanımlanan YDDTK tanı kriterlerine de yol gösterici olmuştur. Bizim 185 kişilik hasta grubumuz daha önceden PTK tanısı almış olgulardan oluştuğu için PTK nükleer özelliklerine sahipti ve STI patern içermiyordu. (60,68)

Asklen ve LiVolsi (5), PTK olgularında histolojik alt tip ve histolojik grade özelliklerinin prognoz üzerine etkisini karşılaştırdılar. Yaptıkları çok değişkenli analizde, tümör boyutu ($P<0.019$) ve histolojik derecenin ($P<0.008$) anlamlı ve bağımsız prognostik faktörler olduğunu buldular. Bu çalışmadaki histolojik özelliklere bireysel olarak bakacak olursak, belirgin nükleer atipi ($P<0.012$), tümör nekrozu ($P<0.00005$) ve vasküler invazyonun ($P<0.0062$) anlamlı ve bağımsız prognostik faktörler olduğunu bulmuşlardır. PTK alt tiplendirmesinin küçük bir prognostik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (5) Bu nedenle Asklen ve LiVolsi histolojik alt sınıflandırmanın küçük bir prognostik öneme sahip olduğunu, histolojik derecelendirmenin daha önceki yayınlarda da olduğu gibi hastanın sağ kalımını öngörmede kuvvetli bir prognostik belirteç olduğunu savunmaktadırlar. (4,5) Bizim çalışmamızda bu sonuçları desteklemektedir. Çalışmamızdaki 185 olgunun tümör alt tipinin sağ kalım ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Nekroz ve mitoz görülen hastalarda uzak metastaz, nüks, tiroid dışı yayılım ve lenfovasküler invazyonun daha fazla görüldüğünü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulduk ($p<0,01$). Ancak PTK alt tipleriyle, mitoz, nekroz, uzak metastaz ve tiroid dışı yayılım parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadık ($p>0.05$). Sadece onkositik ve tall cell alt tiplerinde diğer PTK alt tiplerine göre daha fazla oranda nüks görülme ihtimali olduğunu anlamlı bulduk ancak hasta gruplarının sayısının az olmasından kaynaklı olarak bu istatistik sonucunu güvenli olarak değerlendirmedik. Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde günümüze kadar uzanan bu süreçte histolojik derecelendirmenin en önemli iki komponenti olan mitoz ve nekroz parametresinin hastaların prognozunu

belirlemede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. (2,61,64) Biz de yaptığımız bu çalışma ile bu verilerin altını bir kez daha çizmiş olduk.

Bai ve arkadaşları(69), non-solid alt tipteki PTK olgularını prognostik açısından incelemiş ve histolojik paternlerine göre yüksek ve düşük risk grubu olarak 2 ana kategoriye ayırmışlardır. Bu sınıflamaya göre tall cell ve kolumnar hücreli alt tipteki tümörler yüksek risk grubuna girerken, papiller ve foliküler alt tipler düşük risk grubuna girmektedir. Çok değişkenli analizlerde yüksek risk grubuna giren tümörlerin daha kötü prognoza sahip olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışma sadece histolojik paterne göre sınıflandırma yaptığı için morfolojisi iyi diferansiye olup nekroz ve/veya mitoz içeren yüksek dereceli tümörleri tespit ekmekte eksik kaldığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda nekroz ve/veya mitoz gösteren 14 hastanın 8'i papiller, 2'si foliküler paterne sahipti. Bu 10 hastanın sağ kalım oranı %60 olarak bulundu ($p<0.01$). Bai ve arkadaşlarının (69) çalışmasına göre düşük riskli grup içinde sınıflandırılması gereken bu 10 hasta, bizim çalışmamızdaki DSÖ 2022 sınıflamasında YDDTK tanısı alarak agresif bir klinik davranış göstermesi beklenmektedir. Asklen ve LiVolsi (5) de bu durumdan dolayı Bai ve arkadaşlarının yaptığı histolojik patern temelli sınıflandırmanın küçük bir prognostik etkisinin olduğunu asıl olarak prognozu etkileyen faktörlerin nekroz, mitoz ve hücrel atipi gibi histolojik derecelemeye ait parametreler olduğunu savunmuştur. (4,5,69) Biz de bu çalışmayla Bai ve arkadaşlarının bu yaklaşımının PTK'ları risk gruplarına ayırmada eksik kalacağını göstermiş olduk.

Gnemmi ve arkadaşları (57), KDTK'yı tanımlamak için yapılan Turin kriterlerini (8) ve Hiltzik'in histolojik derecelendirmesini (HHG) (58) karşılaştırdılar. Bu seride iki çalışma arasında 20 farklı vaka tespit edilmiş. 10 adet vaka HHG'ye göre KDTK tanısı aldı. Aynı 10 hastaya Turin kriterlerine göre yüksek dereceli özellikler taşıyan PTK tanısı verildi. 2 grubun KDTK olarak tanımladığı hastaların prognozları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu çalışma sonucuna göre yazarlar KDTK'yı tanımlamak için Turin kriterlerini kullanmanın daha kullanışlı bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. HHG yöntemi için kullanımının daha basit ve sade olduğunu ancak KDTK'yı tanımlamaktan daha çok yüksek dereceli tiroid karsinomu özelliklerini tanımlamak için kullanmayı daha uygun görmüşlerdir. Bu çalışma, Turin kriterlerinin kısıtlılığı olarak papiller benzeri nükleer özellikler gösteren agresif karsinomları tanıyamayabileceğini göstermektedir. (8,58,66) Bu çalışmalara baktığımızda günümüz sınıflandırmasına göre her ikisinde

KDTK'yı sınıflandırmada sınırlı kaldığı alanlar olduğunu görüyoruz. STI patern içermeyen kötü prognoz ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir.(66) Bu nedenle KDTK kriterlerinde STI patern içermeyen bir tanımlama olması pek mümkün değildir. Karşı taraftan bakıldığında ise papiller, foliküler veya onkositik morfolojide ya da papiller benzeri nükleer özellikler içeren vakalarda mitoz veya nekroz görülmesi durumunda bunu Turin kriterlerine uymadığı için iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırmakta pek akıllıca değildir. Çünkü bu hastaların prognozlarının da tıpkı Turin kriterlerine uyan KDTK'lar gibi kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür.(2,34,56,62,66) Bizde yaptığımız bu çalışma ile daha önceden PTK tanısı almış hastaları histolojik derecelendirmenin temel iki parametresi olan mitoz ve nekroz açısından yeniden değerlendirdiğimizde 185 hastanın 14'ünde 2 mm² de ≥ 5 mitoz ve/veya nekroz varlığı saptadık. Bu 14 adet hasta grubunda uzak metastaz, tiroid dışı yayılım ve nüksün, mitoz ve nekroz içermeyen gruba göre daha fazla oranda görüldüğünü izledik (p=0.01). Mitoz ve/veya içermeyen grupta sağ kalım %97.7, mitoz ve/veya nekroz görülen grupta %64 oranında izlenmiştir(p=0.01). Buradan yola çıkarak mitoz artışı ve/veya nekroz içeren PTK olgularını neden iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırmamız gerektiğini anlamış oluyoruz.

Çalışmalar PTK'nın histolojik derecelendirmesinde mitozun bir yararı olmadığını savunmaktadırlar. Buna gerekçe olarak da PTK'lardaki mitotik aktivitenin normal tiroid dokusundan daha düşük sayımlar gösterdiğini öne sürmektedirler. (6) PTK'ların çoğunluğunun prognozunun çok iyi olduğu herkesçe bilinen bir durumdur. Bundan dolayı da hastaların tedavi ve takiplerinin yönetimi de kolaylıkla yapılabilmektedir.(2,10,11,18) Her ne kadar daha önceki dönemlerde histolojik alt tiplerinin prognostik olarak önemi olmadığı söylenmiş olsa da tall cell, onkositik, solid/trabeküler, kolumnar hücreli veya hobnail alt tiplerinde prognoz daha agresif seyrettiği bilinmektedir. (4,5,70) Ancak daha sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda mitozun yüksek dereceli tiroid karsinomlarında artış gösterdiği görülmüştür. (56) Turin kriterleri ve HHG içerisinde KDTK'yı tanımlamada kullanılmıştır. (63) Bizim çalışmamızda 185 adet PTK olgusundan 11'inin (%5,9) 2 mm²'de ≥ 5 mitoz gösterdiği izlendi. Mitoz görülen grupta lenfatik invazyon (p=0,04), vasküler invazyon (p=0,04), tiroid dışı yayılım (p=0,01), cerrahi sınır pozitifliği (p=0,01), lenf nodu metastazı (p=0,03), uzak metastaz (p=0,01) ve nüks oranının (p=0,01) daha fazla olduğu görüldü. Mitoz görülen grupta 5 yıllık sağ kalım

%55 olarak izlendi ($p=0,01$). Bu sonuçlara göre PTK tanısı almış hastalarda mitoz görülmesinin prognostik olarak bir anlamı olduğunu istatistiksel olarak doğrulamış olduk. Ancak PTK olgularında tespit ve takip artefaktları, ince kesit olmaması ve deneyimsiz patolog faktörleri mitoz değerlendirmeyi zorlaştıran etkenlerin başında sayılabilir. Bu nedenle daha önceki serilerde mitozun net önemi kavranamamış olabilir. Bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az olması, hastaların tek bir merkezden toplanması ve tek bir patolog tarafından değerlendirilmesinden dolayı mitoz gösteren hasta oranları daha çok görülmüş olabilir.

Bir başka çalışmada da mitoz ile birebir aynı sonucu vermese de PTK'larda Ki67 proliferasyon indeksinin çok düşük oranlarda izlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada düşük Ki67 proliferasyonunun hastalığın diferansiasyonu ile anlamlı olduğunu ancak tümör histotipi (papiller, foliküler vs.) ile anlamlı olmadığı bulunmuştur. (71) Gnemmi ve arkadaşlarının çalışmasında KDTK tanısı alan hastalarda ≥ 4 'lük bir Ki67 indeksinin bağımsız bir prognostik parametre olduğu göstermişlerdir. (63) Katoh ve arkadaşları, ≥ 10 üzerinde Ki67 proliferasyon indeksi olmasını anaplastik tiroid karsinomuna gidiş yönünden anlamlı olarak bulmuştur. (72) İyi diferansiye Nöroendokrin tümörlerin sınıflamasında kullanılan Ki67 proliferasyon indeksine göre derecelendirme sisteminin bir benzerini buraya uygulamak, mitoz değerlendirmede yaşanan zorlukları bir nebze olsun kolay hale getirebilir. (1,2,73) Bu çalışmalardan yola çıkarak önümüzdeki dönemlerde mitotik indekse göre değerlendirilmesi nispeten daha kolay olan Ki67 proliferasyon indeksi, tiroid karsinomlarını sınıflandırmada işimizi kolaylaştırabilir.

Xu ve arkadaşları (55), iyi diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik tiroid karsinomu arasında prognoza sahip yüksek dereceli anaplastik olmayan tiroid karsinomlarının (YDTK) klinikopatolojik ve moleküler özelliklerini incelediler. Bu çalışma 364 YDTK hastasını içermektedir. 200 hastaya (%54,9) Turin kriterlerine göre KDTK (YDTK-KDTK) tanısı konuldu. Turin kriterlerini karşılamayan kalan 164 vakada yüksek dereceli özellikler teşhis edildi ve bu grup YDTK-nonKDTK olarak adlandırıldı. YDTK-KDTK ve YDTK-nonKDTK hastaları arasında yaşam beklentisi benzer olmasına rağmen, YDTK-KDTK hastalarında daha yüksek radyoaktif iyot tutmama, daha yüksek uzak metastaz eğilimi, daha yüksek RAS mutasyon sıklığı, daha düşük BRAF p.V600E mutasyon frekansı izlendiği gösterilmiştir. Buradaki veriler birlikte değerlendirildiğinde YDTK'nın, tümör diferansiasyonuna dayalı YDTK-KDTK ve YDTK-nonKDTK olmak

üzere iki farklı alt tipe sahip tek bir grup olarak sınıflandırılması daha doğru olarak bulundu.(8,55,56,60) DSÖ 2022 sınıflamasının temelini oluşturan bu çalışmayla STI patern içermediği için KDTK olarak sınıflandırılmayan ancak KDTK'lar gibi yüksek dereceli özellikler içeren ve benzer prognoza sahip hastaları tanımlamak kolay hale gelmiştir.(2,7)

Xu ve arkadaşları (55), çalışmalarında YDTK-nonKDTK hasta grubunu tanımlamak için Hiltzik ve arkadaşlarının (56) 2006 yılında yapmış olduğu HHG kriterlerini kullandılar. Bu hasta grubu tanım ve kapsam olarak bir takım farklılıklar içeriyor olsa da bizim çalışmamızdaki bulmayı amaçladığımız YDDTK hasta grubu ile aynı özellikleri taşımaktadır. Bu çalışmada YDTK-nonKDTK olarak tanımlanan 164 hastanın büyük bir çoğunluğunun tall cell alt tipe sahip PTK'lardan oluştuğu, klasik PTK morfolojisine sahip 29 adet hasta olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda YDDTK'yı tanımlamak için DSÖ 2022 sınıflamasında kullanılan mitoz ve nekroz değerlendirme parametreleri, bu çalışmada referans alınan HHG parametreleri (56) ile aynı özellikleri taşımaktadır. Çalışmamızda bu parametreleri taşıyan 14 hasta tespit edildi. (%7,5) 14 hastanın büyük çoğunluğu olan 8'i klasik alt tipte, 2'si tall cell, 2'si onkositik ve 2'sinin de foliküler alt tipte olduğu görüldü. Çalışmamızda klasik alt tipe ait hastaların daha fazla görülmüş olması seçtiğimiz hasta grubunun 2014-2018 yılları arasındaki bütün PTK olgularını kapsamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Xu ve arkadaşları (55) YDTK-nonKDTK grubunu seçerken yüksek dereceli karsinom özelliklerini taşıyan ancak Turin kriterlerini karşılamayan hastaları kullanmışlardır. Bu nedenle bu çalışmadaki hasta grubunda daha agresif davranış gösteren PTK alt tiplerinin olması normal karşılanabilir. Bizim çalışmamızdaki agresif alt tiplerden, tall cell alt tipine sahip olan 4 hasta, onkositik alt tipe sahip 11 hasta mevcuttur. Tall cell alt tipine sahip hastaların %50'si (2 hasta), onkositik subtipine sahip hastaların %18,2'si (2 hasta) mitoz ve/veya nekroz parametrelerini karşıladı. Ancak tall cell ve onkositik alt tipleri ile mitoz ve nekroz parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Tümör alt tiplerinin diğer parametrelerle olan istatistiksel ilişkisini incelediğimizde tall cell ve onkositik alt tipteki hastalarda nüks ve lenf nodu metastazı görülme ihtimalinin daha fazla olduğu görüldü. ($p=0,04$, $p<0,05$) Bu da literatürdeki bu tümörlerin daha agresif alt tipler olarak tanımlanmasını destekler niteliktedir. (70) Bizim çalışmamızda da diğer

çalışmalarda olduğu gibi tümör alt tipi ile hastanın sağ kalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. (5)

Akaishi ve arkadaşları (60), KDTK'da Turin kriterlerinin prognostik önemini ortaya koymak için Turin kriteri öncesinde sadece STI patern içerdiği için KDTK tanısı almış 75 adet hastayı yeniden değerlendirdi. Bu hastaların 30 tanesinin Turin kriterlerini karşıladığını ancak 45 tanesinin sadece yapısal olarak STI patern içerdiğini ancak diğer kriterleri karşılamadığını gördü. Daha sonra bu hastaların verileri karşılaştırıldığında tek değişkenli analizlerde Turin kriterlerini karşılayan grubun prognozunun daha kötü gittiğini göstermişlerdir ($p = 0.0016$). Çok değişkenli analizlerde Turin kriterlerinin, $Ki67 \geq \%10$ olmasının ve ≥ 55 yaş'ın bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. (60) $Ki67$ proliferasyon indeksinin $\geq \%10$ olmasının artmış rekürrens için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu tespit etmişler. (72,74) Burdan çıkan sonuçlara göre bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olduğunu görüyoruz. STI paterne sahip olan hastaların kötü prognoza sahip olduğu daha önceden Volante ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışma ile bilinmektedir ancak Akaishi ve arkadaşları STI patern yanında histolojik dereceleniminde beraber kullanımı prognozu ön görmede daha başarılı bir yöntem olduğunu gösterdiler. Çalışmamızda Turin kriterinin de bir komponenti olan mitoz ve nekroz parametreleri aynen bu çalışmada olduğu gibi çok değişkenli analizlerde artmış nüks ve daha düşük sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdi. ($P=0.01$)

Livolsi (75) 2011 yılında papiller tiroid karsinomlardaki yenilikleri gözden geçirmek için yaptığı çalışmada tall cell PTK alt tipinde mitotik aktivite, ekstratiroidal uzanım ve vasküler invazyonun daha sık görüldüğünü söylemiştir. Çalışmamızda tümör alt tiplerine yönelik yaptığımız karşılaştırmalarda tall cell subtipinde uzak metastaz, lenf nodu tutulumu, mitoz, nekroz, nüks ve lenfovasküler invazyonun daha fazla olduğunu gördük ancak sadece artmış nüks ile olan ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulduk. ($p=0.04$)

Bichoo ve arkadaşları (76) yaptıkları çalışmada KDTK ile kötü diferansiye alanlar içeren PTK ve FTK olgularını karşılaştırmış. Ancak daha önceki çalışmaların aksine mitoz ve nekrozun hastaların prognozu üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiştir. (58) Bizim çalışmamızda hem tek hem de çok değişkenli analizlerde mitoz ve nekrozun kötü prognostik belirteçlerle anlamlı sonuçlar içerdiğini gördük.

Rivera ve arkadaşları (77) 1996-2003 yılları arasında RAI dirençli + PET tutulumu gösteren (RAIR PET-pozitif) gösteren tiroid karsinomu hastalarını değerlendirmeye almıştır. Bu kriterlere uyan 70 hastada, KDTK tanısını koymak için HHG (56) kriterleri kullanılmıştır. Bu 70 hastanın %47,1'i (33 hasta) KDTK, %20'si (14 hasta) tall cell PTK, %22,9'u (16 hasta) iyi diferansiye PTK, %8,6'i (6 hasta) onkositik tiroid karsinomu (OTK) ve %1,4'i (1 hasta) anaplastik karsinom tanısı almıştır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre RAIR PET-pozitif hasta grubunun büyük çoğunluğunu KDTK ve tall cell PTK oluşturmaktaydı. Ancak, iyi diferansiye PTK hastaları içinde de RAIR PET pozitif hastalar olduğu görüldü. Bu çalışmaya göre KDTK hastalarının çoğunluğunun ileri evre hastalardan oluştuğu görülmüş ancak bu hastaların sadece %32'si ilk tanı anında KDTK tanısı almıştır. HHG kriterlerini karşılayarak tanı alan KDTK hastalarından 9 vaka PTK nükleer özelliklerine sahip olduğu ve 14 vakanın papiller ve foliküler histolojiden oluştuğu görülmüştür. Bu 23 olgu tümör nekrozu ve mitoz parametresinden bağımsız değerlendirildiğinde ilk tanı anında iyi diferansiye PTK olarak tanı almışlardır. Burdan yola çıkarak Rivera ve arkadaşları kötü diferansiye tümörleri sadece yapısal patern ve nükleer özelliklere göre sınıflandırırsak bu tarz hastaları atlayabileceğimizi göstermiştir. Bu durum yapısal derecelendirmenin yanında mitoz ve nekroz gibi proliferatif aktiviteyi gösteren histolojik derecelendirme parametrelerinin kullanımının önemini bir kez daha göstermektedir. Bizim çalışmamızda da çok değişkenli analizlerde mitoz ve nekroz parametrelerinin prognostik belirteçlerle güçlü bir ilişkisi olduğunu ve sağ kalımı öngörmede bağımsız prognostik faktörler olduğunu gördük. Bu çalışmadan (76) çıkarılacak bir diğer sonuç da mitoz ve/veya nekroz varlığı gösteren tiroid karsinomlarında RAI aviditesinin düştüğünü ve bu hastaların tanı ve tedavi planlamasında FDG-PET'in önemli bir yere sahip olduğunu bilmemiz gerekmektedir. Bu sayede hastalığın evresi hakkında daha sağlıklı bilgi sahibi olunarak seçilecek tedavi yöntemi hakkında daha doğru ve hızlı karar verilmesi sağlanabilir.(10,11,51,77)

Wong ve arkadaşları (65), KDTK ile yüksek dereceli özelliklere sahip PTK'ların klinikopatolojik ve moleküler farklılıklarını araştırdılar. Bu iki grup arasında prognoz benzer özelliklerde olduğunu ancak moleküler olarak yüksek dereceli özellikler taşıyan PTK grubunda BRAF p.V600E mutasyonunun daha sık görüldüğünü göstermişler. Yine bir başka çalışmada KDTK'da RAS mutasyonlarının, YDDTK'da BRAF pV600E mutasyonlarının daha fazla olduğunu gösterilmiştir. Wong ve arkadaşları bu sonuçlardan

yola çıkarak bu iki tümör grubunun farklı moleküler özelliklere sahip olduğundan dolayı ayrı birer grup olarak tanımlamayı uygun görmüştür. Bizce de yüksek dereceli tiroid karsinomu başlığı adı altında sadece KDTK olması bütün tanımları karşılamıyordu. Ancak morfolojik olarak iyi diferansiye özellik içeren tümörleri de tanım olarak kötü diferansiye başlığı adı altında sınıflandırmak doğru değildi. Bu nedenle DSÖ 2022 sınıflamasında bu tümörleri, yüksek dereceli tiroid karsinomları başlığı adı altında KDTK ve YDDTK olarak sınıflandırmak en doğrusu olmuştur. (2,7,56,65,66,77)



6. SONUÇLAR

- 1- DSÖ 2022 Sınıflaması ile birlikte tiroid karsinomları sınıflamasında KDTK ve YDDTK'yı içine alan yüksek dereceli folikül epitelinden köken alan non-anaplastik tiroid karsinomu tanımlanmıştır. Daha önceki sınıflamalarda iyi diferansiye tiroid karsinomu ile anaplastik karsinom arasında KDTK yer alıyordu. Yeni tanımlanan bu tümör grubu ile birlikte KDTK artık bu grubu içerisinde yer almaya başladı. KDTK ile beraberinde bu grup içerisinde benzer prognoza sahip YDDTK adında yeni bir tümör grubu tanımlandı. Artık günlük pratiğimizde tiroid karsinomlarını raporlarken yeni tanımlanan bu tümörlerin tanı kriterlerini dikkate almamız gerekmektedir.
- 2- YDDTK, aslında uzun zamandır birçok çalışmada eksikliği hissedilen bir tanımlama olmuştur. 2007 yılında ortaya çıkan Turin kriterleri, hem STI patern hem de mitoz, nekroz ve kıvrımlı nükleus gibi kötü prognostik parametreleri tek bir tanı kriteri içerisinde toplayarak KDTK tanısının standartizasyonunu sağlamıştır. Ancak yapısal olarak iyi diferansiye tiroid karsinomlarının (PTK, FTK, OTK) papiller, foliküler veya onkositik özelliklerini taşıyan ya da papiller karsinom nükleer özelliklerini barındıran ancak mitoz ve/veya nekroz gibi yüksek dereceli tiroid karsinomu özellikleri içeren tümörler, prognoz olarak aynı KDTK'lar gibi iyi diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik tiroid karsinomu arasında özellik göstermesine rağmen Turin kriterlerini karşılamadıkları için iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırılmaktaydılar. Çalışmalar gösterdi ki bu tümör grubu hem klinikopatolojik olarak hem de moleküler olarak farklı özellikler göstermektedir. Bu nedenle bu tümör grubunu yüksek dereceli tiroid karsinomları grubu içerisinde KDTK'dan ayrı bir antite olarak tanımlamak gerekmektedir. Nitekim DSÖ 2022 Sınıflaması ile birlikte bu tümör grubu yüksek dereceli tiroid karsinomları başlığı altında YDDTK olarak tanımlanmıştır.

- 3- Yaptığımız bu çalışmada 2014-2018 yılları arasında daha önceki DSÖ sınıflamalarına göre PTK tanısı almış 185 adet olguyu DSÖ 2022 Sınıflamasına göre yeniden sınıflandırdığımızda 14 adet olgunun tanısının YDDTK olduğunu tespit ettik. Bu 14 hastanın uzak metastaz yapma, nüks ve tiroid dışı yayılım yapma ihtimalinin diğer 171 hastaya göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların sağ kalımlarını karşılaştırdığımızda mitoz ve/veya nekroz içeren (YDDTK tanısı alan) hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarının %64 olduğu görüldü. Bu iki grubun sağ kalımları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulduk.
- 4- Çalışmaya dahil olan PTK olgularının tümör alt tipleri ile hastalık sağ kalımı arasında bir ilişki olmadığını gösterdik. Bu sonuç ile daha önceden PTK alt tipinin hastalık prognozuna bir etkisinin olmadığını savunan çalışmaları desteklemiş olduk. Ayrıca tümör alt tiplerine göre mitoz veya nekroz görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak literatürde tall cell, onkositik, kolumnar hücreli veya hobnail alt tipteki PTK'larda mitoz artışı ve nekrozun daha fazla görüldüğü bilinmektedir.
- 5- Çalışmamızda mitoz ve nekroz parametresinin hem tek hem de çok değişkenli analizlerde hastalığın prognozunu öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdik. Bu da bizden önceki tiroid kanserlerindeki mitoz ve nekroz hakkındaki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Buradan yola çıkarak mitoz ve nekroz parametrelerini neden tiroid raporlamamızda mutlaka belirtmemiz gerektiğinin önemini tekrar vurgulamış olduk.
- 6- Son olarak yeni tanımlanan bu tümörlerin daha ileri yaşta görülmeleri, daha yüksek TNM evresine sahip olmaları, agresif prognozla ilişkilendirilen mutasyonlar içermeleri ve RAİ tutulumlarının daha düşük olması gibi faktörlerden dolayı tedavi ve takip yaklaşımlarında değişikliğe neden olacak özellikleri mevcuttur. Bu nedenle bu tümörlerin tanınmasının, hastaların tedavi şekline karar verilmesini ve yeni tedavi şekillerinden faydalanmasını sağlayarak sağ kalımlarını arttırmada yarar sağlayacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Goldblum JR, Lamps LW, McKenny J, et al, eds. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Cambridge, MA:Elsevier, 2018
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Endocrine and Neuroendocrin Tumours 5.th edition
3. Thompson LDR, Wenig BM, Muller S, Nelson B (Brenda L). Diagnostic pathology. Head & neck.
4. Cancer LA, 1993 undefined. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. Wiley Online LibraryLA AkslenCancer, 1993
5. Akslen L, Society VLJ of the AC, 2000 undefined. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. Wiley Online LibraryLA Akslen, VA LiVolsiCancer: Interdisciplinary International Journal of the American, 2000
6. Society MSJ of the AC, 2000 undefined. Hail to the histologic grading of papillary thyroid carcinoma? Wiley Online LibraryM Sobrinho-SimõesCancer: Interdisciplinary International Journal of the American, 2000
7. Ghossein R, Barletta J, Bullock M, pathology SJH, 2021 undefined. Data set for reporting carcinoma of the thyroid: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. Elsevier
8. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocrine Pathology 2022
9. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol
10. Çakır B, Yardımcıları E, Reyhan E, Doç C, Aydın D, Özdemir E. TİROİD KANSERİ GÜNCEL YAKLAŞIM. 2020;
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association.

12. Mills SE. Histology for Pathologists. 4th ed. Philadelphia: PA Lippincott Williams & Wilkins, 2012
13. Wenig BM. Atlas of Head and Neck Pathology [Internet]. Atlas of Head and Neck Pathology. Elsevier; 2015
14. R. Lloyd, R. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. WHO classification of Tumours Endocrin Organs
15. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Nov 1;16(11):617–8.
16. Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Apr 1;9(4):193–4.
17. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Chung KW, et al. Active Surveillance for Small Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2019 Oct 1;29(10):1399–408.
18. Miranda-Filho FA, Lortet-Tieulent J, Bray F, Vaccarella S, Dal Maso L, Miranda-Filho A, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *thelancet.com* A Miranda-Filho, J Lortet-Tieulent, F Bray, B Cao, S Franceschi, S Vaccarella, L Dal Maso *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2021
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics
20. Liu J, Marcaccio MJ, Young JEM, Aziz T, Wat J, Asa SL. Pancreatic Struma with Papillary Thyroid Carcinoma: a Diagnostic Dilemma. *Endocr Pathol*. 2017 Mar 1;28(1):91–4.
21. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 Jul;7(4):309–19.
22. Guilmette J, Histopathology VN, 2018 undefined. Hereditary and familial thyroid tumours. Wiley Online Library J Guilmette, V Nose *Histopathology*, 2018
23. Nikiforov YE, Gnepp DR. Pathomorphology of thyroid gland lesions associated with radiation exposure: The chernobyl experience and review of the literature. *Adv Anat Pathol*. 1999 Mar;6(2):78–91.
24. Schlumberger M, Chevillard S, Ory K, ... CDC, 2011 undefined. Thyroid cancer following exposure to ionising radiation; Cancer de la thyroïde après exposition aux

- rayonnements ionisants. osti.govM Schlumberger, S Chevillard, K Ory, C Dupuy, B Le Guen, F De VathaireCancer Radiotherapie, 2011
25. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*
 26. Williams E, Doniach I, Bjarnason O, Cancer WM, 1977 undefined. Thyroid cancer in an iodide rich area. A histopathological study. *Wiley Online Library*
 27. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, Mack WJ. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People's Republic of China). *Cancer Causes and Control*. 1993 Sep;4(5):431–40.
 28. Farbota L, Calandra D, Lawrence A, Surgery EP, 1985 undefined. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *europemc.orgLM Farbota, DB Calandra, AM Lawrence, E PaloyanSurgery, 1985*
 29. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Cancer NR, 1995 undefined. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Wiley Online LibraryI Okayasu, M Fujiwara, Y Hara, Y Tanaka, NR RoseCancer, 1995*
 30. Cetta F, Toti P, Petracci M, Montalto G, Disanto A, Lore` F. Thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis. *Wiley Online LibraryF Cetta, P Toti, M Petracci, G Montalto, A Disanto, F Lore, A FuscoHistopathology, 1997*
 31. Haibach H, Burns T, ... HCA journal of, 1992 undefined. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease) associated with renal cell carcinoma and primary neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *academic.oup.comH Haibach, TW Burns, HE Carlson, KD Burman, LJ DefetosAmerican journal of clinical pathology, 1992*
 32. Costa V, Esposito R, Pallante P, Ciccodicola A, Fusco A. The “next-generation” knowledge of papillary thyroid carcinoma. *Cell Cycle*
 33. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*
 34. Rashid FA, Munkhdelger J, Fukuoka J, Bychkov A. Prevalence of BRAFV600E mutation in Asian series of papillary thyroid carcinoma-a contemporary systematic review. *Gland Surg*
 35. Soares P, Póvoa AA, Melo M, Vinagre J, Máximo V, Eloy C, et al. Molecular Pathology of Non-familial Follicular Epithelial-Derived Thyroid Cancer in Adults:

From RAS/BRAF-like Tumor Designations to Molecular Risk Stratification.
Endocr Pathol

36. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, 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. *Mod Pathol*
37. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 1;33(1):27–63.
38. Hosal SA, Apel RL, Freeman JL, Azadian A, Rosen IB, LiVolsi VA, et al. Immunohistochemical Localization of p53 in Human Thyroid Neoplasms: Correlation with Biological Behavior. *Endocr Pathol*
39. [Poorly differentiated carcinoma of the thyroid--immunohistochemical evaluation of p53 and p27 protein expression] - PubMed
40. Leeman-Neill RJ, Brenner A V., Little MP, Bogdanova TI, Hatch M, Zurnadzy LY, et al. RET/PTC and PAX8/PPAR γ chromosomal rearrangements in post-Chernobyl thyroid cancer and their association with iodine-131 radiation dose and other characteristics. *Cancer*
41. Pacini F, Elisei R, Romei C, Pinchera A. RET proto-oncogene mutations in thyroid carcinomas: Clinical relevance. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(5):328–38.
42. Xu B, Ghossein R. Encapsulated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin. *Endocr Pathol*. 2015 Sep 6;26(3):191–9.
43. Papillary carcinoma. europepmc.orgAL Vickery Jr, ML Carcangiu, JV Johannessen, M Sobrinho-Simoes *Seminars in diagnostic pathology*, 1985
44. Papotti M, Manazza AD, Chiarle R, Bussolati G. Confocal microscope analysis and tridimensional reconstruction of papillary thyroid carcinoma nuclei. *Virchows Archiv*. 2004 Apr;444(4):350–5.
45. Xu B, Wang L, Tuttle RM, Ganly I, Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol*
46. Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, Ke J, Zhihui L, Rixiang G, et al. Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer. *Medicine*

47. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg*
48. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, Perkins DG, Veinot JP, Thomas J, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hürthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology*
49. Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*
50. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul)*
51. Xu B, Serrette R, Tuttle RM, Alzumaili B, Ganly I, Katabi N, 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*
52. Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*
53. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: a note of caution. *Am J Clin Pathol*
54. Wang LY, Ganly I. Post-treatment surveillance of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*
55. Thewjitcharoen Y, Chatchomchuan W, Karndumri K, Porramatikul S, Krittiyawong S, Wanothayaroj E, et al. Impacts of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition tumor, node, metastasis (TNM) staging system on outcomes of differentiated thyroid cancer in Thai patients. *Heliyon*
56. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA*
57. Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*
58. Xu B, David J, Dogan S, Landa I, Katabi N, Saliba M, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022 Jan 1;80(2):322–37.
59. Wei S, LiVolsi VA, Baloch ZW. Pathology of Thyroglossal Duct: an Institutional Experience. *Endocr Pathol*. 2015 Mar 1;26(1):75–9.

60. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. Wiley Online LibraryM Rivera, RA Ghossein, H Schoder, D Gomez, SM Larson, RM TuttleCancer, 2008
61. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. Wiley Online LibraryD Hiltzik, DL Carlson, RM Tuttle, S Chuai, N Ishill, A Shaha, JP Shah, B Singh, RA GhosseinCancer: Interdisciplinary International Journal of the American, 2006
62. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: Application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. Histopathology. 2014 Jan;64(2):263–73.
63. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: A clinicopathologic study of 58 patients. Cancer. 2006 Mar 15;106(6):1286–95.
64. Sakamoto A, Sugano H, Williams ED. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid A Clinicopathologic Entity for a High-Risk Group of Papillary and Follicular Carcinomas.
65. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, Ogimi Y, Masaki C, Hames KY, et al. Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. World J Surg. 2019 Sep 15;43(9):2235–44.
66. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: An analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. Thyroid. 2021 Jun 1;31(6):922–32.
67. Tallini G. Poorly differentiated thyroid carcinoma. Are we there yet? Endocr Pathol. 2011 Dec;22(4):190–4.
68. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: Application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. Histopathology. 2014 Jan;64(2):263–73.

69. Xu B, Ibrahimasic T, Wang L, Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic features of fatal non-Anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2016 Nov 1;26(11):1588–97.
70. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Wiley Online Library* M Volante, S Landolfi, L Chiusa, N Palestini, M Motta, A Codegone, B Torchio, MG Papotti *Cancer*, 2004 • *Wiley Online Library*
71. Sakamoto A, Kasai N, Cancer HS, 1983 undefined. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Wiley Online Library* A Sakamoto, N Kasai, H Sugano *Cancer*, 1983 • *Wiley Online Library*
72. Pathol CMAJS, 1984 undefined. Poorly differentiated" insular" thyroid carcinoma. cir.nii.ac.jp
73. Publishing Asia B, Bai Y, Kakudo K, Li Y, Liu Z, Ozaki T, et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type. *Wiley Online Library*
74. Publishing Asia B, Bai Y, Kakudo K, Li Y, Liu Z, Ozaki T, et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type. *Wiley Online Library*
75. Tallini G, Garcia-Rostan G, ... *AHTA journal*, 1999 undefined. Downregulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories.
76. Katoh R, Bray C, Suzuki K, Komiyama A, pathology AHH, 1995 undefined. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Elsevier*
77. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med*
78. Kakudo K, Wakasa T, Ohta Y, Yane K, Ito Y, Yamashita H. Prognostic classification of thyroid follicular cell tumors using Ki-67 labeling index: risk stratification of thyroid follicular cell carcinomas. jstage.jst.go.jp K Kakudo, T Wakasa, Y Ohta, K Yane, Y Ito, H Yamashita *Endocrine Journal*, 2015

79. Bichoo RA, Mishra A, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Agarwal G, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma and poorly differentiated area in differentiated thyroid carcinoma: is there any difference? *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Feb 15;404(1):45–53.
80. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Wiley Online Library* M Rivera, RA Ghossein, H Schoder, D Gomez, SM Larson, RM Tuttle *Cancer*, 2008
81. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marqusee E, et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: An analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid.* 2021 Jun 1;31(6):922–32.

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

**Dr. Emre ÜNAL'a ait "TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU TANISI ALMIŞ
HASTALARIN 2022 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASINA GÖRE
YENİDEN SINIFLANDIRILMASI" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih:.../.../2024

JÜRİ

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :