



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD KARSİNOMLARINDA PHH-3 VE PLK-4
EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ekin KAPLAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI

MERSİN – 2025



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROİD KARSİNOMLARINDA PHH-3 VE PLK-4
EKSPRESYONU VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Ekin KAPLAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI

Bu tez BAP 2024-TP3-5136 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN – 2025

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimdeki değerli katkılarından dolayı, tez danışmanlığımı üstlenen ve engin bilgi birikimini, tecrübelerini cömertçe paylaşan, aynı zamanda uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle ufkumu açan, sabır ve anlayışla yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki tecrübelerini benimle paylaşarak sabırlı ve anlayışlı bir eğitim ortamı sunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Prof. Dr. Tuba KARA, Prof. Dr. Hamide SAYAR, Prof. Dr. Yasemin Yuyucu KARABULUT ve Doç. Dr. Ferah TUNCEL'e minnettarım.

Patoloji uzmanlık eğitimi yolculuğumda bana her anlamda destek olan, bölümümüzden mezun olmuş ve halen görev yapmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma, kattıkları her şey için yürekten teşekkür ederim.

Son olarak, hayatımın her anında olduğu gibi bu tez sürecinde de ilgi ve desteklerini esirgemeyen, tüm eğitim hayatım boyunca sonsuz destekleriyle yanımda olan sevgili anneme, babama ve ablalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ekin KAPLAN

Mersin-2025

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| ÖZET | 5 |
| ABSTRACT | 6 |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 7 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 8 |
| 2.1. Tiroid Anatomisi | 8 |
| 2.2. Tiroid Histolojisi | 9 |
| 2.3. Tarihçe | 12 |
| 2.4. Epidemiyoloji..... | 12 |
| 2.5. Etyoloji | 13 |
| 2.5.1. İyonize Radyasyon | 13 |
| 2.5.2. Obezite | 14 |
| 2.5.3. Diğer Çevresel Faktörler | 14 |
| 2.5.4. Tiroidin Benign Lezyonları | 15 |
| 2.5.5. Ailesel Faktörler | 15 |
| 2.5.6. Genetik Faktörler | 15 |
| 2.6. Klinik Özellikler..... | 17 |
| 2.7. Evreleme..... | 17 |
| 2.8. Tedavi | 19 |
| 2.9. Histopatolojik Sınıflama | 19 |
| Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır..... | 22 |
| Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır..... | 24 |
| 2.9.1. Benign Tümörler | 25 |
| 2.9.1. 1.Foliküler Nodüler Hastalık..... | 25 |
| 2.9.1. 2.Foliküler Adenom | 25 |
| 2.9.2.Düşük Riskli Neoplazmlar | 27 |

| | |
|---|----|
| 2.9.2.1.Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) | 27 |
| 2.9.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörü | 28 |
| 2.9.2.3. Hiyalinize Trabeküler Tümör | 29 |
| 2.9.3.Malign Neoplazmlar | 29 |
| 2.9.3.1. Tiroidin Papiller Karsinomu, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant | 29 |
| Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır..... | 31 |
| 2.9.3.2. Papiller Tiroid Karsinomu | 31 |
| Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır..... | 34 |
| Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır..... | 35 |
| 2.9.3.2.1.Papiller Karsinom Klasik Alt Tip..... | 35 |
| 2.9.3.2.2. Papiller Karsinom Enkapsüle Klasik Alt Tip | 37 |
| 2.9.3.2.3.Papiller Karsinom İnfiltratif Folliküler Varyant | 37 |
| 2.9.3.2.4.Papiller Karsinom Diffüz Sklerozan Alt Tip | 38 |
| 2.9.3.2.5. Papiller Karsinom Uzun Hücreli Alt tip | 39 |
| 2.9.3.2.6.Papiller Karsinom Kolumnar Hücreli Alt tip | 40 |
| 2.9.3.2.7.Papiller Karsinom Onkositik Alt Tip | 41 |
| 2.9.3.2.8.Fibromatozis / Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren PTK | 42 |
| 2.9.3.2.9.Papiller Karsinom Warthin Benzeri Alt tip | 42 |
| 2.9.3.2.10.Papiller Karsinom İgsci Hücreli Alt tip..... | 43 |
| 2.9.3.2.11.Papiller Karsinom Şeffaf Hücreli Alt tip | 43 |
| 2.9.3.2.12.Papiller Karsinom Hobnail Alt tip | 44 |
| 2.9.3.2.13.Papiller Karsinom Solid-Trabeküler Alt tip | 45 |
| 2.9.3.3.Foliküler Karsinom | 45 |

| | |
|---|----|
| 2.9.3.4. Onkositik Karsinom | 47 |
| 2.9.3.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu | 49 |
| 2.10. Papiller Tiroid Karsinomlarında Mitoz Sayısının Değerlendirilmesi | 50 |
| 2.11. PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyonu ve Prognostik Önemi | 52 |
| 2.11.1. PHH-3 (Fosforile Histon H3) | 52 |
| 2.11.2. PLK-4 (Polo-like Kinaz 4) | 53 |
| 2.11.3. PHH-3 ve PLK-4'ün Birlikte Değerlendirilmesi | 55 |
| 3. GEREÇ-YÖNTEM | 57 |
| 3.1 Olgu Seçimi | 57 |
| 3.2 Etik Kurul | 58 |
| 3.3 İmmünohistokimyasal Boyama | 58 |
| 3.4 İmmünohistokimyasal Değerlendirme | 58 |
| 3.5. İstatistik Analizi | 62 |
| 4. BULGULAR | 63 |
| 4.1. Metastaz ile PHH-3 Ekspresyonu ve PLK-4 Ekspresyonu Arasındaki İlişki | 63 |
| 4.2. PHH-3 ve PLK-4'ün Lenfatik İnvazyon, Venöz İnvazyon ve Ekstratiroidal Yayılım ile ilişkisi | 63 |
| 4.3. Tümör Nüksü ve Mortalitenin PHH-3, PLK-4 ve Mitoz ile Karşılaştırmalı İlişkisi | 64 |
| 4.4. Tümör Multifokalitesi ve Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki | 65 |
| 4.5. Multifokal Papiller Mikrokarsinom ve Multifokalite Gösteren Tüm Papiller Tiroid Karsinomlarının PHH-3 ve PLK-4 ile Karşılaştırmalı İlişkisi | 65 |
| 4.6. Yaş, PHH-3, Mikrokarsinom Odak Sayısı ve Mitoz Arasındaki Korelasyon Analizi | 66 |
| 4.7. Lenfositik Tiroidit ile PHH-3 ve PLK-4 İlişkisi | 67 |
| 4.8. PLK-4 ve PHH-3 Analizi | 67 |
| 4.9. Cinsiyete Göre PHH-3 ve PLK-4 Analizi | 68 |

| | |
|--|-----|
| 4.10. Papiller Tiroid Karsinomu ve Papiller Mikrokarsinom Histolojik Tiplerinin PHH-3 boyanması,PLK-4 boyanması, Mitoz ve Lenfositik tiroidit ilişkisi | 68 |
| 4.11. Papiller Tiroid Karsinomu ve Papiller Mikrokarsinom Gruplandırılmış Alt Tiplerinde PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırması | 70 |
| 4.12. Mortalite Gösteren Histolojik Alt Tiplerin Dağılımı..... | 72 |
| 4.13. Olguların TNM Evre Grupları Arasında PHH-3 ve PLK-4 Düzeyleri Açısından Analiz..... | 72 |
| 4.14. Venöz İnvazyon, Uzak Metastaz, Multifokalite, Ekstratiroidal Yayılım ile PHH-3 ilişkisi | 73 |
| 5.TARTIŞMA | 76 |
| 6.SONUÇ | 91 |
| KAYNAKLAR..... | 92 |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | 108 |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | 109 |
| TABLolar DİZİNİ | 111 |

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, tiroid mikrokarsinomları, diferansiye tiroid karsinomları ve anaplastik tiroid karsinomlarında Fosfohiston-H3 (PHH-3) ve Polo-like kinaz-4 (PLK-4) ekspresyonunun prognostik belirteçler ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2008 ile 2024 yılları arasında Papiller Tiroid Karsinomu, Papiller Mikrokarsinom ve Anaplastik Karsinom tanısı almış 100 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak incelenmiş, tümör dokularında PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir.

Bulgular: PHH-3 ekspresyonu uzak metastaz varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterirken ($p=0,0012$), PLK-4 ekspresyonu mortalite ve cinsiyetle ilişkili bulunmuş, erkeklerde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Ayrıca, PHH-3 ekspresyonunun tümörün agresif histolojik tipleri ve tümör evresi ile ilişkili olduğu, PLK-4 yüksek skorunun ise daha yüksek PHH-3 skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Mitoz sayısı tümör nüksü ve mortalite ile anlamlı ilişki gösterirken ($p<0,001$), lenf nodu metastazı ile PHH-3 ve PLK-4 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Tiroid kanserinde PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonu, prognostik belirteçler ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkili bulunmuştur. Özellikle PHH-3'ün uzak metastaz ve agresif histolojik tiplerle ilişkisi, PLK-4'ün ise mortalite ve cinsiyetle ilişkisi dikkat çekicidir. Bu belirteçlerin klinik pratikteki potansiyel rolünün daha iyi anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: PHH-3, PLK-4, Diferansiye Tiroid Karsinomu, Papiller Tiroid Karsinomu, Papiller Mikrokarsinom

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the relationship between PhosphoHistone-H3 (PHH-3) and Polo-like kinase-4 (PLK-4) expression and prognostic markers and clinicopathological parameters in papillary thyroid microcarcinomas, differentiated thyroid carcinomas, and anaplastic thyroid carcinomas.

Materials and Methods: The study included 100 patients diagnosed with Papillary Thyroid Carcinoma, Papillary Microcarcinoma, and Anaplastic Carcinoma at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between 2008 and 2024. The clinical and pathological data of the patients were retrospectively analyzed, and PHH-3 and PLK-4 expression in tumor tissues were evaluated using immunohistochemical methods.

Results: PHH-3 expression showed a significant association with the presence of distant metastasis ($p=0.0012$), while PLK-4 expression was associated with mortality and gender, being higher in males ($p=0.005$). Additionally, PHH-3 expression was found to be associated with aggressive histological tumor types and tumor stage, while high PLK-4 scores were associated with higher PHH-3 scores ($p<0.001$). Mitosis count showed a significant association with tumor recurrence and mortality ($p<0.001$), while no significant association was found between lymph node metastasis and PHH-3 and PLK-4.

Conclusion: PHH-3 and PLK-4 expression in thyroid cancer are associated with prognostic markers and clinicopathological parameters. Notably, the association of PHH-3 with distant metastasis and aggressive histological types, and the association of PLK-4 with mortality and gender, are noteworthy. Further studies are needed to better understand the potential role of these markers in clinical practice.

Keywords: PHH-3, PLK-4, Differentiated Thyroid Carcinoma, Papillary Thyroid Carcinoma, Papillary Microcarcinoma

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid kanseri, endokrin sistemin malign neoplazmları arasında en sık görülenidir ve son yıllarda insidansında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Papiller Mikrokarsinom (PMK), 1 cm ve daha küçük tümör çapına sahip diferansiye tiroid karsinomları olarak tanımlanır¹. Genellikle iyi prognozlu kabul edilmelerine rağmen, bazı olgularda agresif seyir gösterebilirler. Bu nedenle, tiroid mikrokarsinomların biyolojik davranışını ön görebilecek belirteçlerin tanımlanması ve alt tip yorumu klinik yönetimde önemli bir yer tutmaktadır.

Diferansiye tiroid karsinomları (DTK), papiller ve foliküler tipleri kapsar ve genellikle iyi diferansiye hücre yapısına sahiptir. Ancak, prognoz ve tedavi yanıtı açısından heterojen bir grup oluştururlar. DTK'lerin klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerine yapılan çalışmalar, prognostik parametrelerin belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır². Bu parametreler arasında histopatolojik özellikler, moleküler belirteçler ve proliferasyon indeksleri yer almaktadır.

Proliferasyon belirteçleri, tümör hücrelerinin bölünme ve çoğalma kapasitesini yansıtarak, tümörün biyolojik davranışını öngörmeye kritik rol oynar. Bu belirteçler arasında fosfohiston-H3 (PHH-3) ve Polo-kinaz-4 (PLK-4) gibi moleküler belirteçler bulunmaktadır³. PHH-3, mitoz sırasında hücre çekirdeğinde fosforilasyonla aktive olan bir histon proteindir ve mitotik aktivitenin doğrudan bir göstergesidir. PLK-4 ise hücre bölünmesi süreçlerinde önemli rol oynayan bir serin/treonin kinazdır.

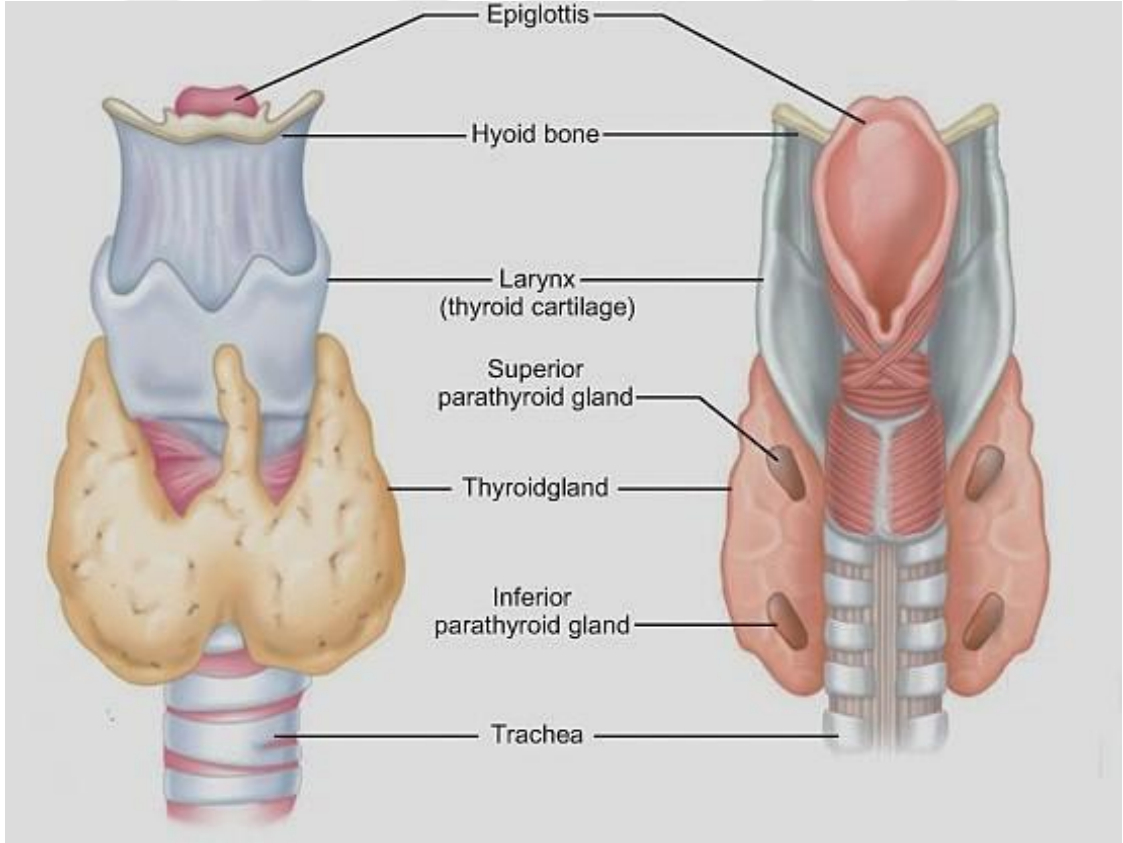
PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun tiroid kanserlerinde prognostik önemini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, PMK ve DTK'larında PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun prognostik belirteçlerle ilişkisini incelemek, hem hastalık seyrini öngörmeye hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabilir.

Bu çalışmada, PMK'lar ve DTK'larında PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun prognostik belirteçlerle olan ilişkisi araştırılacaktır. Böylece, bu belirteçlerin klinik pratikte kullanım potansiyeli değerlendirilecek ve tiroid kanserlerinin daha etkin yönetimi için yeni yaklaşımlar sunulacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Anatomisi

Tiroid bezi, boyunun ön bölümünde, yaklaşık olarak C5-T1 vertebra seviyeleri arasında konumlanan ve kelebek biçimli bir endokrin organdır. Erişkinlerde genellikle 15-20 gram civarında bir ağırlığa sahip olan bu bezin kütlesi; iyot alım miktarı, gebelik dönemi, menstrüasyon süreci ve bazı patolojik durumlar gibi etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kadınlarda, erkeklere kıyasla tiroid kütlesinin genellikle daha fazla olduğu rapor edilmektedir. Tiroid bezi, isthmus ismi verilen dar bir köprü aracılığıyla birbirine bağlanan, konik yapıdaki sağ ve sol loblardan oluşur (Şekil 1). Toplumun yaklaşık %40'ında istmustan superiora doğru uzanan ek bir yapı olan piramidal lobun da varlığı bildirilmiştir. Sağ ve sol lobların uzunluğu yaklaşık 4-5 cm, transvers çapları yaklaşık 3 cm, ön-arka çapları ise ortalama 2 cm'dir. Lobların lateral yüzeyleri sternothyroideus kasıyla komşuluk gösterirken, arka kısımları larinks, trakea, farinks, n. laryngeus recurrens ve özefagusla ilişki halindedir. Ayrıca, posterolateral yüzeyleri karotis kılıfı ile yakın temas halinde bulunmaktadır⁴.



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yerleşiminin şematik olarak gösterimi ⁵.

Tiroid bezi, dış yüzeyinde bağ dokusu kaynaklı fibröz karakterde bir yalancı kapsül ile çevrelenmiştir. Bu kapsül, parankim içine doğru uzanan septumlar aracılığıyla bezi lobüllere ayırır. Kesit yüzeyi, kırmızımsı-kahverenkte bir görünüm sunar. Servikal fasyanın iç yüzeyi, kapsülün dış kısmına komşu olup, tiroid ve krikoid kıkırdağa tutunması sayesinde yutkunma esnasında tiroidin larinks ile birlikte hareket etmesine imkân sağlar⁶.

Tiroid bezinin kanlanması esas olarak superior ve inferior tiroid arterler aracılığıyla sağlanır; nadiren tiroidea ima arter de bu arterlere eşlik edebilir. İnférieur tiroid arterin rekürren laringeal sinirle yakın komşuluğu nedeniyle, cerrahi uygulamalarda bu bölge ayrı bir önem taşır. Venöz drenaj süperior, media ve inferior tiroid venleriyle gerçekleştirilir; süperior ve media tiroid venler juguler vene, inferior tiroid ven ise brakiosefalik vene açılmaktadır. Tiroid bezinin lenfatikleri arterleri izleyerek pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal, parasternal ve derin servikal lenf nodlarına drene olur. Sempatik innervasyon üst, orta ve alt servikal sempatik ganglionlardan; parasempatik innervasyon ise vagus sinirinden kaynaklanmaktadır⁶.

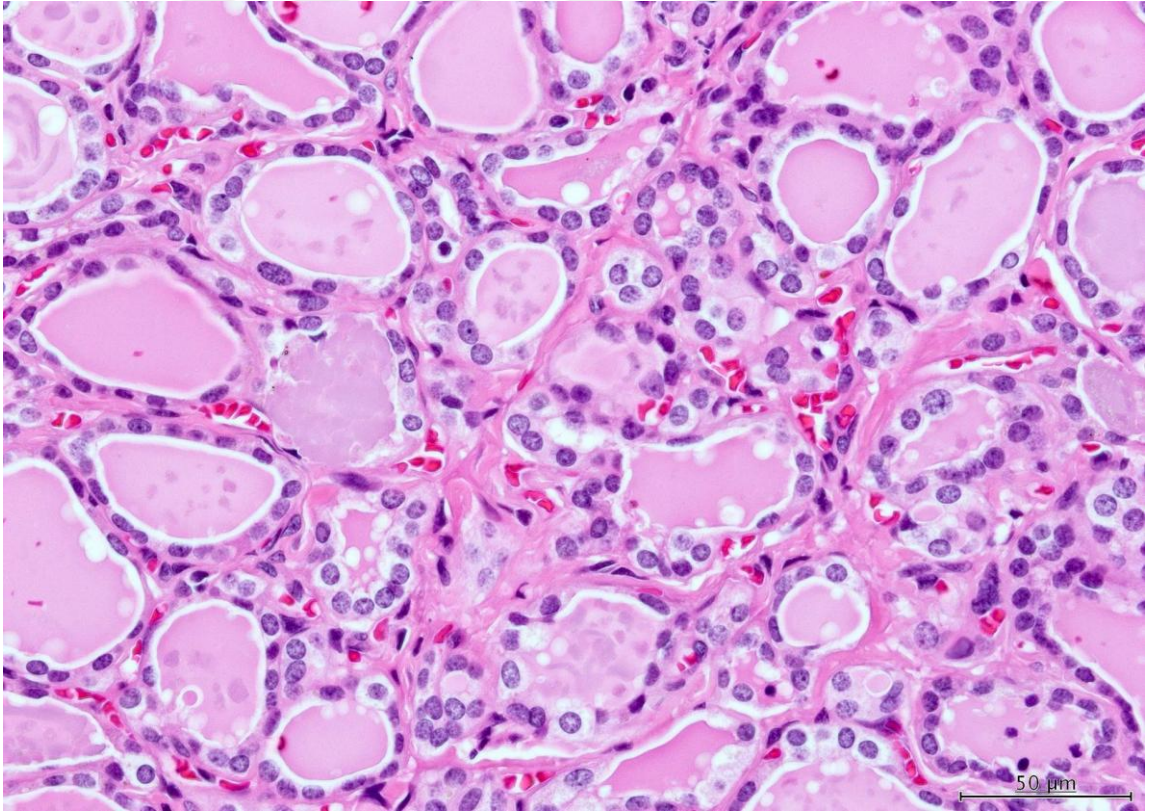
2.2. Tiroid Histolojisi

Tiroid bezinin dış kısmında yer alan fibröz karakterdeki bağ doku kapsülü, parankim içine doğru uzanarak fibrovasküler septumlar oluşturur ve bu yapılar bezin lobüllere ayrılmasını sağlar. Her bir lobül bünyesinde yaklaşık 20-30 adet folikül barındırır. Foliküller, kapillerler, lenfatikler ve sinirlerle yakın ilişkili bazal membranlarca çevrelenmiştir. Bu folikülleri döşeyen kapiller endoteller, diğer endokrin organlarda olduğu gibi fenestralı (pencereli) bir yapıya sahiptir⁷.

Histolojik olarak tiroid bezinin en küçük yapı birimi, ortasında kolloid bulunan ve çevresi tek katlı yassı, kübik veya kolumnar epitel ile sarılmış foliküllerdir (Şekil 2). Folikül epitel hücreleri tarafından üretilen kolloid; eozinofilik, glikoprotein yapıda olup, Periyodik Asit-Schiff (PAS) ile pozitif reaksiyon verir. Kolloid içinde yer yer kalsiyum oksalat kristalleri saptanabilir. Bu kristaller, değişken boyutlarda ve dörtgen benzeri düzensiz plaklar şeklinde gözlenir; ışık mikroskopunda kolaylıkla seçilebildiği gibi polarize ışık altında da görülebilirler. Kolloid içinde bulunan tiroglobülin (TG), tiroid hormonunun sentezinde kullanılır

ve immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen, tiroid bezine özgü bir belirteçtir^{7,8}.

Tirosit adı verilen folikül hücreleri amfofilik veya eozinofilik sitoplazmalı olup, belirgin kromatine sahip, ortada konumlanmış bir nükleus içerirler. Aktif olmayan hormon salgı hücreleri yassı formda görülürken, kolloidi sentezleyip salgılayan aktif hücreler kübik, kolloidi geri emen hücreler ise kolumnar morfoloji sergiler. Rezorpsiyonun yoğun yaşandığı bölgelerde, kolloid-epitel ara yüzünde küçük vakuoller izlenebilir. Aynı folikül içerisinde bir tarafta yassı, diğer tarafta ise kübik veya kolumnar tirositlerin bulunması “fonksiyonel polarite” olarak adlandırılır. Bu fonksiyonel polarite neticesinde, genişlemiş yassı epitelli foliküllerin içine daha küçük foliküllerin invajinasyonu meydana gelen yapıya “Sanderson polster” denir. Zaman zaman papiller benzeri bir görünüme bürünebilen bu oluşum, fizyolojik bir yapı olup PMK’dan ayırt edilmelidir⁸.



Şekil 2. Ortada kolloid, çevrede tirositlerden oluşan folikül yapıları⁹

Mitokondri sayısındaki artış, tirositlerin sitoplazmalarının genişleyerek onkositik bir görünüm kazanmasına yol açar. Bu granüler, eozinofilik sitoplazmalı hücreler onkositik hücre adıyla anılır¹⁰.

Tiroid bezinin bir diğeri hücrel bileşeni C hücreleri (parafoliküler hücreler) olarak tanımlanır. Bu hücreler çoğunlukla lateral lobların üst ve orta bölümlerinde yer alıp, tiroositlere kıyasla daha soluk boyanan, daha iri ve poligonal şekilli hücrelerdir. Sitoplazmalarında nöroendokrin tip sekretuar granüller mevcuttur. Nükleusları oval ya da yuvarlak olup santral yerleşimli bir nükleole sahiptirler. Genellikle foliküller arası alanda veya foliküller içinde tekli ya da küçük gruplar halinde dağınık biçimde yer aldıklarından, rutin ışık mikroskopisi ile ayırt edilmeleri güçtür. Yenidoğanlarda, erişkinlere kıyasla daha fazla sayıda C hücresi gözlenir. C hücreleri, kalsiyum dengesinden sorumlu kalsitonin hormonunun sentez ve salınımını üstlenir. Bazen bu hücrelerden köken alan solid hücre adacıkları tiroid dokusunda görülebilir; bu oluşumlar erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır. Psödofoliküler ya da kistik yapıda izlenebilen bu adacıklarda nadiren müsin üretimi saptanabilir. Ayrıca düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratinlerle ve kalsitoninle pozitif immünoreaktivite gösterirler^{7,10}.

Folikül yapıları ve C hücreleri dışında kalan sınırlı stromal alanlarda nadiren lenfositler ve plazma hücreleri bulunur. Ender durumlarda stroma içerisinde adipöz metaplazi alanları da gözlenebilir. Çok daha az sıklıkla, gelişimsel kökenli olarak tiroid bezinde kıkırdak ve kas dokularına rastlanabilir; kas dokusu daha çok isthmus bölgesinde izlenir⁷.

Tiroid bezi, timus ve paratiroid glandlarıyla ortak brankiyal keselerden gelişir. Bu nedenle timus ve paratiroid bezleri genellikle tiroid kapsülü ile bitişik konumda bulunur ve nadiren tiroid parankimi içinde izlenebilir¹¹.

Normal tiroid histolojisinde distrofik kalsifikasyonlar saptanabilir. Distrofik kalsifikasyonlar, psammom cisimciklerine göre düzensiz sınırlıdır ve laminasyon göstermez. Psammom cisimciklerine benign tiroid lezyonlarında da rastlanabilmesine karşın, varlıkları olası gizli bir papiller karsinom odağı açısından dikkatle değerlendirilmelidir¹¹.

Tiroid dışında gözlenen fibröz yapının anatomik olarak gerçek bir "kapsül" sayılmaması da önemlidir. Timus ve paratiroid gibi komşu organların sıklıkla tiroid parankimi içinde izlenmesi, bu fibröz dokunun gerçek bir kapsül niteliği taşımadığı

görüşünü desteklemektedir. Bu durum, ekstratiroidal yayılım (ETY) değerlendirmelerinde göz önünde bulundurulmalıdır¹².

2.3. Tarihçe

Literatür verilerine göre tiroid bezi, milattan önce 2700 yıllarında Çin'de nodüler guatr tedavisinde deniz yosununun kullanıldığına dair bilgilerle tarihsel kayıtlarda ilk kez karşımıza çıkar. Anatomik olarak ise 1506 yılında Leonardo Da Vinci tarafından çizimlerle tanımlanmıştır. 1656'da Thomas Wharton bu organı ilk kez "Tiroid glandı" adıyla nitelendirmiştir¹³. Alp Dağları'nda yaşayan topluluklarda da tiroid bezindeki büyümeyle şekillenen nodüler guatrın gözleendiği ve bu durumun "Bronkosel" olarak adlandırıldığı bilinmektedir. Nodüler guatr ile tümöral lezyonların birbirinden ayrılabilmesi ise ancak 1900'lü yıllarda mümkün olmuştur. 1953 yılında yayımlanan bir araştırma, tiroid tümörlerini "papiller" ve "non-papiller" olmak üzere iki temel sınıfa ayırmıştır¹⁴. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK) ise ilk kez 1959'da Hazard ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹⁵. Ardından 1966'da Williams ve ekibinin yayımladığı çalışma, MTK'ların folliküler hücre kaynaklı değil, parafoliküler hücre kökenli olduğunu göstermiştir¹⁶.

Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen, moleküler ve genetik araştırmalarla şekillendirilmiş daha ayrıntılı bir sınıflama tiroid tümörleri için yaygın şekilde kullanılmaktadır^{17,18}.

2.4. Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri, en sık rastlanan endokrin kaynaklı kanser türü olup, son on yıllarda tüm dünyada insidansında bir artış söz konusudur¹⁹. Bu artıştan gelişen görüntüleme teknikleri kadar endüstriyelleşme ile artan karsinojen maruziyeti ve genetik faktörler de sorumludur. 2015'te yayımlanan bir çalışmada dünya genelinde yaklaşık 3,2 milyon kişinin tiroid kanserinden etkilendiği bildirilmiştir²⁰. Başka bir çalışmada, 2030 yılında tiroid kanserlerinin ABD'de en sık görülen dördüncü kanser olacağı öngörülmüştür²¹. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre tiroid kanser insidansı 100.000 kişide yaklaşık %15,5, ölüm oranı ise %0,5'tir. 1970'lerde bu insidans ortalama 4,56 düzeyinde iken günümüzdeki artış, tiroid kanser sıklığındaki belirgin yükselişi vurgulamaktadır¹⁹. Çin'de 2015 yılında 200.700 yeni tiroid kanseri vakası rapor edilmiştir²².

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılı verilerine göre, tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde ise dokuzuncu kanserdir. Hormonal etkiler nedeniyle kadınlarda tiroid kanseri erkeklere kıyasla 2-9 kat daha sık izlenmektedir ²³.

Tiroid kanseri insidansı yaş ilerledikçe artsa da radyasyon maruziyeti, daha genç bireylerde de riskin artmasına neden olmaktadır. Kırk beş yaşın üzerindeki hastalarda prognoz genellikle daha olumsuz seyrederken, mortalite oranı da yaşa bağlı olarak artış göstermektedir ²⁴.

İnsidans, tümörün histolojik alt tiplerine göre de değişkenlik sergiler. 2020 yılı Türkiye Kanser İstatistiklerine göre, tiroid kanserlerinin %92,1'sini PTK, %3,7'sini foliküler karsinom(FK), %1,7'sini MTK ve %0,7'sini ise diğer tümör tipleri oluşturmaktadır ²⁵.

2.5. Etyoloji

Tiroid kanseri etiyolojisinde pek çok çevresel ve genetik faktör rol oynamaktadır. Genetik açıdan ailesel sendromlar ve çeşitli gen mutasyonları dikkat çekerken, çevresel açıdan iyonize radyasyon en bilinen etkendir. İyonize radyasyon dışında obezite ve bazı karsinojen maddeler de etyolojide önemli görülmektedir. Pek çok kanserde sigara kullanımı risk faktörü olmasına karşın, tiroid kanseri ile sigara arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır²⁶.

2.5.1. İyonize Radyasyon

Çevresel etmenlerin en iyi bilinenlerinden biri olan iyonize radyasyon, tiroid kanseri gelişiminde önemli bir role sahiptir. Hiroşima ve Nagasaki'de çocukluk çağında bu tür radyasyona maruz kalan bireylerde ileri yaşlarda tiroid kanseri insidansında artış kaydedilmiştir ²⁷. Fukushima nükleer reaktör kazası sonrasında, bölgede yaşayanların %35'inde tiroid nodülü tespit edilmesi de bu ilişkiyi desteklemektedir. Çernobil nükleer kazasından etkilenen Belarus popülasyonunda yapılan bir çalışma, çocukluk ve ergenlik dönemindeki iyonize radyasyon maruziyetinin non-neoplastik ve neoplastik tiroid nodüllerinin gelişimine katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. Baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan hastalarda takiplerde sıklıkla tiroid kanseri görülmesi de

bu ilişkinin bir diğerkanıtıdır. İyonize radyasyonun kanser oluşturucu etkisi, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz mekanizmaları ve DNA tamir süreçleri üzerinden gerçekleşmektedir⁵.

2.5.2. Obezite

Toplumda hızla artan bir sorun olan obezitenin tiroid kanser gelişimiyle ilişkisi bulunmuş olsa da altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Obezite ve tiroid kanseri arasındaki bağlantıyı inceleyen 37 yayının değerlendirildiğı bir çalışmada, obeziteyle tiroid kanserinin korele olduğı belirtilmekle birlikte risk artışının çok yüksek seviyelerde olmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada hesaplanan risk tahminleri erkeklerde %1,1-2,3 aralığında, kadınlarda ise %1,0-7,4 aralığında yer almıştır²⁸. Öte yandan, bazı çalışmalarda obezitenin kadınlarda tiroid kanseri açısından daha belirgin bir risk oluşturduğı; buna karşılık erkekler için böyle bir ilişki saptanmadığı da bildirilmiştir. Ayrıca metabolik sendrom ve diyabetin de tiroid kanseri riskini artırdığı bilinmektedir²⁹.

2.5.3. Diğerk Çevresel Faktörler

Son yıllarda yayımlanan bazı çalışmalar, gece yapay ışığa aşırı maruziyetin melatonin sekresyonu üzerindeki etkisiyle sirkadiyen ritmi bozarak tiroid kanserine yol açabileceğini öne sürmektedir. Sirkadiyen ritme ek olarak uyku kalitesi de önem taşıyıp, iyi uyku kalitesinin tiroid kanser riskini azalttığı gösterilmiştir³⁰.

Menstürasyon ve üreme fonksiyonları da tiroid kanser etyolojisinde tartışılmış olmakla birlikte, bu konulara ilişkin yapılan çok sayıda araştırmada zayıf ilişki saptanmıştır^{31,32}.

Beslenme alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde, iyot eksikliği guatr oluşumuna neden olarak tiroid kanseri riskini bir miktar artırırken, aşırı iyot alımı da riski yükseltebilir. Öte yandan, balık ve sebze ağırlıklı diyetin tiroid kanseri olasılığını azalttığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada alkol ve kahve tüketiminin tiroid kanseri gelişiminde etkisiz olduğu ifade edilirken, başka bir araştırma sebze tüketimine ek olarak çay ve şarap tüketiminin de riski azalttığını, buna karşılık kahve ve bira kullanımının herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur³³.

2.5.4. Tiroidin Benign Lezyonları

Nodüler guatr ve TSH yüksekliği, tiroid kanser gelişiminde rol oynayan bilinen etyolojik faktörler arasındadır. Hashimoto tiroiditi (HT) saptanan hastalarda PTK sıklığının arttığını işaret eden çalışmalar da bulunmaktadır. Bu artışın altında yatan temel nedenin TSH yüksekliği olduğu düşünülmektedir ³⁴.

2.5.5. Ailesel Faktörler

Ailesel tiroid kanserleri ağırlıklı olarak MTK ile ilişkilidir. Ailesel MTK tek başına ortaya çıkabileceği gibi Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) sendromları kapsamında da görülebilir ³⁵. MTK dışındaki PTK ve onkositik karsinom (OK), Cowden, Gardner, Werner ve Peutz-Jeghers sendromları gibi bazı kalıtsal sendromlarla beraber izlenebilmektedir ^{36,37}.

2.5.6. Genetik Faktörler

Tiroid kanserlerinde etkili moleküler mekanizmaların temelinde çeşitli mutasyonlar, gen kopya artışları ve epigenetik değişiklikler yer almaktadır. Farklı histolojik alt tipler, farklı genetik olaylarla ilişkilidir ve mutasyon türü, ortaya çıkan tümörün fenotipik özelliklerini belirlemektedir. Bu genotip-fenotip korelasyonu, tümöröenez sürecinde meydana gelen kademeli genetik değişimlerin her basamakta spesifik fenotipik sonuçlar doğurması ile açıklanabilir ³⁷.

PTK'da, mitojen aktive kinaz (MAPK) yolak bileşenlerini etkileyen RET, BRAF, NTRK ve RAS gen mutasyonları öne çıkar. Üç RAS geni, H-RAS, K-RAS ve N-RAS, tümör gelişiminde kritik rol oynar. RET ve NTRK genlerindeki değişiklikler genellikle füzyonla sonuçlanan translokasyonlardan kaynaklanırken, BRAF geninde nokta mutasyonları görülür. RET geninin PTC1 ve PTC2 dahil olmak üzere birçok füzyon partneri tanımlanmıştır ³⁸. Bu mutasyonlar genellikle sporadik PTK'larda karşımıza çıkar. BRAF ve RAS mutasyonları genellikle tümör oluşumunun başlatıcı öğeleri olarak kabul edilir; tümörün ilerlemesi için ise hücre döngüsünü, hücre adezyonunu ve hayatta kalmayı etkileyen ek mutasyonlar gerekmektedir. Bu aşamada gelişebilecek TP53 ve TERT mutasyonları, daha az diferansiye ve anaplastik karsinomların (AK) oluşumuna zemin hazırlayabilir ³⁷. Genotip ve histolojik tip arasında belirgin bir korelasyon bulunmaktadır. BRAF V600E mutasyonu, uzun hücre alt tipi gibi PTK'larda yaygınken, RAS

mutasyonları PTK'nın foliküler varyantında daha sık görülmektedir ³⁹. BRAFV600E mutasyonunun ETY, tümör nüksü ve olumsuz prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir ^{38,40}. Ayrıca bu mutasyonun folliküler paternli tiroid tümörlerinde saptanmaması, ayırıcı tanıda önemli bir kriterdir. V600E, BRAF genindeki en yaygın mutasyonken, RAS benzeri klinik davranış gösteren diğer nadir BRAF mutasyonları da tanımlanmıştır. BRAF K601E mutasyonu çoğunlukla folliküler varyant tiroid karsinomun (FVPTK)'da görülse de, foliküler adenomlar (FA), PMK'lar ve papiller benzeri nükleer özelliklere sahip non-invaziv folliküler tümör (NIFTP) gibi durumlarda da tespit edilmiştir ³⁹. Çocuklarda oluşan PTK olgularında ise RET-PTC, NTRK-1 ve NTRK-3 yeniden düzenlenmelerinin etkili olduğu belirlenmiştir ⁴¹.

Foliküler karsinomda (FK) RAS, PAX8-PPAR γ ve p53 mutasyonları gözlemlenebilir. p53 mutasyonunun daha ileri evrelerde diferansiyasyon kaybında rol aldığı düşünülmektedir. RAS mutasyonunun foliküler büyüme paternini tetiklediği, bu sayede FA, FK, FVPTK ve NIFTP gelişiminde etkili olabileceği saptanmıştır. FA'larda RAS mutasyonunun tespit edilmesi, hızlı büyüme paternine işaret ederek lezyonun premalign nitelikte olabileceğini ve FK'a ilerleyebileceğini düşündürmektedir. PAX8-PPAR γ füzyon genine FA'ların %10'unda, FK'ların ise %20-50'sinde rastlanır. Bu füzyon geninin varlığında FA'ların yüksek hücresellik ve atipi içermesi, bunların FK'a dönüşebileceğini akla getirmektedir ^{37,38}.

RET mutasyonu, hem ailesel hem de sporadik MTK etiolojisinde rol oynar. Ayrıca izositrat dehidrogenaz 1 (IDH1) ve β -katenin mutasyonları da tiroid kanserinde saptanabilmektedir. β -katenin mutasyonlarının undiferansiye tiroid karsinom gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. AKT1, AKT2, EGFR, VEGFR1, VEGFR2, PIK3CA genlerindeki kopya artışı ise sinyal iletim yollarını anormal biçimde aktive ederek protein ekspresyon artışına ve tümör gelişimine katkıda bulunur ⁴².

Tiroid kanserlerinde saptanan translokasyonlar arasında RET-PTC değişiklikleri önemlidir. RET-PTC1, FA, FVPTK ve klasik alt tip PTK'da görülebilir. RET-PTC3 ise Çernobil nükleer kazasından etkilenenlerde tespit edilmiştir ⁴³. BRAF geni yalnızca mutasyonlar değil, anormal metilasyon yoluyla da tiroid kanseri gelişimine katkıda bulunur. PTEN metilasyonu da FK ve AK'ların

gelişiminde rol oynar. Bu moleküler ve genetik özelliklerin belirlenmesi, tanı, prognoz değerlendirmesi ve potansiyel tedavi hedeflerinin saptanması açısından büyük önem taşımaktadır⁴⁴.

2.6. Klinik Özellikler

Tiroid kanserlerinin klinik görünüşleri, tümörün histolojik tipine bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Örneğin AK oldukça agresif bir seyir izleyerek çevre dokulara invazyon yapabilir ve buna bağlı belirti ve bulgulara neden olur. Buna karşın PTK, agresif alt tipleri hariç genellikle yavaş büyüdüğünden semptom dahi vermeyebilir. Ancak PTK'nın agresif alt tipleri ve FK, çevre lenf nodlarına ve akciğere metastaz yapabilir, buna bağlı semptomatik bir klinik tablo oluşturabilir. PTK'da servikal lenf nodu tutulumu sağ kalım süresini etkilemez.

Histolojik tipten bağımsız olarak tiroid kanserinde sık izlenen belirtiler arasında boyunda kitle oluşumu, yutma güçlüğü, nefes almada zorlanma, ses kısıklığı, irritabilite, cinsel istekte azalma ve kilo artışı sayılabilir. Bununla birlikte tiroid hormonlarındaki değişiklikler, her zaman kanser varlığına işaret etmeyebilir.

Günümüzde özellikle ultrasonografinin (USG) yaygın kullanılabilirliği sayesinde belirti vermeyen olgular dahi saptanabilmekte, böylece tiroid kanserlerinde ETY, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz (UM) oranlarında azalma kaydedilmektedir^{45,46}.

2.7. Evreleme

Evreleme yapmanın temel amaçları; tedavi yaklaşımını belirlemek, prognozu tahmin etmek ve farklı merkezlerin ortak bir standarda sahip olmasını sağlamaktır⁴⁷. Tiroid kanserleri için bugüne kadar 17 farklı evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemlerden 14'ünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, American Joint Committee on Cancer (AJCC)-TNM evreleme sisteminin hem uygulama kolaylığı hem de kanser spesifik sağ kalım tahminindeki başarısı nedeniyle en geçerli yöntem olduğu belirtilmiştir⁴⁸.

AJCC, 1977'deki ilk yayınında tiroid kanserine ilişkin TNM kategorilerini tanımlamış, ancak bu kategoriler kullanılarak bir evreleme sistemi ilk kez 1987'deki sürümde oluşturulmuştur. Günümüzde kullanılan en güncel biçim, 2017 yılında uygulamaya giren AJCC 8. baskıya dayanmaktadır⁴⁹. Bu evreleme

yapılırken tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N) ve metastaz varlığı (M) esas alınarak TNM sınıflaması kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1. PTK, FK, Az Diferansiye Tiroid Karsinomu (ADTK), OK ve ATK'da kullanılan primer tümör (pT) sınıflaması (AJCC 8th edition Cancer Staging Manual,Thyroid Research)⁵⁰

| Kategori | Evre | Tanım (Kısaltılmış) | |
|-------------------------|------------------------------|---|---|
| Primer Tümör (pT) | TX | Primer tümör değerlendirilemez | |
| | T0 | Primer tümör bulgusu yok | |
| | T1 | Tümör ≤ 2 cm, tiroid ile sınırlı | |
| | T1a | Tümör ≤ 1 cm, tiroid ile sınırlı | |
| | T1b | Tümör > 1 cm, ≤ 2 cm, tiroid ile sınırlı | |
| | T2 | Tümör > 2 cm, ≤ 4 cm, tiroid ile sınırlı | |
| | T3 | Tümör > 4 cm, tiroid ile sınırlı veya sadece strap kaslara yayılım | |
| | T3a | Tümör > 4 cm, tiroid ile sınırlı | |
| | T3b* | Her boyutta tümör, yalnızca strap kaslara yayılım | |
| | T4 | Tümör, majör boyun yapılarına yayılım gösterir | |
| | T4a | Tümör subkutan doku, trakea, özofagus, larenks veya rekürren sinire invazyon | |
| | T4b | Tümör prevertebral fasyaya veya büyük damar yapılarına (karotis arter, mediastinal damarlar) invazyon | |
| | Primer Tümör (pT - Medüller) | TX-T3 | TX-T3 evreleri yukarıdakilere benzerdir |
| | | T4a | Her boyutta tümör, boyun yumuşak dokularına, trakea, larenks, özofagus, rekürren sinire yayılım |
| T4b | | Çok ileri evre; omurgaya veya büyük damarlara yayılım, karotis arter veya mediastinal damarları çevreler | |
| | | | |
| Bölgesel Lenf Nodu (pN) | NX | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez | |
| | N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok | |
| | N0a* | Sitolojik/histolojik benign lenf nodu | |
| | N0b* | Görüntüleme/klinik metastaz izlenmeyen lenf nodları | |
| | N1a* | Seviye VI veya VII lenf nodlarına (pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal, Delphian, üst mediastinal) metastaz | |
| | N1b* | Seviye I–V, bilateral ya da retrofarengeal lenf nodlarına metastaz | |
| | | | |
| Uzak Metastaz (M) | M0 | Uzak metastaz yok | |
| | M1 | Uzak metastaz mevcut | |

2.8. Tedavi

Diferansiye tiroid tümörlerinde birinci basamak tedavi cerrahidir. Cerrahi olarak tüm tümör dokusunun çıkarılması çoğu zaman ek bir tedaviye gerek kalmaksızın tam kür sağlanır. Cerrahinin kapsamına göre çeşitli yaklaşım yöntemleri bulunmaktadır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır:

- Lumpektomi: Nodül/kitlenin çevresinde çok az normal tiroid parankimini içerecek şekilde çıkarılmasıdır, ancak yaygın olarak tercih edilmez.
- Parsiyel tiroidektomi: Nodül/kitlenin geniş bir güvenlik marjı ile alınması.
- Lobektomi: Nodül ya da kitlenin bulunduğu lobun çıkarılması.
- Subtotal tiroidektomi: İlgili lobun yanı sıra isthmusun da alınması.
- Totale yakın tiroidektomi: Her iki lob ve isthmus çıkarılırken, kitlenin olmadığı lobun yaklaşık %10'unun yerinde bırakılması.
- Total tiroidektomi: Tüm tiroid dokusunun çıkarılması ⁵¹.

Total tiroidektomi, sağkalımı artırması, nüks oranını azaltması ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisine imkân sağlaması gibi çok sayıda avantaja sahiptir. Cerrahi tedavi kapsamında, palpe edilebilen ya da radyolojik olarak şüpheli metastatik lenf nodu varlığında lateral veya santral lenf nodu diseksiyonu önerilebilir.

Cerrahi sonrasında radyoaktif iyot-131 tedavisi, rezidüel tiroid dokusu, rezidüel tümör odakları ve metastatik alanların ablasyonu amacıyla uygulanır. Kemoterapi, tiroid kanserlerinde daha sınırlı bir rol oynamaktadır. ADTK ile AK'larda gündeme gelebilir ⁵¹. Radyoterapi, cerrahi uygulanmayan AK olgularında bir seçenek olarak düşünülebilir, diğer durumlarda kullanım alanı oldukça kısıtlıdır.

2.9. Histopatolojik Sınıflama

Günümüzde tiroid kanserlerinin histopatolojik sınıflaması, DSÖ'nün 2022 tarihli 5. baskısında yer alan kriterlere dayanmaktadır ¹⁷ (Tablo 2). Yeni sınıflandırma, tiroid tümörlerini köken aldığı hücreye, patolojik özelliklerine (sitopatoloji ve histopatoloji), moleküler sınıflandırmaya ve biyolojik davranışın daha net anlaşılmasını sağlayan birkaç yeni kategoriye ayırmıştır. Foliküler hücre kökenli tümörler, tiroid neoplazmlarının çoğunluğunu oluşturur. ⁵².

Tiroid foliküler hücre tümörleri; benign neoplazmlar, düşük riskli neoplazmlar ve malign tümörlerdir. Benign neoplazmlar içerisinde adenomlar yer alır. Çoğu mikro veya makrofoliküler yapıdadır ve RAS benzeri bir moleküler profile sahiptir⁵³.

Tiroidin benign neoplazmları içerisinde yer alan yaygın bir anormalliği, hiperplazi-neoplazi dizisini kapsayan multifokal iyi huylu nodüllerin varlığıdır; morfolojik kriterler, bu durumda tiroid foliküler nodüler hastalığında hiperplastik lezyonları neoplastik lezyonlardan her zaman ayırt edemez. Bu lezyonlar, multinodüler guatr olarak bilinen klinik olarak tespit edilebilir tiroid büyümesine yol açabilir, ancak bu tanılamaya uygun olmayan bezlerde de bulunabilirler çünkü bez büyümemiştir¹⁸.

Benign ve malign arasındaki boşluğu kapatmak için düşük riskli neoplazmlar kategorisi oluşturulmuştur. Bu kategori, metastaz yapma riski düşük neoplazmları içerir ve karsinom olarak sınıflandırılmamaktadır. Kategoride yer alanlar arasında NIFT-P, malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri (MPBTT) ve hiyalinize trabeküler tümör (HTT) bulunur. Tanımlama aşırı tedavi riskini azaltmayı amaçlamaktadır¹⁸.

Malign tümörler arasında foliküler hücre kaynaklı tiroid neoplazmları (PTK, invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (İEFVPTK), FK, OK, C hücresi kaynaklı medüller tiroid karsinomu (MTK), karışık medüller ve foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomları, tükürük bezi tipi tiroid karsinomları (tiroid bezinin mukoepidermoid karsinomu, tükürük bezi tipi sekretuar karsinom), tiroid içinde görülen timüs tümörleri (timik karsinom ailesi, timoma ailesi, timüs benzeri elemanlar içeren içsi epitelyal tümör), embriyonal tiroid neoplazmı (tiroblastoma) ve sitogenezi belli olmayan tiroid tümörleri (kribriform-morular tiroid karsinomu, eozinofilik sklerozan mukoepidermoid karsinom) yer alır¹⁸. Yeni sınıflandırma, 1,0 cm'yi aşan morfolojik özellikteki benzerlerine benzer PMK'ların ayrıntılı alt tiplemesini gerektirir ve bunların bir PTK alt tipi olarak tanımlanmamasını önerir. OK ise PTK'nın karakteristik nükleer özelliklerini ve yüksek dereceli özellikleri

içermeyen onkositik foliküler hücre kökenli neoplazmı (> %75 onkositik hücrelerden oluşur) olarak ayrı bir antite olarak sınıflandırılmıştır ⁵². Bu tez kapsamında ele alınan foliküler tümör alt tipleri, ilgili alt başlıklar altında ayrıntılı şekilde incelenecektir.

Foliküler hücre kaynaklı DTK'ları morfolojik dediferansiyasyon olmaksızın yüksek dereceli özellikler (örneğin, tümör nekrozu ve/veya 2mm²'de ≥5 mitoz) gösterebilir. Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı maligniteler hem geleneksel az diferansiye karsinomu hem de yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomlarını içerir, çünkü her ikisi de anaplastik histoloji olmaksızın artmış mitotik aktivite ve tümör nekrozu ile karakterizedir ve klinik olarak benzer şekilde davranır ^{18,52}. Uzak metastazlarla ilişkili bir diğer bulgu yaygın intratümöral fibrozistir ⁵⁴.

ADTK, hem yüksek dereceli hem de histolojik olarak az diferansiye, histolojik olarak agresif tiroid karsinomlarının paradigmasını temsil eder. Tanısı Torino konsensus kriterlerine dayanır ⁵⁵. Bu kriterler şunlardır:

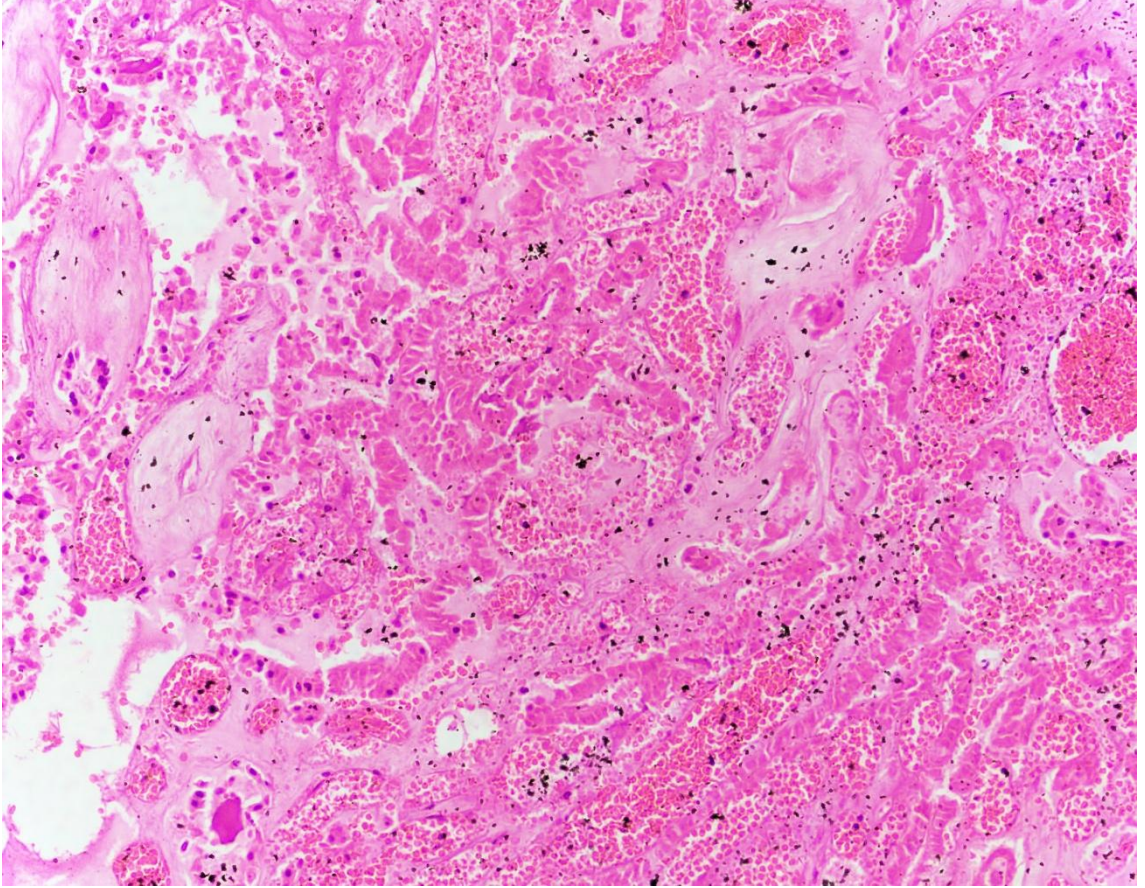
- (i) İnvaziv özelliklerine dayanarak kötü huylu olarak teşhis edilen bir tümörde solid/trabeküler/insüler büyüme deseninin varlığı;
- (ii) PTK klasik nükleer özelliklerinin yokluğu;
- (iii) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - a. Kıvrımlı nükleuslar,
 - b. 2 mm²'de ≥ 3 mitoz
 - c. Tümör nekrozu

| Tablo 2. Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomları için tanı kriterleri ¹⁸ | | |
|---|--|---|
| KRİTERLER | AZ DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU (ADTK) | DİFERANSİYE YÜKSEK DERECELİ TİROİD KARSİNOMU (YDDTK) |
| Mimari Yapılanma | Solid, trabelüler | Papiller, foliküler, solid |
| PTK nükleer özellikleri | Yok | Var |
| Nekroz, Mitoz, Kıvrımlı Nükleuslar | Aşağıdaki 3 özelliğin en az 1'i: <ul style="list-style-type: none"> • Nekroz • Mitoz $\geq 3/2\text{mm}^2$ • Kıvrımlı nükleuslar | Aşağıdaki 2 özelliğin en az 1'i: <ul style="list-style-type: none"> • Nekroz • Mitoz $\geq 5/2\text{mm}^2$ |
| Anaplastik morfoloji | Yok | Yok |

Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır.

YDDTK histolojik olarak diferansiyedir ancak hepsinde artmış mitoz ve/veya tümör nekrozu vardır. Mitoz sayısı, en mitotik olarak aktif alanların (hot spot) değerlendirilmesinden sonra tanım gereği 2 mm^2 başına ≥ 5 mitoz olmalıdır. Tümör nekrozu, karyorektik nükleer artıklar veya ölü tümör hücrelerinin hayalet konturları ile tanımlanır ve ince iğne aspirasyonu veya onkositik tümörlerde olduğu gibi regresif değişikliklerden kaynaklanan enfarktüs tipi nekrozdaki ayırt edilmelidir ⁵⁶. YDDTK, baskın histolojik tiplerine göre alt sınıflandırılmalıdır. Çoğu, genellikle uzun hücreli, hobnail veya kolumnar hücreli gibi agresif alt tiplere ait olan yüksek dereceli PTK'larıdır, ancak aynı zamanda klasik alt tip veya FVPTK da olabilir ¹⁸.

Rutin Ki-67 immünohistokimyasının rolü, diferansiye tiroid karsinomlarında (DTK) daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır; ancak mevcut kanıtlar, %5'i aşan Ki-67 proliferasyon indeksinin foliküler tiroid karsinomu için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir ⁵⁶.



Şekil 3: Uzun hücreli alt tipte nekroz içeren alanlar

| Tablo 3. DSÖ-2022 Tiroid Tümörleri Sınıflaması¹⁸ | |
|--|---|
| GELİŞİMSEL ANOMALİLER | 1. Tiroglossal Duktus Kisti |
| | 2. Diğer Konjenital Tiroid Anormallikleri |
| BENİGN NEOPLAZİLER | 1. Tiroidin Foliküler Nodüler Hastalığı (FNH) |
| | 2. Foliküler Adenom |
| | 3. Papiller Özellikler Gösteren Foliküler Tiroid Adenomu |
| | 4. Tiroidin Onkositik Adenomu |
| DÜŞÜK RİSKLİ NEOPLAZİLER | 1. NIFT-P |
| | 2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörü |
| | 3. Hiyalinize Trabeküler Tümör |
| MALİGN NEOPLAZİLER | 1. Foliküler Tiroid Karsinomu |
| | 1.1. Minimal İnvaziv Foliküler Tiroid Karsinomu |
| | 1.2. Enkapsüle Anjiyoinvaziv Foliküler Tiroid Karsinomu |
| | 1.3. Yaygın İnvaziv Foliküler Tiroid Karsinomu |
| | 2. Papiller Karsinom, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Variant |
| | 2.1. Minimal İnvaziv, Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu |
| | 2.2. Enkapsüle Anjiyoinvaziv Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu |
| | 2.3. Yaygın İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Tiroid Papiller Karsinomu |
| | 3. Papiller Tiroid Karsinomu |
| | 4. Onkositik Karsinom |
| | 4.1. Minimal İnvaziv Onkositik Tiroid Karsinomu |
| | 4.2. Enkapsüle Anjiyoinvaziv Onkositik Tiroid Karsinomu |
| | 4.3. Yaygın İnvaziv Onkositik Tiroid Karsinomu |
| | 5. Foliküler Yüksek Dereceli Karsinomlar |
| | 5.1. Diferansiye Yüksek Dereceli Tiroid Karsinomu |
| | 5.2. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu |
| | 6. Anaplastik Karsinom |
| C HÜCRE KAYNAKLI NEOPLAZİLER | Medüller Tiroid Karsinomu |
| KARIŞIK MEDÜLLER VE FOLİKÜLER HÜCRE KAYNAKLI NEOPLAZİLER | |
| TİROİD BEZİNİN TÜKÜRÜK BEZİ TİPİ NEOPLAZİLERİ | 1. Mukoepidermoid Karsinom |
| | 2. Tükürük Bezi Tipi Sekretuar Karsinom |
| HİSTOGENEZİ BELİRSİZ TİROİD NEOPLAZİLERİ | 1. Eozinofilik Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom |
| | 2. Kribriiform Morular Tiroid Karsinomu |
| TİROİD BEZİNDEKİ TİMİK NEOPLAZİLER | 1. Timomalar |
| | 2. Timus Benzeri Elementleri Olan İgşi Epitelial Tümör |
| | 3. Timik Karsinomlar |
| EMBRİYONEL TİROİD NEOPLAZİLERİ | Tiroblastoma |

Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır.

2.9.1. Benign Tümörler

2.9.1. 1.Foliküler Nodüler Hastalık

Tiroid foliküler nodüler hastalığı (FNH), tiroid foliküler hücrelerinin multifokal, non-inflamatuar benign bir proliferasyonu olup, değişken mimarilere sahip çok sayıda klonal ve non-klonal nodül oluşumuyla karakterizedir. Multinodüler guatr (MNG) ise FNH'ın yol açtığı, tiroid bezinin birden fazla nodülle büyümesini ifade eden klinik bir terimdir ⁵⁷.

Makroskopik olarak bez büyüklüğü değişkendir ve kesit yüzeyinde kistik değişiklik, fibrozis, kalsifikasyon ve kanama içeren farklı boyutlarda nodüller izlenir. Histopatolojik olarak, papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerini göstermeyen ancak papiller yapılar da içerebilen büyük ve küçük foliküllerin bir karışımı tipiktir; dejeneratif ve reparatif değişiklikler de sıkça görülür. FNH için temel tanı kriteri, invaziv büyüme ve papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerinin olmadığı foliküler hücre proliferasyonlarıdır. Benign foliküler nodüller metastaz yapmaz ve tam olarak çıkarıldıklarında nüks etmezler, ancak subtotal tiroidektomi sonrası %30'a varan nüks oranları bildirilmiştir¹⁸.

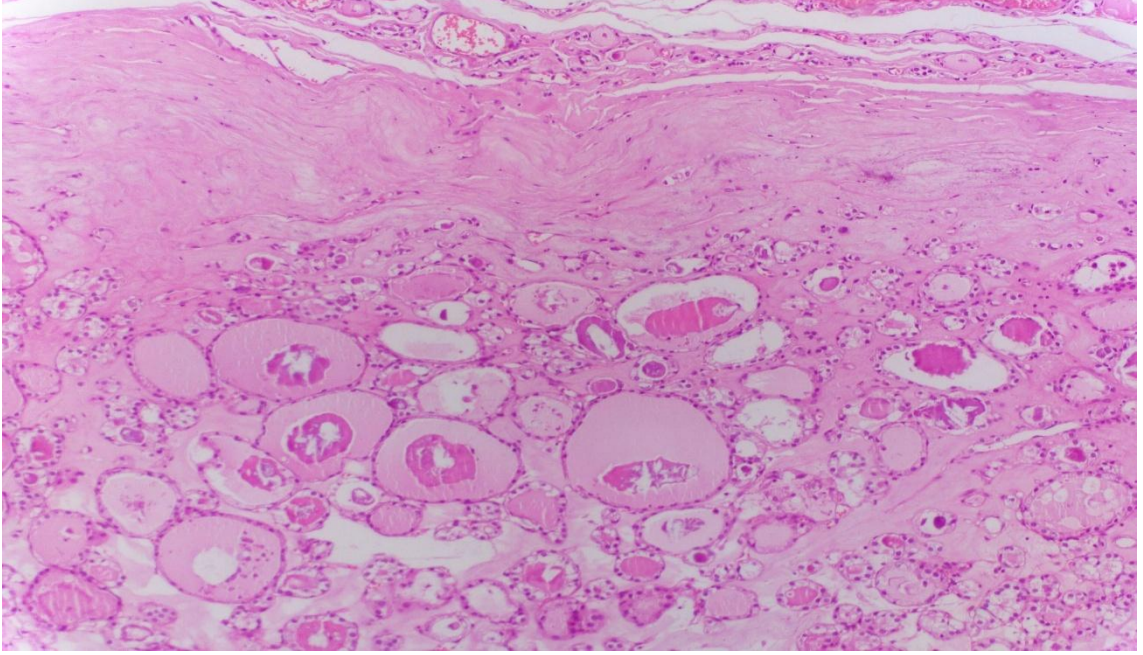
2.9.1. 2.Foliküler Adenom

FA, tiroid follikül hücrelerinden köken alan, kapsüllü, benign ve non-invaziv bir tümör olup, PTK nükleer özelliklerinden yoksundur ^{17,58}.

Hiperplastik nodüllerle karışması nedeniyle folliküler adenomun gerçek insidansını saptamak zordur. Poliklonal hiperplastik nodüller ile monoklonal folliküler adenomların ayırımında objektif bir ölçüt bulunmamakla birlikte, histopatolojik olarak adenomların kapsüllü olması ayırt edici bir bulgu olabilir ¹⁷. FA çoğunlukla asemptomatik olup, palpasyon ya da radyolojik incelemeler sırasında tesadüfi olarak tespit edilir. Tiroid fonksiyon testleri genellikle normal aralıktadır. USG'de iyi sınırlı, solid, hipoeoik ya da izoeoik görünümde izlenebilir. FK da benzer sonografik özellikler göstermesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin ayırıcı tanıda yetersiz kalması sebebiyle nihai tanı için histopatolojik inceleme gereklidir ^{59,60}.

Histopatolojik olarak, PTK nükleer özelliklerini barındırmayan ve kapsül veya vasküler invazyon göstermeyen folliküler yapıdaki tümörler FA olarak tanımlanır. Ancak kapsül ve vasküler invazyon kriterlerinin subjektif nitelik taşıması, gözlemciler arası farkları artırarak tanıda zorluk yaratabilir ⁶¹.

FA'lar normofoliküler, makrofolliküler, mikrofolliküler, solid veya trabeküler gibi farklı büyüme paternleri sergileyebilir (Şekil 4). Lezyonu oluşturan hücreler genellikle kübik veya poligonal formdadır. Nükleusları genellikle bazal yerleşimli, düzgün konturlu ve uniform kromatin dağılımlıdır. Mitotik aktivite nadirdir. Stromal alan sınırlı olup, ödematöz veya hiyalinize bir görünüme sahip olabilir. Hemoraji, fibrozis ve kistik dejenerasyon gibi değişiklikler de FA'larda zaman zaman gözlemlenebilir ¹⁷.



Şekil 4. Küçük, uniform nükleuslu hücrelerden oluşan folliküler adenom ve kapsül yapısı

Yeni DSÖ sınıflamasında FA için sekiz farklı varyant tanımlanmaktadır. Bu varyantlar; hiperfonksiyone, papiller hiperplazili, lipoadenom, bizar nükleuslu, taşlı yüzük hücreli, berrak hücreli, iğsi hücreli ve siyah adenom şeklinde sıralanmaktadır.

FA'ların immünohistokimyasal profili incelendiğinde, neoplastik olmayan tiroid follikül hücreleri gibi TG, PAX8 ve TTF-1 ekspresyonu gösterdikleri, ancak

parafoliküler hücrelerde gözlenen CEA ekspresyonunu taşımadıkları görülür ¹⁷. Ki-67 proliferasyon indeksi çoğunlukla %5'in altında tespit edilir. Galektin-3 ve HMBE1 ile immün reaksiyon nadiren izlenir. Ayrıca, tiroid çevresinde yer alan paratiroid dokuları morfolojik olarak FA'yı taklit edebileceğinden, ayırıcı tanıda TTF-1, TG ve parathormon immünohistokimyasal boyamaları yol gösterici olmaktadır.

Hipertiroidizm bulgularıyla seyreden FA tipleri, hiperfonksiyone adenom veya otonom adenom adını alır. Bu lezyonlar sintigrafide "sıcak" (hiperaktif) nodül olarak saptanır. Histopatolojik açıdan klasik FA'lardan farkları, kolumnar hücre dizilimleri ve belirgin papiller uzantılar içermeleridir. Ayrıca kolloid içeriğinde "güve yeniği" benzeri bir görünüm oluşabilmektedir ¹⁷.

2.9.2.Düşük Riskli Neoplazmlar

2.9.2.1.Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Foliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP)

NIFTP, PTK'ya benzeyen foliküler büyüme paterni ve çekirdekleri olan, son derece düşük malignite potansiyeline sahip, noninvaziv, kapsüllü/iyi sınırlı bir foliküler hücre kökenli tümördür ¹⁸.

RAS benzeri moleküler değişiklikler NIFTP gelişimine neden olur. NIFTP, genellikle enine kesitte beyaz/ten rengi ile kahverengi görünen, iyi sınırlı, kapsüllü solid bir nodüldür ⁶².

NIFTP olarak nitelendirilebilmek için, bir tümörün tamamen kapsüllü olması veya çevresindeki neoplastik olmayan parankimden tamamen ayrılmış olması gerekir. NIFTP tanımı gereği invaziv olmadığından, infiltrasyonu, kapsüler invazyonu ve vasküler invazyonu dışlamak için lezyonun tüm çevresi mikroskopik incelemeye tabi tutulmalıdır. Üçüncü bir gereklilik nükleer atipinin varlığıdır. Nükleer atipi genellikle çok belirgin değildir ve bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Üç nükleer özellikten oluşan Nikiforov puanlama sistemi bu atipi değerlendirmesine yardımcı olabilir. Bu kategorilerden birincisi boyut ve şekil (nükleer genişleme/uzama/üst üste binme/kalabalıklaşma) özelliklerine, ikincisi nükleer membran düzensizliklerine (oluklar ve psödoinklüzyonlar) ve üçüncüsü kromatin (kromatin marjinasyonu ve nükleer şeffaflanma) özelliklerine dayanır

^{63,64}. Her kategori için 0 veya 1 puan verilir (kategori mevcut değilse veya hafif düzeyde ise 0 puan, belirgin düzeyde mevcutsa 1 puan) ve toplam 0-3 arasında bir skor elde edilir. NIFTP için en az iki kategorinin pozitif olması gerekmektedir, yani nükleer skorun 2 veya 3 olması zorunludur. Bu standardize edilmiş skora metodolojisi, PTK benzeri nükleer özelliklerin tanısal olacak kadar iyi gelişip gelişmediğini belirlemek için tasarlanmıştır ⁶⁵.

NIFTP, invaziv FVPTK'den invazyonun olmaması, foliküler baskın foliküler tip PTK'dan papillanın çok az düzeyde görülmesi (< %1 papilla) ve diğer PTK'lardan bu alt tiplerin sitolojik mimari özelliklerinin yokluğu (örn. uzun hücreler) ile ayrılır ¹⁸. NIFTP'den ≥ 3 mitoz/2 mm² mitoz sayısı nedeniyle ayrılan, PTK nükleer özelliklerine sahip nadir non-invaziv foliküler paternli tümörler, baskın foliküler büyüme örüntüsüne sahip mitotik olarak aktif enkapsüle PTK olarak raporlanmalı, eğer mitoz ≥ 5 mitoz/2 mm² ise veya tümör nekrozu varsa, yüksek dereceli özelliklere sahip non-invaziv enkapsüle FVPTK olarak raporlanmalıdır ⁶⁶.

2.9.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Tiroid Tümörü

Malignite potansiyeli belirsiz tiroid tümörleri (MPBTT), kapsüllü veya kapsülsüz ancak iyi sınırlı, foliküler yapıya sahip, iyi diferansiyel tiroid tümörleridir ve geniş örnekleme, detaylı inceleme sonrasında bile invazyon şüphelidir ¹⁸.

Genel özellikleri enkapsüle iyi diferansiyel foliküler paternli neoplazilerin özellikleriyle aynıdır. Nodül büyük olduğunda, çevre dokularla olan ilişki özellikle dikkatli bir şekilde incelenmelidir ¹⁸. MPBTT'lerinin iki histolojik alt tipi vardır. Malignite potansiyeli belirsiz, iyi diferansiyel tümör (MPBİDT) PTK nükleer özelliklerini kısmen veya tamamen gösteren (nükleer skor: 2-3 ⁶³) ancak kapsül ve damar invazyonu şüpheli tümörlerdir. Malignite potansiyeli belirsiz, foliküler tümör (MPB-FT) ise foliküler hücrelerden oluşan, şüpheli kapsül ve damar invazyonu gösteren ancak PTK nükleer özelliklerini taşımayan (nükleer skor: 0-1 ⁶³) tümörlerdir. Ayrıca, eğer invazyon tamamen dışlanmışsa, artık NIFTP terimi kullanılmalıdır. Onkositik, berrak, glomeruloid mimari gibi belirgin özellikler gösterebilir. Tiroid tümörünün eksik rezeksiyonu ve suboptimal örnekleme nedeniyle invazyonun çözülmediği durumlarda "MPBTT" terimi kullanılmamalıdır ¹⁸.

2.9.2.3. Hiyalinize Trabeküler Tümör

Hiyalinize trabeküler tümör (HTT), hiyalinize sitoplazmalı, intratrabeküler hiyalin materyalle karışık, uzun/poligonal hücrelerin oluşturduğu büyük trabeküllerden oluşan, belirgin oluklar, vakuoller ve membran düzensizlikleri ile karakterli nükleer özelliklere sahip foliküler hücre kökenli bir neoplazmdır¹⁸.

HTT'nin morfolojik özellikleri mimari ve sitolojik özellikleri içerir. Lezyon genellikle iyi sınırlı veya kapsüllüdür. Tümör hücreleri geniş trabeküller veya stromal demetlerle sınırlı küçük yuvalar halinde düzenlenmiştir. Trabeküller içinde değişken miktarda eozinofilik hiyalin amorf materyal (amiloide benzeyen ancak kongo kırmızısı negatif) bulunur ve tümör hücrelerini sarar. Bu materyal diastaz dirençli, PAS pozitif bazal membran materyalinden oluşmuştur. İntertrabeküler stroma miktarı değişkendir. Tümör hücreleri büyük veya orta büyüklükte ve poligonal veya uzun şekilli ve trabeküllere dik yerleşimlidir. Sitoplazma, ince taneli tortular içeren hiyalen materyal ve lizozomal kökenli fokal perinükleer sarımsı sitoplazmik cisimciklerle değişken miktarda eozinofiliktir (bazen berraktır). Bu cisimcikler HTT dışındaki tiroid lezyonlarında da bulunabilir ancak çok daha düşük bir sıklıkta izlenir. Çekirdekler büyük, uzun ve kıvrımlıdır, belirgin oluklar, vakuoller ve membran düzensizlikleri vardır ancak genellikle PTK'da olduğu kadar berrak değildirler. Mitoz nadirdir. İntertrabeküler ve stromal kalsifikasyonlar siktir. Kapsüler, vasküler veya tiroid parankim invazyonu gösteren HTT özelliklerine sahip nadir tümörler tanımlanmıştır ve bunlar nüks/metastaz riski göstermektedir⁶⁷.

2.9.3.Malign Neoplazmlar

2.9.3.1. Tiroidin Papiller Karsinomu, İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant

İnvaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid karsinomu (İEFVPTK), kapsüllü, foliküler mimariye, PTK nükleer özelliklerine ve invaziv büyümeye sahip, malign, iyi diferansiye foliküler hücre kökenli bir neoplazmdır¹⁸.

İEFVPTK çoğunlukla yetişkinlerde görülür, tanı anındaki medyan yaş 40-50'dir ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1/3'tür. Hastaların çoğu ağrısız tiroid kitlesi ile başvurur. Başlangıçta bölgesel lenf nodu tutulumu, genellikle klasik PTK veya PTK'nın infiltratif foliküler varyantında gözlenen bir bulgudur, İEFVPTK'da

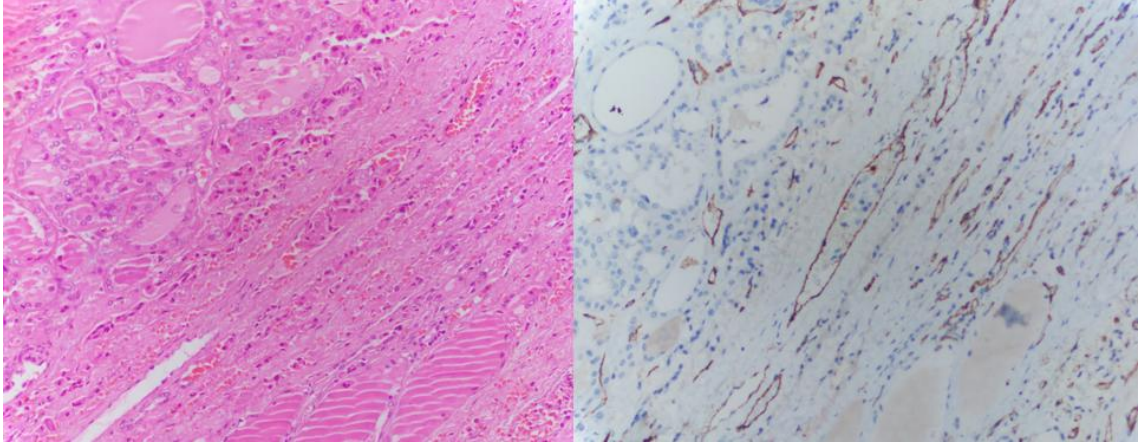
görülmez⁶⁸. Ancak hastaların yaklaşık %5'inde tanı anında UM mevcuttur. IEFVPTK'nin USG özellikleri, papiller benzeri nükleer özelliklere sahip NIFTP ile örtüşmektedir: her iki tümör de tipik olarak tek, yuvarlak ve ovaldir, heterojen ekojenitesi ve kalsifikasyonu yoktur^{69,70}.

Alt türleri PTK minimal invaziv enkapsüle foliküler varyant (sadece kapsüler invazyon); PTK enkapsüle anjiyoinvaziv foliküler varyant ve PTK enkapsüle yaygın invaziv foliküler varyanttır. IEFVPTK tanısı kapsüler ve/veya vasküler invazyon gerektirir¹⁸.

IEFVPTK vakalarının büyük çoğunluğu sporadik olmasına rağmen, FVPTK'nin PTEN hamartom tümör sendromu, DICER1 sendromu ve Carney kompleksi dahil olmak üzere tümör sendromlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁸.

Minimal invaziv EFVPTK (MIEFVPTK) tanısı koymak için çoğu yazar, tümörün kapsülü tam kat geçmesini gerektirdiği görüşündedir. Kapsül içine invazyonun olduğu ancak kapsülü geçmeyen odaklar için, daha derin seviyelerde tam kapsül geçişini değerlendirmek üzere seri/daha derin kesitler gerekmektedir. Bazı vakalarda, tümör kapsülün dışında kesintili olarak bulunur. Bu odakların invazyon kanıtı olarak kabul edilebilmesi için, ana kitlede görülenle aynı sitomorfolojiye sahip olmaları gerekir¹⁸.

Çoğu yazar, vasküler invazyonu, tümör kapsülü içindeki veya ötesindeki damarların invazyonu, damar duvarına bağlı intravasküler tümör veya fibrin ile karışmış veya endotel ile kaplı olarak tanımlamaktadır¹⁸. Vasküler invazyonun değerlendirilmesine yardımcı olmak için vasküler endotel hücrelerini vurgulamak amacıyla immünohistokimyasal olarak ERG veya CD31'den faydalanılabilir^{71,72}.



Şekil 5: Vasküler invazyonda fibrin ile karışık halde görülen tümör hücreleri ve CD31 ile immünohistokimya boyası ile vurgulanan vasküler endotel

IEFVPTK ve FK, foliküler yapıya ve invaziv büyümeye sahip kapsüllü tümörlerdir; bu nedenle, bu iki tümörün ayırt edilmesi, IEFVPTK'de PTK'nin nükleer özelliklerinin varlığına dayanır. Komşu neoplastik olmayan foliküler hücrelere kıyasla, FVPTK'nin çekirdekleri büyümüş, uzamış, sıkışık ve üst üste binmiştir. Ek olarak, IEFVPTK'de nükleer kontur düzensizlikleri ve uzunlamasına oluklar; kromatin nükleer membrana doğru kenarlaşmasıyla değişen derecelerde nükleer şeffaflama ve küçük, periferik olarak yer alan nükleoller vardır¹⁸.

| | | Kapsüler/ Vasküler invazyon | | |
|-------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------|
| | | Var | Kuşkulu | Yok |
| PTK nükleer özellikleri | Var | IEFVPTK | MPBİDT | NIFTP |
| | Kuşkulu | İyi Diferansiye Karsinom- NOS | MPBİDT | NIFTP |
| | Yok | FK | MPB-FT | FA |

Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır.

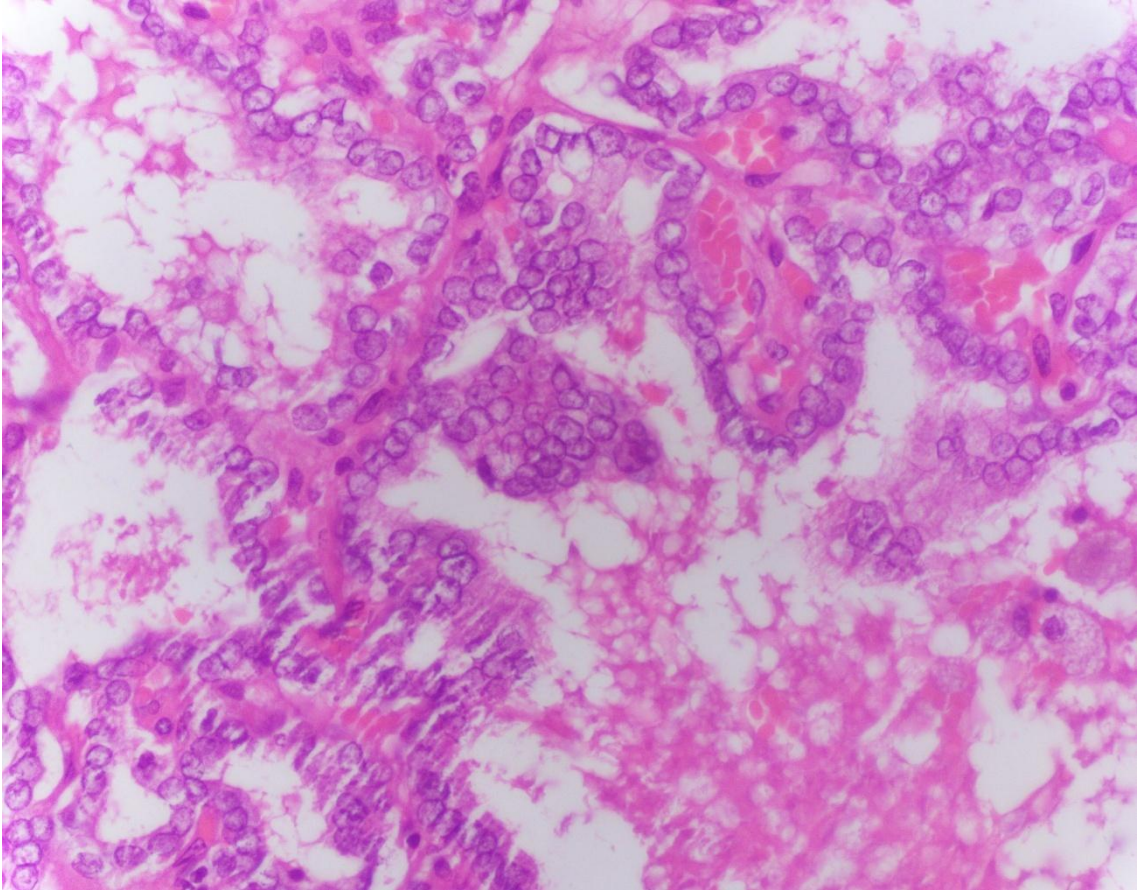
2.9.3.2. Papiller Tiroid Karsinomu

PTK, tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan, papiller morfolojik yapıya sahip, özgün nükleer özellikler taşıyabilen, invazyon yeteneğine sahip bir malign epitelyal neoplazmdir¹⁷.

PTK insidansı dünya genelinde yükselme eğilimindedir. Bu artışın mortalite oranlarına yansımadağı görülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlanır²³. Klinik olarak çoğunlukla asemptomatik seyretmekle birlikte,

ses kısıklığı, boyunda kitle ve lenf nodu büyümesi gibi belirtiler oluşabilir. USG'de izoekoik veya hipoekoik yapıda izlenen PTK odaklarında, düzensiz sınırlar, anormal damarlanma ve kalsifikasyonlar görülebilir. Bu özelliklerin varlığı, ince iğne aspirasyon biyopsisinde elde edilen sitolojik ve yapısal bulgularla birlikte PTK tanısını destekleyebilmekte; ancak sıklıkla kesin tanı ve tedavi planlaması için histopatolojik inceleme gerekli olmaktadır ⁷³.

Histopatolojik değerlendirmede, klasik PTK tanısı koymak için iki temel kriter aranır; bunlar papiller yapı varlığı ve karakteristik nükleer özelliklerdir. Papiller yapılar, ortalarında fibrovasküler bir stromal çekirdek bulunan neoplastik epitelyum uzantılarıdır ⁷³. PTK'ya özgü nükleer özellikler ise üç ana kategori altında toplanır: 1) Nükleer boyut ve şekil anormallikleri, 2) Nükleer membran düzensizlikleri, 3) Kromatin dağılımındaki değişiklikler (Şekil 6) (Tablo 5).



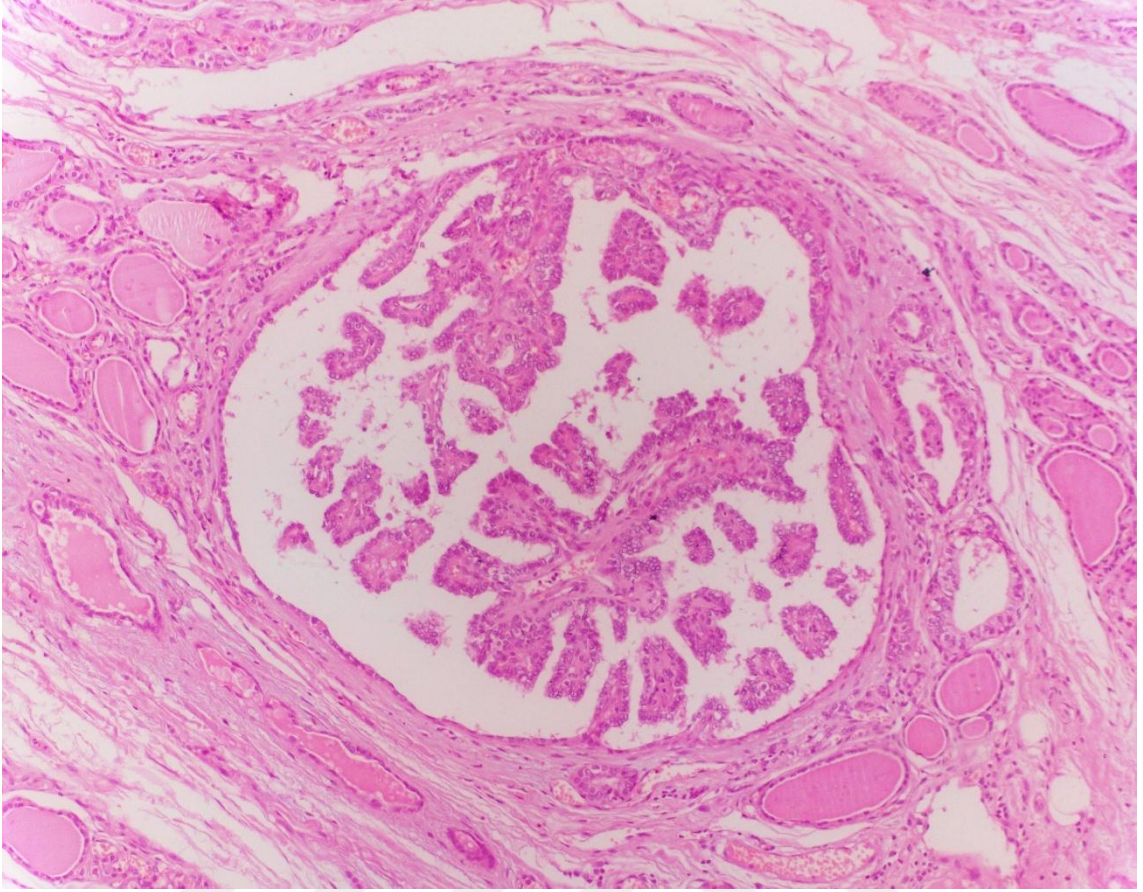
Şekil 6. Klasik alt tip PTK'da nükleer üst üste binme, oluk ve şeffaflanma ile karakterli PTK nükleusları

PTK'da gözlenen sitoplazma genellikle eozinofilik karakterdedir. Hücrelerde mitoz oldukça seyrek izlenir. Yuvarlak biçimli, lameller biçimde

konsantre kalsifikasyon gösteren psammom cisimcikleri bu tümörlerde karşımıza çıkabilir. Kolloid, normal tiroid dokusuna kıyasla daha koyu ve yoğun bir görünüm sunmaktadır⁵¹. Ayrıca skuamöz metaplazi, fibrozis, çok çekirdekli dev hücreler ve kistik değişim gibi farklı histolojik özellikler de PTK'da saptanabilir¹⁷.

PMK, boyutu 1 cm veya daha küçük olan papiller karsinomları ifade eder. Otopsi serilerinde görülme oranı %5,6-35,6 olarak bildirilmektedir (Şekil 7). Makroskopik incelemede gözden kaçabilen bu lezyonlar, klasik PTK nükleer özelliklerini sergiler. Bazen düzensiz, bazen de düzgün sınırlı ve kapsüllü bir görünüm sunabilir. Genellikle iyi bir prognoz ve yüksek sağkalım oranlarına sahip olup, lenf nodu metastazı ve UM nadiren saptanır^{17,18}. Ancak BRAF mutasyonu taşıyan olgularda daha agresif bir seyir izleyebilmektedir. BRAFV600E mutasyonunun birçok tümör destekleyici genin aktivasyonunu, tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonunu ve tiroid düzenleme genlerinin anormal susturulmasını uyararak PTK'nin Radyoaktif İyot(RAI) tedavisine duyarlılığını bozabileceği yaygın olarak gösterilmiştir. BRAFV600E mutasyonu tümör multifokalitesi (MF), ETY, lenf nodu metastazları ve ileri evre PMK ile ilişkilendirilmiştir⁷⁴.

2022 DSÖ sınıflandırması, PMK'yı PTK'nın ayrı bir alt tipi olarak tanımamaktadır¹⁸. Bu değişikliğin temel nedeni, PMK'ların biyolojik olarak heterojen bir grup olduğunun ve "mikrokarsinom" teriminin yalnızca bir boyut tanımı olup, tek tip bir davranış biçimini yansıtmadığının anlaşılmasıdır. Önceki sınıflandırmalar PMK'yı ayrı bir alt tip olarak listelemekteydi. Bu, önemli bir kavramsal kaymadır ve küçük bir tümörün bile agresif bir alt tip olabileceğini veya başka yüksek riskli özellikler taşıyabileceğini kabul eder. Bu direktif, histolojik alt tipin davranış tahmini için, boyuttan daha önemli olması nedeniyle daha kesin prognostik bilgi sağlamayı amaçlamaktadır⁵².



Şekil 7: 2 mm çapında Klasik Alt Tip PMK

| Tablo 5. PTK'da izlenen nükleus özellikleri ¹⁸ | | |
|--|---------------------------------|--|
| Boyut ve şekil değişiklikleri | Nükleer Membran Düzensizlikleri | Kromatin Özellikleri |
| Nükleer irileşme | Nükleer Kontür Düzensizliği | Nükleer şeffaflanma(buzlu cam görünümü) |
| Nükleer Elongasyon | Nükleer oluk | |
| Nükleer üst üste binme | Psödoinklüzyon | |
| | Nükleer membranda kalınlaşma | |

Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır.

PTK hücreleri, neoplastik olmayan folliküler epitel hücrelerine benzer şekilde TG, PAX8, TTF-1 ve çeşitli sitokeratinleri (sitokeratin 7, pansitokeratin, CAM5.2, AE1/AE3) eksprese eder. Buna karşılık sitokeratin 20, kalsitonin ve nöroendokrin belirteçler PTK hücrelerinde tipik olarak ekspresyon göstermez. Sitokeratin 19 ile sitoplazmik, HBME1 ile membranöz ve apikal, Galektin-3 ile ise nükleer boyanma saptanabilir. Bu üç belirteç, PTK'nın benign lezyonlardan ayırımında yol gösterici olabilse de tümüyle PTK'ya özgü oldukları söylenemez⁷⁵. CK-19 ve Galektin-3 ile karşılaştırıldığında, HBME-1 daha özgün ekspresyon

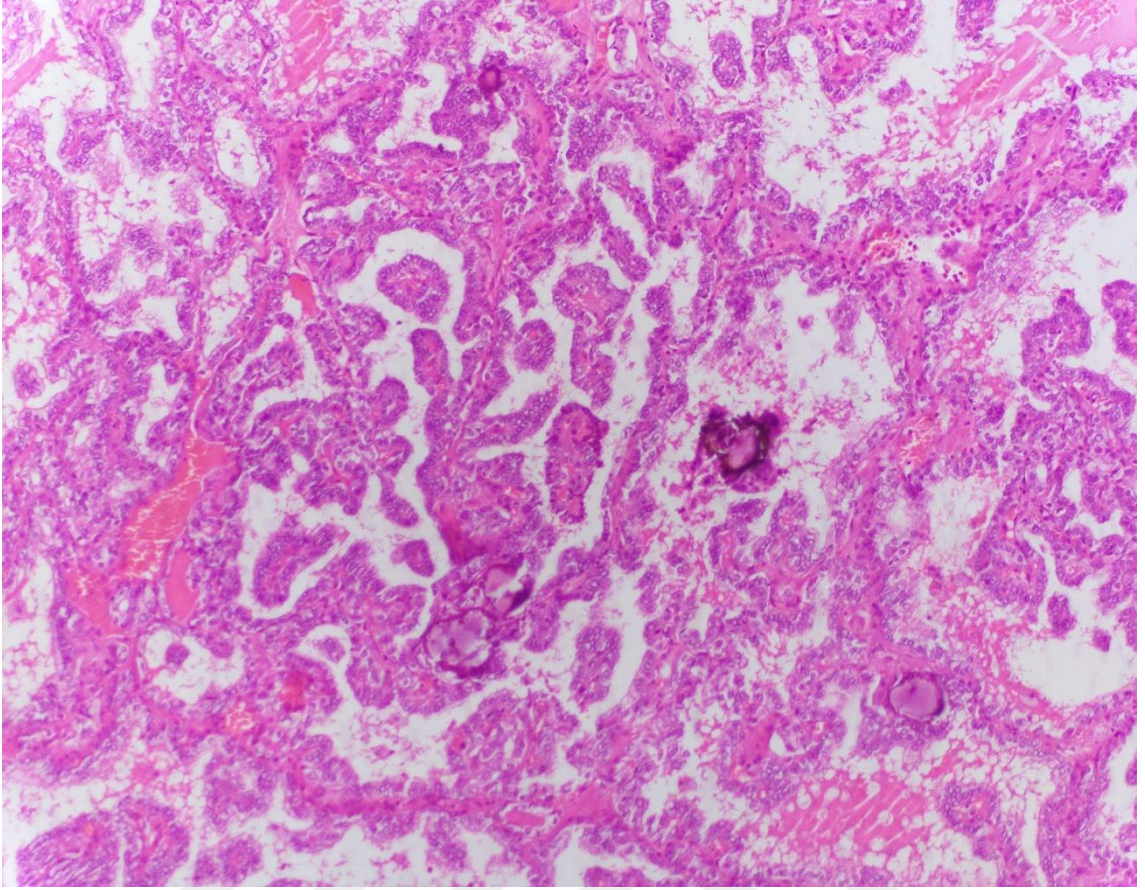
gösterir ve PTK tanısı için tek başına kullanılabilir. CK-19 ve Galectin-3, PTK tanısı için ikinci basamak immünohistokimyasal boyalar olarak kullanılabilir ⁷⁶.

| | |
|----|--|
| 1 | Papiller karsinom, klasik alt tip |
| 2 | Papiller karsinom, enkapsüle klasik alt tip |
| 3 | Papiller karsinom, onkositik alt tip |
| 4 | Papiller karsinom, infiltratif foliküler varyant |
| 5 | Papiller karsinom, uzun hücreli alt tip |
| 6 | Papiller karsinom, hobnail alt tip |
| 7 | Papiller karsinom, kolumnar hücreli alt tip |
| 8 | Papiller karsinom, berrak hücreli alt tip |
| 9 | Papiller karsinom, berrak hücreli alt tip |
| 10 | Papiller karsinom, solid-trabeküler alt tip |
| 11 | Papiller karsinom, diffüz sklerozan alt tip |
| 12 | Papiller karsinom, diffüz sklerozan alt tip |
| 13 | Papiller karsinom, Warthin-benzeri alt tip |

Not: Veriler DSÖ Tümör Sınıflaması, Endokrin ve Nöroendokrin Tümörler, 5. baskı'dan uyarlanmıştır.

2.9.3.2.1.Papiller Karsinom Klasik Alt Tip

Klasik PTK'nin ayırt edici özellikleri papillalar ve nükleer özelliklerdir. Neoplastik papillalar, kalabalık oval nükleuslara sahip bir veya ara sıra birkaç tümör hücresi katmanıyla kaplı, fibrovasküler kordan oluşan merkezi ince bir çekirdek içerir. Papillalar uzun, düz veya dallanmış olabilir; paralel şekilde düzenlenmiş, kısa ve bodur; veya küçük büyütmeye tümöre kompakt bir görünüm kazandıran sıkı bir şekilde paketlenmiş olabilir. Papiller korlar genellikle gevşek bağ dokusundan ve değişen boyutlarda ince duvarlı damarlardan oluşur. Sadece papiller oluşumlar gösteren PTK vakalarıyla karşılaşmak nadirdir. Çoğu PTK, papillaları kaplayanlara benzer nükleer özelliklere sahip kalın kolloid içeren serpiştirilmiş neoplastik foliküller içerir ¹⁸.

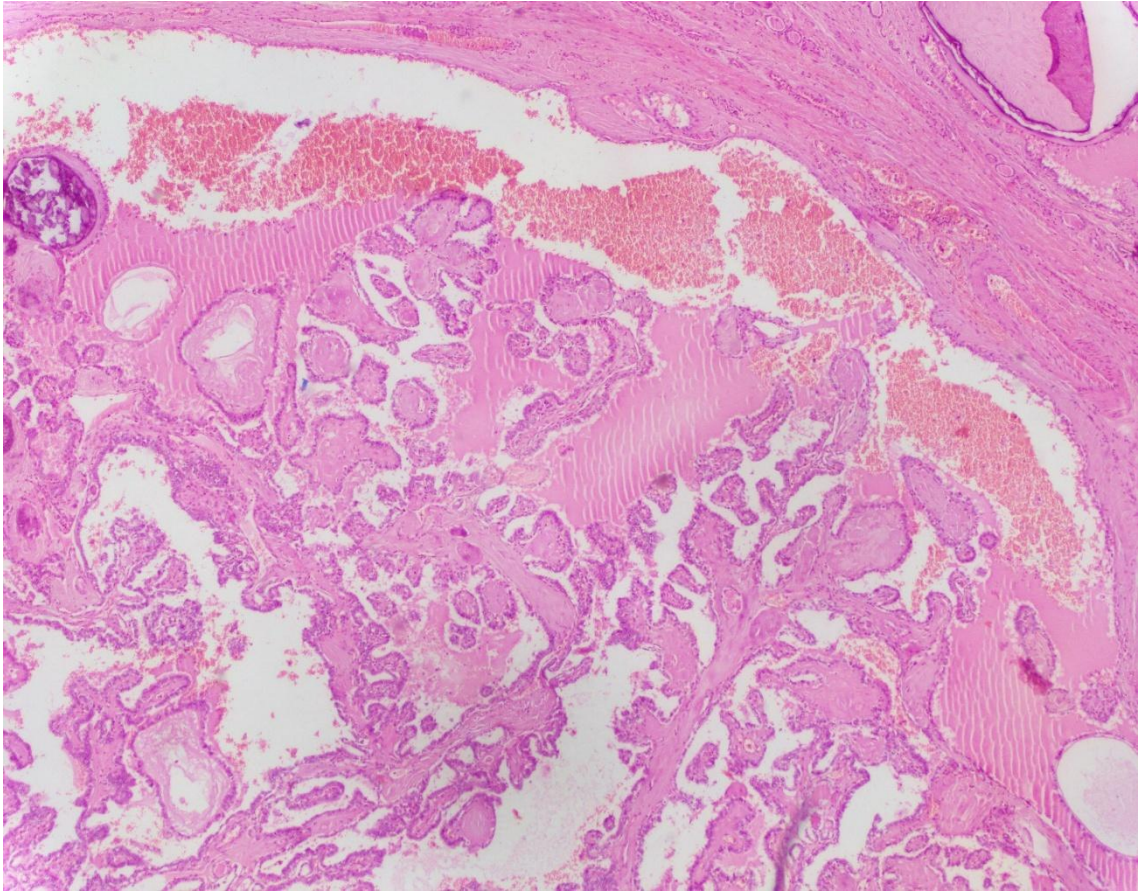


Şekil 8: Klasik Alt Tip PTK'da papiller yapılar arasında izlenen psammom cisimcikleri

Foliküler varyanttan ayrımında, papiller yapıların tümörlerinin içindeki oranından ziyade tek bir gerçek papilla varlığı, klasik alt tip PTK tanısı için yeterlidir. Psödopapiller yapıların gerçek papiller yapılardan ayrımı önemlidir. Gerçek papiller yapılarda, stroma fibrovasküler iken yalancı papiller yapılarda stroma çoğunlukla ödemlidir. Klasik alt tipte, papillaların çevresinde fibrovasküler stroma bulunur ve hemen her olguda lezyonun ortasında veya invazyon gözlenen bölgelerde stromal fibrozis izlenir. İyi huylu papiller lezyonlarda papillalar daha düzenli ve sınırlı iken klasik alt tip PTK'da gelişmiş, güzel, kompleks, dallanan bir yapılanma göstermektedir. Ayrıca, klasik alt tipte psammom cisimcikleri, diğer alt tiplere göre daha sık (yaklaşık %40-50 oranında) tümör içinde ve çevresinde gözlemlenir (Şekil 8) ⁷⁷.

2.9.3.2.2. Papiller Karsinom Enkapsüle Klasik Alt Tip

Bu alt tip, yapısal ve hücresel açıdan klasik PTK'yla benzer özelliklere sahiptir, farkı ise tümörün tamamen fibröz bir kapsülle çevrenmesidir. Kapsül bütünlüğü korunmuş olabilir veya tümör kapsüle fokal infiltrasyon gösterebilir. PTK olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan enkapsüle alt tipte prognoz oldukça iyidir. Yakın lenf nodlarına metastaz görülse bile sağkalım oranı %100'e yakındır (Şekil 9) ¹⁷.

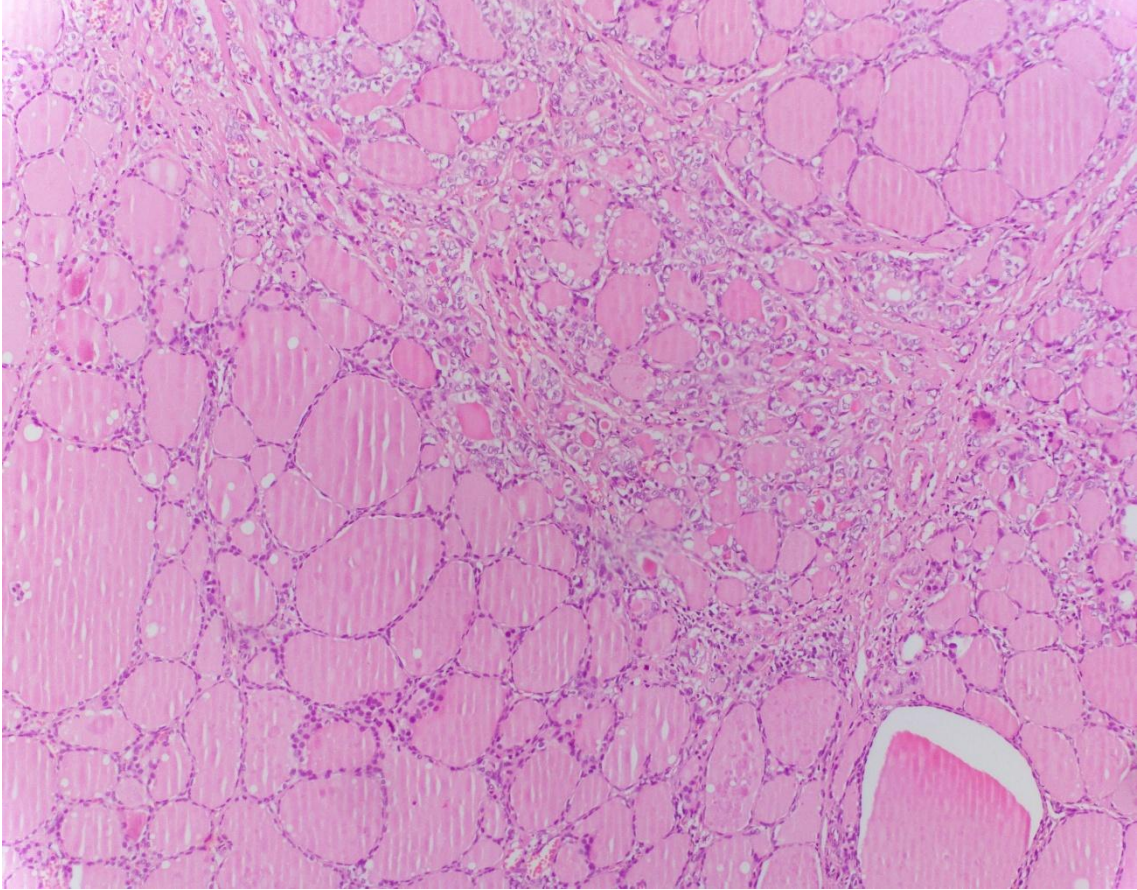


Şekil 9: Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK

2.9.3.2.3. Papiller Karsinom İnfiltratif Folliküler Varyant

Bu varyant, tamamıyla ya da büyük oranda folliküler büyüme paterni gösterir. Foliküler PTK'lerin çoğunluğu, *RAS benzeri* tümörler olan enkapsüle FVPTK'lerdir. IFVPTK oldukça nadirdir ve klinik olarak klasik PTK gibi davranır. Ancak bu varyantta, PTK'nın karakteristik nükleer özelliklerini taşıyan hücreler folliküler dizilim halinde yer alır, papilla formasyonları beklenmez. Bu tümör tipinin çoğunlukla kapsüllü olması, multifokal görülebilmesi, lenf nodu metastazına

eğilim göstermesi, şeffaf nükleus, psammom cisimcikleri ve infiltrasyon odaklarında skleroz içermesi folliküler paternine rağmen neden FK yerine PTK alt tipi olarak değerlendirildiğini açıklar. Ayrıca prognoz ve tedavi yaklaşımı da PTK'ya benzerlik gösterir (Şekil 10) ^{17,51}.



Şekil 10. Folliküler büyüme paterni sergileyen İnfiltratif Foliküler Varyant PTK

2.9.3.2.4.Papiller Karsinom Diffüz Sklerozan Alt Tip

Bu alt tip genellikle 20'li-30'lu yaş grubundaki kadınlarda ortaya çıkar. Anti-TPO düzeyinin artması ve her iki tiroid lobunu da tutabilmesi nedeniyle klinik ve laboratuvar bulgularıyla HT ile karışma olasılığı bulunmaktadır.

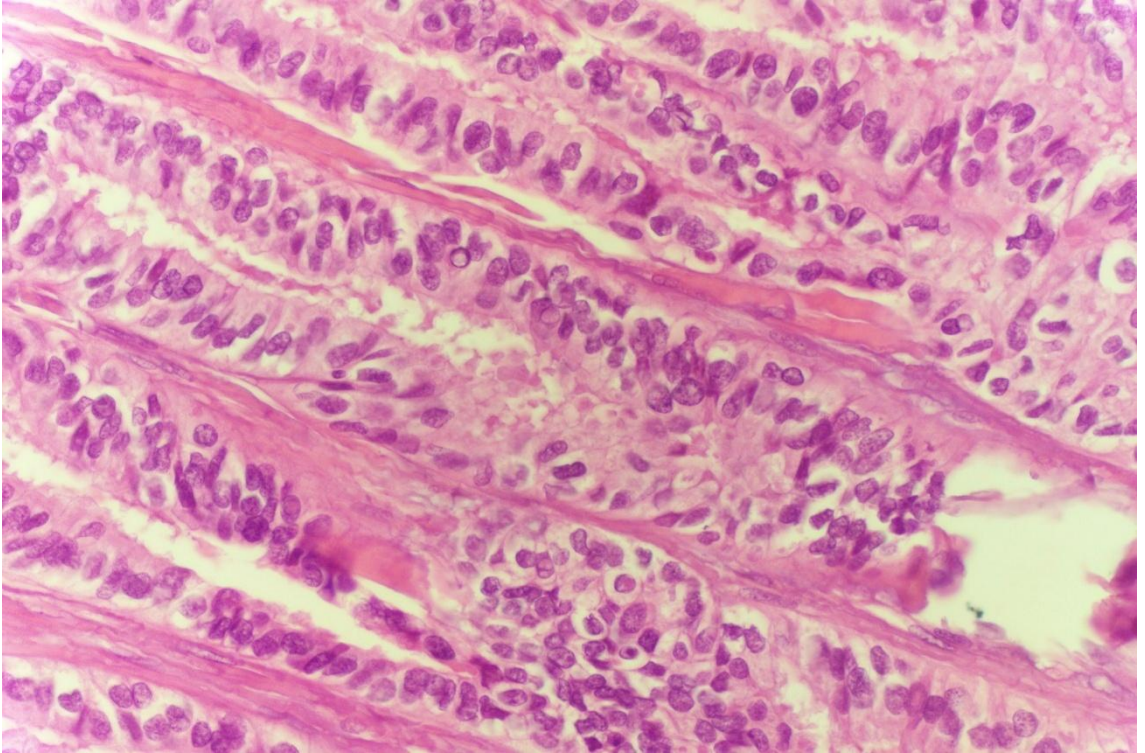
Histolojik olarak bir lobu ya da tüm tiroid bezini yaygın bir şekilde etkileyebilir. Solid adalar, skuamoid, iğsi ve papiller tümör hücrelerini çevreleyen yoğun sklerotik bir stromaya sahip olmasıyla karakterizedir. Psammom cisimcikleri sık ve bol miktarda bulunur (Şekil 11). Ayrıca genellikle belirgin lenfositik infiltrasyon eşlik eder. TG ve TTF-1 immünohistokimyasal boyamaları

her zaman pozitif sonuç vermeyebileceğinden tanısal süreçte güçlükle yaşanabilir⁷⁸.

Klasik alt tipe kıyasla bu alt tipte lenfatik invazyon, ETY, lenf nodu metastazı ve UM daha sık görülür¹⁷. Ancak, daha çok genç hastalarda görüldüğünden ölüm oranları klasik papiller tiroid karsinomdan belirgin şekilde farklıdır.

2.9.3.2.5. Papiller Karsinom Uzun Hücreli Alt tip

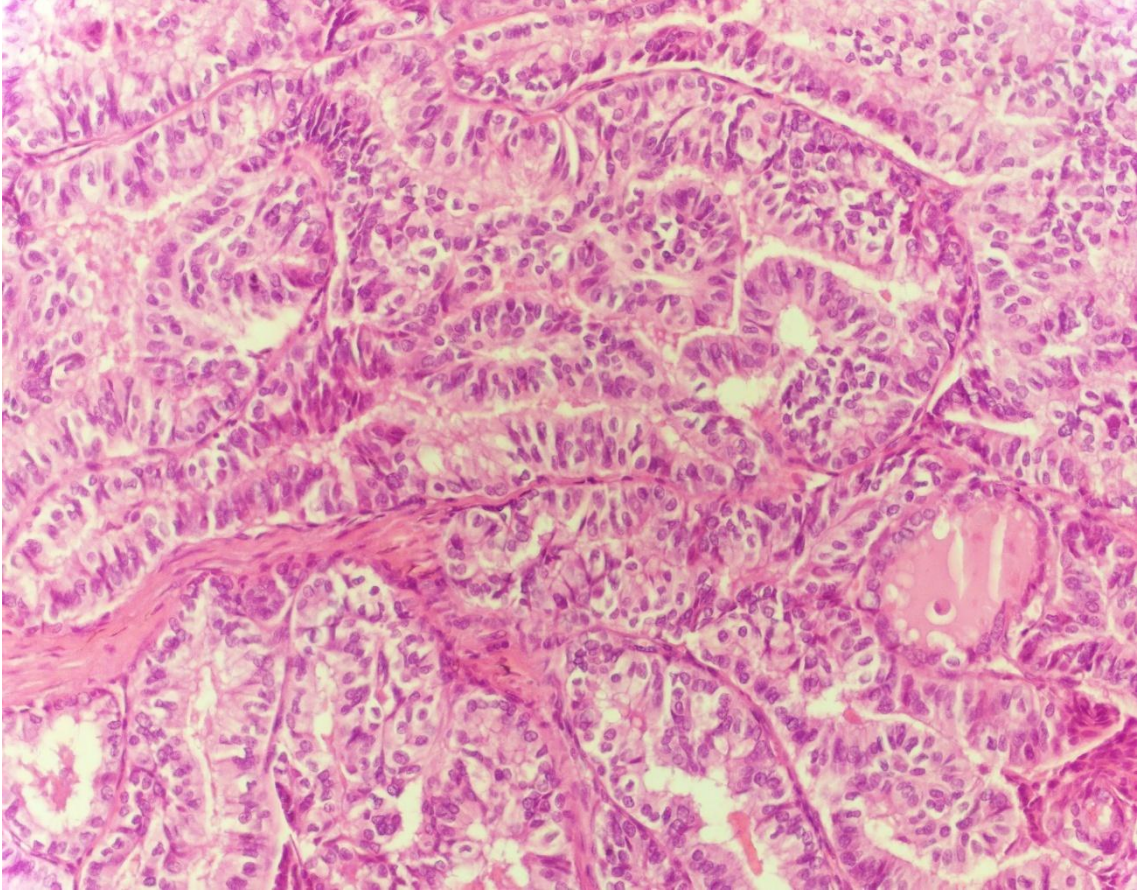
Uzun hücreli alt tip, boyları enlerinden en az üç kat uzun olan ve geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur (Şekil 12). Bu alt tip olarak adlandırılabilmesi için tümörün en az %30'unun uzun hücre örüntüsü göstermesi beklenir. Genellikle ileri yaş gruplarında görülür ve daha agresif bir seyir izler. Klasik PTK'ya özgü nükleer özellikler bu alt tipte de mevcuttur. Psödoinklüzyonlar sıklıkla ve kolayca tespit edilebilirken psammom cisimcikleri genellikle seyrek^{17,51}. Klasik alt tipe kıyasla ETY ve metastaz olasılığı daha yüksektir. Bu alt tipte BRAF mutasyonu en sık izlenen genetik değişiklik olup, diğer agresif alt tiplerde olduğu gibi TERT promotor mutasyonlarına da rastlanmaktadır¹⁷.



Şekil 11. Boyları enlerinin 3 katından daha fazla olan tümör hücrelerinden oluşan uzun hücreli alt tip PTK

2.9.3.2.6.Papiller Karsinom Kolumnar Hücreli Alt tip

Bu alt tip, psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşmakta olup klasik PTK nükleer özelliklerini tam olarak barındırmaz. Psödostratifiye epitelin oluşturduğu tümör hücreleri, ince papillalar veya gland benzeri yapılar meydana getirmeye eğilimlidir. Bu yapısal örüntü ile subnükleer vakuollerin varlığı, tümöre endometrioid veya intestinal adenokarsinom benzeri bir görünüm kazandırır ¹⁷. Folliküler, trabeküler ve morular paternler bu alt tipe eşlik edebilir. Intestinal adenokarsinomlarda olduğu gibi CDX2 ekspresyonu saptanabilmektedir. Membranöz β -katenin pozitifliği, kribriform-morular patern gösteren ve nükleer-sitoplazmik β -katenin reaktivitesi izlenen tümörlerden ayırım yapmada yardımcıdır ⁷⁹. TTF-1 ekspresyonu değişkenlik gösterebilir. Prognoz, tümörün enkapsüle ya da infiltratif olmasına göre farklılık gösterir; infiltratif olgularda mortalite oranı yükselebilmektedir ⁵¹.

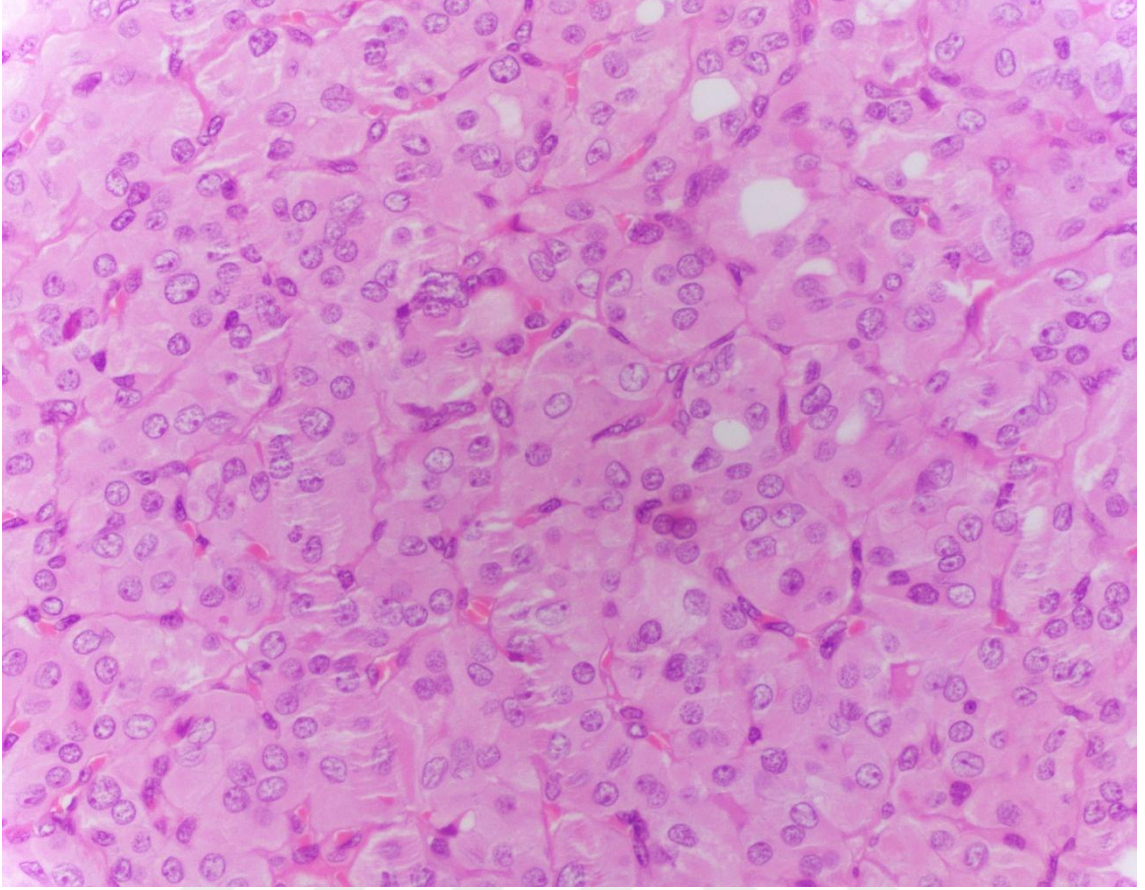


Şekil 12. Gland benzeri yapılar oluşturan kolumnar hücreli alt tip PTK

2.9.3.2.7.Papiller Karsinom Onkositik Alt Tip

Bu alt tip oldukça ender görülür. Onkositik özellikte, geniş sitoplazmalı ve PTK'ya özgü nükleer özellikleri barındıran hücre topluluklarından oluşur (Şekil 14). Uzun hücreli alt tip ile ayırıcı tanı gerekebilir ¹⁷. Onkositik hücreler geniş, granüler, belirgin eozinofilik sitoplazmalı büyük, santral çoğunlukla veziküler kromatinli nükleusları ve belirgin nükleolusları olan hücrelerdir. Ultrastrüktürel düzeyde, granüler sitoplazmayı oluşturan, anormal derecede büyük ve sayıca fazla mitokondrilerinin bulunmasıdır. PTK nükleer özelliklerinin yokluğunda ve kapsül ve/veya anjioinvasyon varlığında OK olarak, folliküler hücreli malign neoplaziler içinde yer alır. Onkositik değişiklikler söz konusu olduğunda, ayrı ayrı anlaşılması gereken antiteler geniş bir yelpazeye sahiptir ⁷⁷.

Onkositik nodüller birçok benign durumda bulunabilir. Bunlar arasında sık rastlanan ve özellikle kafa karışıklığı yaratan, kronik lenfositik (hashimato) tiroiditidir. Tiroiditteki değişiklikler, PTK'yi taklit eder şekilde nükleer uzama, büyüme, kromatin marjinasyonu ve groove gösterir. Ancak bu özellikler, folliküller içinde ve lobüler aralıkların korunduğu bir paternle gözlemlenir ve infiltratif patern göstermez. Bir tümöre onkositik hücreli diyebilmek için, en az %75'inin onkositik hücrelerden oluşması gerekir. Klinik olarak, genellikle 2 cm ve üzerinde boyuta sahip, ağrısız, solid kitle, spontan hemoraji ile hızlı büyüme veya spontan enfarktüs ile ağırlı kitle oluşturabilir. Makroskopik olarak onkositik tümörler, ten rengi ile kahverengi arasında bir renkte görünür. Onkositik tümörlerin yönetimi, RAİ tedavisine duyarlılıkları düşük olduğundan, özellikle rezidüel veya metastatik hastalıklarda moleküler bazlı hedefe yönelik tedaviler önem kazanmaktadır ⁷⁷.



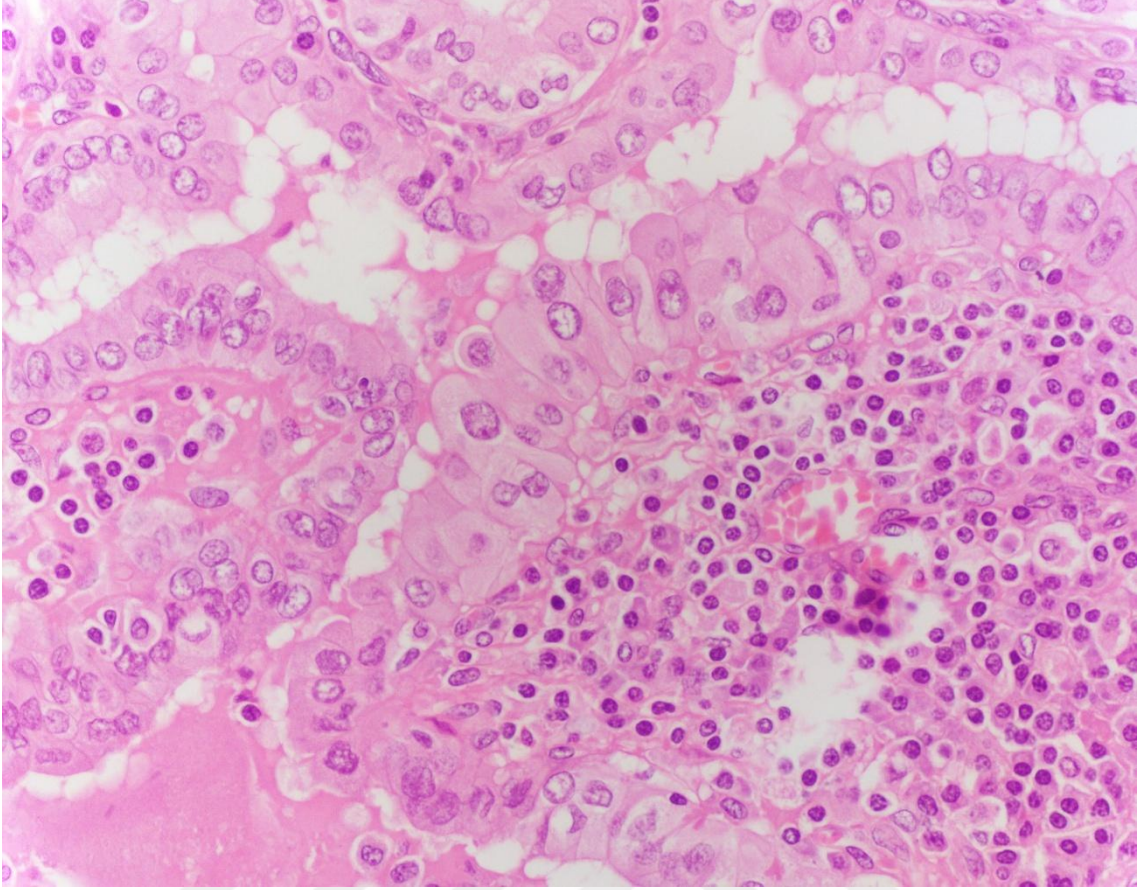
Şekil 13. Geniş eozinofilik sitoplazmalı onkositik hücrelerden oluşan onkositik alt tip PTK'ya ait focal folliküler yapılanma

2.9.3.2.8. Fibromatozis / Fasiitis Benzeri Stroma Gösteren PTK

Nadir rastlanan bu alt tip, nodüler fasiit ve fibromatozise benzer myofibroblastik özellikte, hipersellüler bir stromaya sahiptir ¹⁷. Benign nitelikli myofibroblastik stromal komponent ile PTK komponentinin bir arada bulunması bu tümöre bifazik bir karakter kazandırır. Stromal komponent, tümörün PTK bölümünü baskılayacak derecede yoğun olabilir. Benign komponent nükleer β -katenin ve sitoplazmik düz kas aktini açısından pozitif, TTF-1 açısından ise negatiftir. PTK komponenti ise klasik immünohistokimyasal profilini sürdürür ⁷⁸.

2.9.3.2.9. Papiller Karsinom Warthin Benzeri Alt tip

Bu alt tipte, geniş eozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinin oluşturduğu papillalara belirgin bir lenfoplazmositik infiltrasyon eşlik eder. Bazı olgularda lezyonun merkezi kistik yapı kazanabilir. Prognoz ve evre bakımından klasik alt tip ile benzerlik gösterir (Şekil 15) ¹⁷.



Şekil 14. PTK Warthin Benzeri Alt Tip

2.9.3.2.10.Papiller Karsinom İğsi Hücreli Alt tip

Tümörün belirgin şekilde iğsi morfolojisi gösterdiği, nadir görülen bir PTK alt tipidir. Bazen PTK içerisinde iğsi hücreli metaplazi alanları saptanabilir. Bu alanlar tümörün %5-95'ini kaplayabilir. Histolojik olarak, iğsi demetler oluşturan ve sık nükleer oluklara sahip tümör hücreleri dikkati çeker. Bu iğsi hücreli görünüm, ince iğne aspirasyon biyopsisine ya da kanamaya bağlı oluşan reaktif iğsi hücreli alanlarla karıştırılmamalıdır. İğsi hücreli PTK etrafında hemoraji yoktur. AK'dan ayırımı ise mitozun ve nekrozun bulunmamasıyla yapılır ¹⁷.

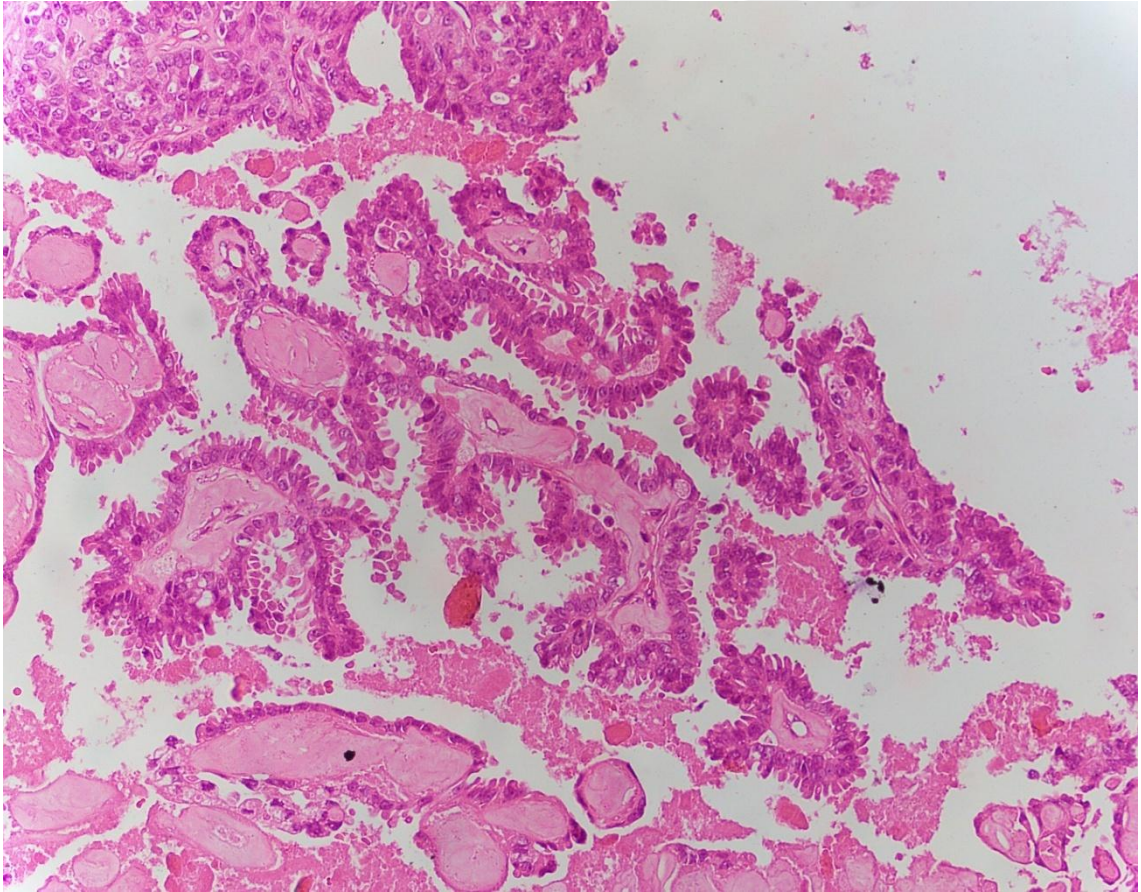
2.9.3.2.11.Papiller Karsinom Şeffaf Hücreli Alt tip

PTK şeffaf hücreli alt tipi, 2022 DSÖ sınıflamasına göre PTK nükleer özelliklerini koruyan ve sitoplazması berrak olan, nadir görülen (<%2) bir morfolojik alt tiptir¹⁸. Bu oldukça nadir görülen alt tipin, MTK'unun şeffaf hücreli alt tipinden, paratiroid kaynaklı dokulardan veya renal hücreli karsinomdan ayırt edilmesi gerekir. Bu amaçla TTF-1, sinaptofizin, kromogranin ve RCC

antijeninden oluşan bir immünohistokimyasal panelin kullanılması yararlı olmaktadır ⁷⁸.

2.9.3.2.12.Papiller Karsinom Hobnail Alt tip

Bu alt tipte, tümörün en az %30'unun hobnail morfolojisinde hücrelerden oluşması gerekir. Bu hücreler apikalde yerleşimli nükleusları, belirgin nükleolleri ve yüksek nükleus/sitoplazma oranıyla dikkat çeker. Histolojik olarak karmaşık papiller ya da mikropapiller bir patern sergilerler (Şekil 16) ¹⁷. Nekroz, mitoz ve vasküler invazyon sıklıkla mevcuttur. Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle %5-10 arasındadır. Tümör hücreleri TTF-1, TG ve PAX8 eksprese eder. Çoğu olguda güçlü ve yaygın p53 ekspresyonu dikkat çeker ⁷⁸. Hastaların %70'inde BRAF mutasyonu saptanmakla birlikte TERT promoter mutasyonu bildirilmemiştir. Rekürrens, lenf nodu metastazı ve UM sıklığı yüksektir ¹⁷.



Şekil 15. Belirgin nükleollü apikal yerleşimli nükleus içeren hobnail hücrelerce oluşturulmuş Hobnail alt tip PTK

2.9.3.2.13.Papiller Karsinom Solid-Trabeküler Alt tip

Yetişkin yaş grubundaki PTK olgularının %1-3'ünü oluşturan bu alt tip, pediatrik yaş grubunda, özellikle de iyonize radyasyon öyküsü olan bireylerde daha sık karşımıza çıkar. Solid, trabeküler ve “yuva şeklinde” büyüme paternlerine sahiptir. Histolojik açıdan az diferansiye tiroid karsinomu ile karışabilir, ancak PTK'ya özgü nükleer özelliklerin varlığı ayırıcı tanıda belirleyicidir. Özellikle akciğer metastazı gelişen olgularda mortalite oranları yüksektir. Bu alt tipte RET/PTK3 füzyon genlerinin varlığı saptanabilmektedir.

2.9.3.3.Foliküler Karsinom

FK, tiroid follikül hücrelerinden kaynaklanan, PTK'ya özgü nükleer özellikler içermeyen bir malign tiroid tümörüdür.

Tüm tiroid maligniteleri arasında FK yaklaşık %10 oranında görülür ^{17,80}. Çocukluk çağında yetişkinlere oranla daha nadirdir (18). Klinik olarak ağrısız, yavaş büyüyen tek bir nodül olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla bir cm çapında olup, daha büyük boyutlu tümörlerde disfaji ve dispne görülebilir. Bazı olgularda ilk semptomlar kemik ve akciğer metastazına bağlı gelişebilir ⁸⁰.

Sintigrafik incelemede “soğuk nodül” olarak izlenirler. USG'de solid, çevresinde non-ekojenik halo bulunan hipoekojenik, düzensiz sınırlı bir görünüm ve türbülanslı kan akımı bulguları saptanabilir ⁸⁰.

Makroskopik olarak, folliküler adenomlara kıyasla daha kalın ve düzensiz kapsüllü, enkapsüle solid lezyon şeklinde ortaya çıkarlar ^{17,80}. Yaygın invazyon gösteren tümörlerde tiroid kapsülünün invazyonu ve ekstrakapsüler yayılım makroskopik olarak tespit edilebilir. Bu nedenle makroskopik incelemede tüm tiroid dokusu 2-3 mm'lik dilimler halinde kesilmeli ve kapsül-parankim-tümör bütünlüğü korunarak dikkatli şekilde incelenmelidir ⁸⁰.

Histopatolojik olarak, ortasında kolloid içeren follikül yapılarından oluşan, kapsüllü tümörler söz konusudur ⁵¹. Folliküler hücreler hiperkromatik olabilmekte, genellikle küçük-orta boyutlu olarak izlenmektedir. Folliküler karsinomların mimarisi, folliküler adenomlarla benzerlik gösterebilir; makrofolliküler,

mikrofolliküler, normofolliküler, trabeküler/solid paternler görülebilir. Genellikle bir paternin baskın olduğu belirtilmektedir^{17,80}. Mitoz genelde sık değildir⁸¹.

Histopatolojik tanı için temel alınan kriterler kapsüler ve vasküler invazyonun varlığıdır. Ancak bu kriterin subjektif doğası, gözlemciler arası değişkenliklere yol açarak FK tanısını güçleştirebilir. Seri kesitler alınarak vasküler ve kapsüler invazyonun yeniden değerlendirilmesi bu konuda yardımcı olabilir¹⁷. Cerrahi işleme bağlı iatrojenik kapsül rüptürü, makroskopik örnekleme hataları veya kesit alma aşamasında ortaya çıkan teknik hatalar hatalı FK tanılarına neden olabilen tuzaklardır⁸².

Kapsüler invazyonun ne şekilde tanımlanması gerektiği literatürde tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar tümörün kapsüle doğru herhangi bir invazyonunu yeterli kabul ederken, diğerleri tümörün kapsülü tamamen aşmasını şart koşar. Bu ayırmda trikrom histokimya boyası kapsül invazyonunun saptanmasında destek sağlayabilir⁸³.

Vasküler invazyon, tümörün kapsül içerisinde veya dışında, boyutuna bakılmaksızın herhangi bir venöz damara nüfuz etmesi olarak tanımlanır. Bu değerlendirmeye, tümörün kendi içindeki damarlar dâhil edilmez^{17,80}. İnvazyon kriterinin karşılandığını söyleyebilmek için tümörün damar duvarıyla temas halinde olması gerekir. Vasküler invazyon odaklarının saptanması tümörde önemli oranda (%47) nüks riski oluşturmaktadır⁸⁴.

Bu amaçla CD31 ve CD34 ile damar endotelinin, TTF-1 ile de tümör dokusunun işaretlenebildiği bir panel yardımıyla vasküler invazyon varlığı desteklenebilir¹⁷. CD61 immünohistokimyası kullanımı, anjiyoinvazyon bölgelerinde tümör hücreleriyle karışmış intravasküler trombositleri vurgulamak için de kullanılabilir⁸⁵.

Anjiyoinvaziv odaklar, prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Dört anjiyojenik odak, ayırmda kullanılan kesim noktasıdır; vasküler invazyonla sınırlı tümörler (dört odaktan az), yaygın vasküler invazyonlu tümörlere (dört veya daha fazla odak) kıyasla daha iyi prognoza sahiptir. Ancak bu sonuçların PTK'daki

prognostik değeri FK kadar net değildir ve PTK risk sınıflandırmasında ne kadar yararlı olabileceği belirsizdir ⁸⁶.

FK, invazyon durumuna göre üç ana grupta sınıflandırılır: 1) Minimal invaziv FK, 2) Enkapsüle anjioinvaziv FK, 3) Yaygın invaziv FK ¹⁷. Minimal invaziv FK genellikle damar invazyonu göstermez. Enkapsüle anjioinvaziv tipte tümör kapsülü veya kapsül dışındaki alanlarda damar invazyonu izlenirken, yaygın invaziv FK'da ise tiroid dokusu içinde geniş invazyon ve çoğunlukla ETY mevcuttur ¹⁷.

Şeffaf hücreli değişim, adenomatöz hiperplazi ve PTK'nın yanı sıra FK'da da izlenebilir. Eğer tümör alanının %50'sinden fazlası bu tarz şeffaf hücrelerle kaplıysa "şeffaf hücreli FK" tanısı gündeme gelir. Şeffaf sitoplazmanın nedeni müsin, glikojen, lipid ya da TG birikimi olabilir. Bu tanıyı koymadan önce renal hücreli karsinom ve MTK gibi olasılıkların dışlanması gerekir. Bazı araştırmalar bu alt tipin, klasik FK'a göre daha agresif seyredildiğini öne sürmektedir ¹⁷.

FK'nın immünohistokimyasal profilinde TTF-1, PAX8 ve CK7 pozitif bulunur. Ancak bu belirteçler folliküler adenom veya PTK varyantlarından ayırt etmede tek başlarına yeterli olmayabilir ^{17,80}.

Minimal invaziv FK'da prognoz oldukça iyi iken, anjioinvazyon içeren ve yaygın invaziv özellikteki FK'lar daha kötü bir prognoz sergiler. Bu tümörler sıklıkla kemik, beyin, akciğer ve karaciğer gibi organlara metastaz yapabilmektedir⁸⁷.

2.9.3.4. Onkositik Karsinom

Daha önce folliküler tümörler arasında değerlendirilen onkositik tümörler, yeni DSÖ sınıflamasında bağımsız bir kategori olarak kabul edilmektedir. Onkositik hücrelerden oluşan, genellikle kapsüllü tümörlerdir. Vasküler veya kapsüler invazyon bulunmayan lezyonlar onkositik adenom (OA), invazyon saptananlar ise OK olarak adlandırılır. Bazı yazarlar, folliküler tümörlerde onkositik hücre varlığında bu tümörlerin de onkositik kategoride değerlendirilmesi gerektiğini düşünmektedir. Ancak yaygın kabul, OK tanısı koyabilmek için tümörün en az %75'inin onkositik hücrelerden oluşması gerektiği yönündedir.

Daha az oranda onkositik hücre içeren lezyonlar “onkositik özellikli” ya da “onkositik metaplazi içeren” olarak tanımlanabilir ¹⁷.

Makroskopik olarak kırmızı-kahverengi solid kitleler şeklinde görünürler. OA'larda kapsül OK'lara göre daha incedir. Kalsifikasyon ve ossifikasyon görülebilir; hemoraji, infarkt ve nekroz da tabloya eşlik edebilir. OK'da kapsül invazyonu ve çevre dokulara infiltrasyon görülebilir ¹⁷.

Onkositik hücreler, bol mitokondri içerdikleri için geniş, granüler ve eozinofilik sitoplazmaya, belirgin nükleollü, santral yerleşimli nükleuslara sahiptir ⁷⁸. Mitokondri yoğunluğu, hücrenin eozinofilik karakterini güçlendirerek “onkositik hücre” olarak adlandırılmasına neden olmaktadır ⁸⁸.

OA, invazyon saptanmayan, onkositik hücrelerden oluşan trabeküler veya folliküler paternli tümörlerdir. Bu yapılar lenfositik tiroidit zemininde de gelişebilirler⁸⁹.

OK, fibröz stromayla ayrılmış adalar biçiminde, zaman zaman trabeküler veya psödopapiller mimari sergileyebilen tümör hücrelerinden oluşur. Psödopapiller bir yapı gözleendiğinde, bu tümörlerde PTK'ya özgü nükleer özelliklerin bulunmadığından emin olunmalı ve gerekli ayırıcı tanı yapılmalıdır. Onkositik tümörlerde kalsifikasyona sıkça rastlanır, üstelik bu bulgu adenomlarda karsinomlara oranla daha yaygındır⁸⁹.

Foliküler karsinomda servikal lenf nodu metastazı beklenen bir durum değilken, onkositik karsinomlarda boyun lenf nodu metastazına daha sık rastlanır. Ayrıca akciğer, karaciğer ve kemik gibi uzak organ metastazları da OK'larda görülebilmektedir⁹⁰.

OA benign özellikte olup, genellikle oldukça iyi bir prognoza sahiptir. Enkapsüle onkositik tümörlerde prognozu belirleyen en önemli etken vasküler invazyondur. Küçük, sınırlı odaklardaki vasküler invazyon yıllar sonra dahi UMLara neden olabilmekteyken, yaygın vasküler invazyon varlığında mortalite oranının belirgin şekilde arttığı bildirilmektedir⁹⁰.

2.9.3.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

AK oldukça agresif bir tiroid kanseri türüdür ve "farklılaşmamış tiroid karsinomu" olarak da adlandırılır. Tiroid bezinde başlayan AK, sıklıkla boynun çevre dokularına yaygın bir şekilde infiltrasyon gösterir ve bölgesel lenf düğümleri ile akciğer, kemik ve beyin gibi uzak organlara metastaz yapar. Klinik olarak genellikle hızla büyüyen boyun kitlesi şeklinde kendini gösterir; bu kitle hastalarda bası semptomları, ağrı, ses kısıklığı ve nefes darlığı gibi şikayetlere yol açabilir. Ayrıca, paraneoplastik sendromlar olarak hiperkalsemi veya lökositoz gibi durumlar da görülebilir. AK, çoğunlukla ortalama yaşı 65-75 arasında olan ileri yaştaki bireyleri etkilemektedir. Hastaların yarısından fazlası tanı anında lenf nodu metastazına, %30-40'ı ise uzak organ metastazına sahiptir⁹¹

AK'un gelişimine yol açan kesin etkenler tam olarak bilinmemektedir. Bu tümörler, ya doğrudan (de novo) ya da önceden var olan DTK'larından dönüşüm yoluyla gelişebilir. AK vakalarının %0-75'inde önceden var olan veya eş zamanlı DTK saptanmıştır. Bu durum, AK'un foliküler hücre kaynaklı karsinom progresyonunun son noktası olarak kabul edilmesine yol açmıştır. Bu dönüşümün, RAS ve BRAF genlerindeki erken mutasyonlara, TP53 gibi genlerdeki geç dönem mutasyonların eklenmesiyle oluşan çok adımlı bir dediferansiyasyon süreci olduğu düşünülmektedir. Radyasyona maruziyet ve iyot eksikliği de vakaların yaklaşık %10'unda AK ile ilişkilendirilmiştir⁹².

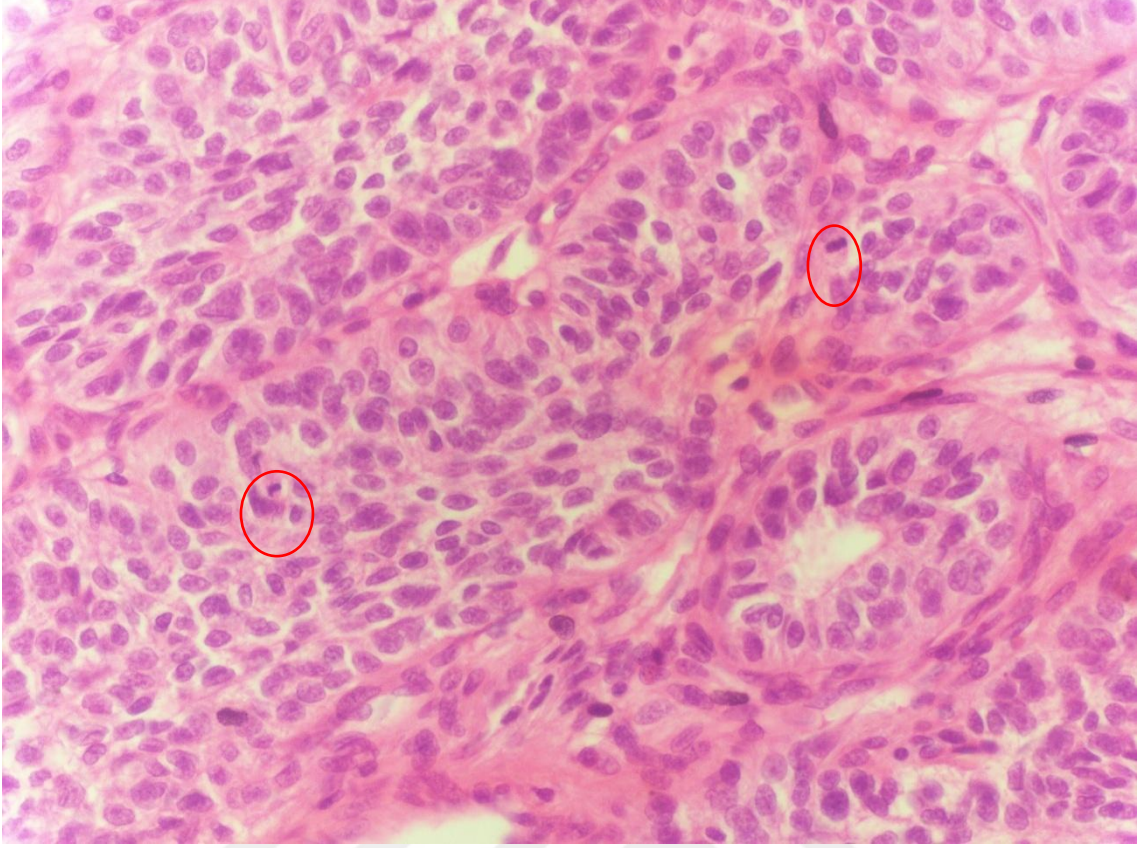
Patogeneizde erken tetikleyici olaylar çoğunlukla RAS ve BRAF p.V600E mutasyonları iken, geç olaylar arasında en önemlileri TP53 ve TERT promotör mutasyonlarıdır. PTK bileşeni içeren çoğu AK'da BRAF p.V600E mutasyonları bulunur. Makroskopik olarak AK'ler genellikle 150 mm'ye kadar ulaşabilen büyük, hacimli tümörlerdir ve sıklıkla kanama, nekroz ve ETY gösterirler. Histopatolojik olarak, yüksek dereceli maligniteler olup, belirgin nükleer pleomorfizm, sık atipik mitozlar, yaygın nekroz ve Vi, Lİ ile karakterizedirler. Epiteloid, içsi hücreli, dev hücreli, pleomorfik veya skuamöz gibi çeşitli morfolojik paternler gösterebilirler. İmmünohistokimyasal olarak, vakaların %75'inde bir miktar sitokeratin ekspresyonu görülürken, tiroglobulin hemen hemen her zaman negatiftir. PAX8, AK'lerin yarısında pozitif saptanır ve p53 ekspresyonu %50'den fazla vakada görülürken Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle yüksektir. Tanı için temel kriter, tiroid foliküler farklılaşmasının fokal özelliklerini taşıyan veya önceden var olan

diferansiye bir tiroid karsinomu ile ilişkili, farklılaşmamış hücrelerden oluşan bir tiroid malignitesinin varlığıdır¹⁸.

İleri yaş (>60-70 yaş), erkek cinsiyet, hızlı tümör büyümesi, lökositoz, büyük tümör boyutu (>50-70 mm), tiroid dışı yayılım, UM varlığı ve RAS, PIK3CA gibi belirli gen mutasyonları ile RAS veya BRAF mutasyonlarının TERT mutasyonu ile birlikte bulunması olumsuz prognostik faktörler arasındadır. BRAF p.V600E mutasyonu taşıyan AK'larda BRAF ve MEK inhibitörlerinin kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır ve klinik olarak aktivite göstermiştir. Ayrıca, PD-L1 pozitifliği gösteren (%39-60 vaka) AK'larda immünoterapi (PD1'e karşı) gibi diğer hedefe yönelik tedaviler de klinik denemelerde araştırılmaktadır ve bazı çalışmalarda PD-L1 pozitif tümörlerde daha iyi yanıt alındığı bildirilmiştir¹⁸.

2.10.Papiller Tiroid Karsinomlarında Mitoz Sayısının Değerlendirilmesi

Mitoz, az diferansiye tiroid karsinomlarında gösterildiği gibi, malignite sonuçları üzerinde prognostik etkilere sahiptir. 1980'lerde Lee ve arkadaşları, mitoz hızının tiroid kanserlerinde diferansiyasyon derecesi ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Mitoz hızı, undiferansiye veya AK'da en yüksek, FK ve MTK'da orta düzeyde ve PTK'da en düşük düzeydedir (Şekil 17). Ayrıca Lee ve arkadaşları, mitoz oranı yüksek olan hastaların beş ve on yıllık sağkalım oranlarının daha kötü olduğunu da bulmuşlardır⁹³. Bu bulgular, mitoz sayısı da dahil olmak üzere bir dizi kriterle tanımlanan ADTK tanımlanmasına yol açan daha ileri çalışmalarla da doğrulanmıştır. Mitotik aktivite derecesi, ADTK tanımlarında değişiklik gösterir. DSÖ, 2006 Turin önerisine dayanarak, ADTK için ≥ 3 mitoz/2 mm²'yi bir kriter olarak kabul ederken, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nden Hiltzik'in histolojik derecelendirmesinde ≥ 5 mitoz/2 mm²'yi kriter olarak kabul etmektedir^{52,55}. Yüksek mitotik aktivite, tanımı değişken olmakla birlikte, PTK'da kötü sonuçlarla ilişkili az diferansiye bir özellik olarak kabul edilirken, düşük mitotik aktiviteye (1-2 mitoz/2 mm²) sahip PTK'nin klinikopatolojik özellikleri ve sonuçları iyi tanımlanmamıştır. Wong ve arkadaşları, PTK'nin nükleer özelliklerini koruyan ve >5 mitoz ve/veya nekroz içeren tümörler olarak tanımlanan YDDTK olarak sınıflandırdıkları bir grup tümörü, DSÖ kriterlerine göre ADTK olarak sınıflandırılan bir gruba karşılaştırmıştır⁹⁴.



Şekil 16. Solid Trabeküler PTK olgusunda 40x büyütme alanında 2 adet mitotik figür, mitotik figürler daire ile işaretlenmiştir

Davranışsal sonuçlardaki farklılıklar göz önüne alındığında, PTK YDDTK'nin ADTK'den ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu da, farklılaşmış tiroid kanserlerinde mitotik aktivitenin etkisini ortaya koymaktadır. Yine de, PTK'de klinikopatolojik davranış üzerinde tümör nekrozundan bağımsız olarak mitotik aktivitenin rolünü değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, mitotik aktivite şu anda iyi farklılaşmış tiroid kanserlerinin risk sınıflandırmasında Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzlarında yer almamaktadır. ADTK için bu kriterler sonraki çalışmalarla doğrulanmış olsa da ⁹⁵⁻⁹⁷, kötü sonuçlarla da ilişkili olabilecek mitotik aktivitesi düşük iyi diferansiye tiroid karsinomlarını potansiyel olarak tanımlayamamaktadır⁹⁸.

Kurumumuzda, 2022 yılından itibaren tiroid kanseri vakalarında mitotik aktivite rutin olarak taranmaktadır. Mitotik aktivitenin sadece PTK'deki prognostik etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve PTK'da düşük mitotik aktivitenin rolü net olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, ardışık

bir PTK kohortunda düşük mitotik aktivite oranını belirlemek, düşük mitotik aktiviteye sahip PTK'nin davranışsal özelliklerini mitotik aktivitesi olmayan ve yüksek mitotik aktiviteye sahip PTK ile karşılaştırarak karakterize etmek ve PTK'de hastalık sonuçlarının bağımsız bir belirleyicisi olarak mitotik aktivitenin rolünü belirlemek amaçlanmıştır.

2.11. PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyonu ve Prognostik Önemi

Tiroid neoplazilerinde histopatolojik tanı, tümörün nükleer özellikleri, büyüme paternleri, invazyon durumu ve immünohistokimyasal profili gibi çok sayıda parametrenin detaylı değerlendirilmesiyle gerçekleştirilir. Fakat bu değerlendirmeye ek olarak hücresel proliferasyonun düzeyini yansıtan yeni biyobelirteçlerin incelenmesi, hem tanısal netlik hem de prognostik öngörü açısından önem kazanmaktadır. Bu bağlamda proliferasyon belirteçlerinden PHH-3 ve PLK-4, tiroid karsinomlarının biyolojik davranışı ve prognozunun öngörülmesinde yeni ufuklar açan moleküler belirteçler olarak dikkati çekmektedir.

2.11.1. PHH-3 (Fosforile Histon H3)

Histon H3'ün serin 10 ve serin 28 amino asit kalıntılarının fosforilasyonu sonucu oluşan PHH-3, mitoz sırasında kromatinin yoğunlaşması ile ilişkili bir protein modifikasyonudur. PHH-3 ekspresyon düzeyi, hücre siklusunun G2-M fazında belirginleşen proliferasyon aktivitesini yansıtan bir gösterge niteliğindedir. Bu nedenle PHH-3, mitoz sayısını belirlemede konvansiyonel hematoksilen-eozin (H&E) incelemesine göre daha objektif ve hassas bir ölçüm imkânı sunar⁹⁹.

Tiroid karsinomlarında, özellikle PTK ve alt tipleri de dahil olmak üzere diferansiye tiroid karsinomlarında (DTK) PHH-3 ekspresyonunun incelenmesi, hücre proliferasyonunun derecesi, tümörün biyolojik agresivitesi ve mitotik aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için önemlidir ¹⁰⁰. Örneğin PMK'larda PHH-3'ün artmış ekspresyonu, genellikle daha yüksek proliferasyon oranı ve potansiyel olarak artmış nüks riski ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, PHH-3 düzeyinin tek başına prognostik belirleyici olmadığı, diğer morfolojik ve moleküler belirteçlerle birlikte ele alındığında daha anlamlı bir prognostik sonuç verdiği bildirilmiştir. Bu nedenle PHH-3, gerek PTK veya PMK'larda, gerekse daha yaygın ve agresif patern gösteren DTK alt tiplerinde, tümör hücrelerinin

mitotik aktivitesini objektif bir biçimde ortaya koyan ek bir araç olarak değerlendirilmelidir¹⁰¹. PHH3 immünohistokimyası, mitotik figürleri doğru ve tekrarlanabilir bir şekilde tanımlamak için değerli bir araçtır ve birçok bağlamda hematoksilen eozin boyamasına göre avantajlar sunar. PHH3'ün genellikle mitozla özgü olup apoptotik hücreleri ve piknotik çekirdekleri boyamaması hematoksilen eozine göre önemli bir avantajdır¹⁰². Ancak PHH3, hücreleri moleküler bir olaya (Serin10 fosforilasyonu) göre tanımlarken, hematoksilen eozin morfolojiye dayanır. Bu durum tutarsızlıklara yol açabilir. PHH3, hematoksilen eozinde belirgin mitotik figür morfolojisine sahip olmayan erken mitozdaki (örneğin, profaz) hücreleri vurgulayabilir veya hematoksilen eozinde kolayca görülen geç telofaz evresindeki mitotik figürleri daha az boyayabilir¹⁰³.

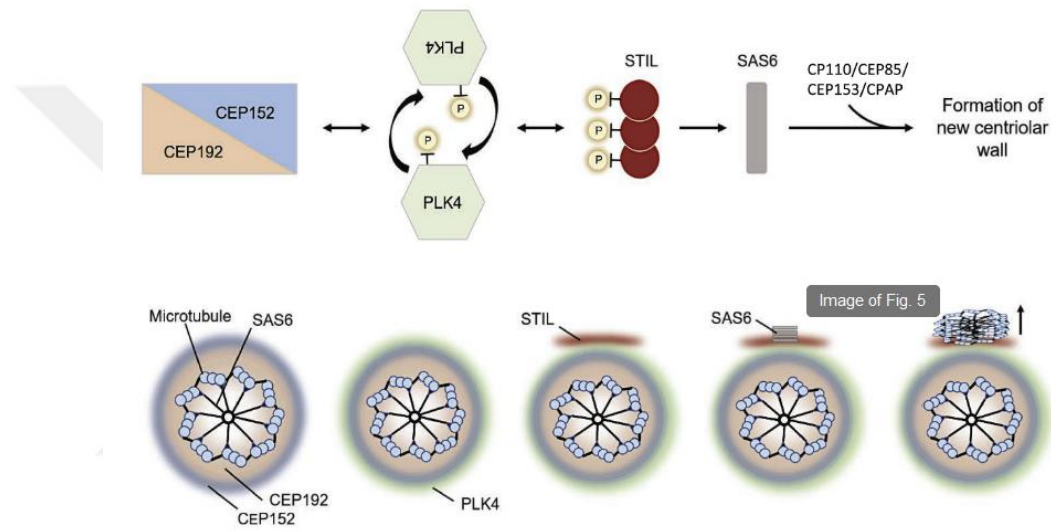
2.11.2. PLK-4 (Polo-like Kinaz 4)

PLK-4, hücre siklusu düzenlenmesi, sentrozom duplikasyonu ve mitozun doğru tamamlanmasında kritik rol oynayan bir serin/treonin kinazdır. Kansere giden süreçte genomik kararsızlığın artması, sentrozomal aberasyonlar ve düzensiz hücre bölünmesi mekanizmalarında rol oynayabilen PLK-4, çeşitli solid tümörlerde yüksek ekspresyon gösterdiğinde agresif seyir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur¹⁰⁴.

Li ve arkadaşları, meme kanseri dokularında PLK-4 mRNA ekspresyonunda artış ve yüksek PLK-4 ekspresyonu ile lenf nodu ve UM arasında bir ilişki bulmuşlardır, bu da PLK-4'ün meme kanserinin potansiyel bir prognostik faktörü olabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁵. Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de benzer bir eğilim gösterilmiştir. Yazarlar, PLK-4 ekspresyonunun artmasının, klinik tümör örneklerinde TNM evresinin ilerlemesi, metastaz ve tümör boyutunun büyümesi ile ilişkili olduğunu ve hastalarda hastalıksız sağkalım (HS) ve ortalama sağkalımın (OS) azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır¹⁰⁶. Bu nedenle, PLK-4, birçok epitelyal kanserde kötü prognoz için bağımsız bir prediktif faktör gibi görünmektedir.

PLK-4, Polo-like kinase ailesinin bir üyesi olarak, sentriol biyogenezinde kritik bir rol oynar. Bu kinaz, sentriol oluşumunu düzenleyerek hücre döngüsünün Mitotik fazdan ziyade G1/S faz geçişinde önemli bir işlev görür. PLK-4'ün non-

mitotik kullanım alanları, özellikle sentriyol biyogenezinin zamanlaması ve düzenlenmesinde ortaya çıkar. PLK-4, sentriyol oluşumunu ve çoğalmasını düzenler. Bu, hücre döngüsünün mitotik fazdan ziyade G1/S faz geçişinde kritik bir işleve sahiptir²⁵. Kendi kendine fosforileme yoluyla bir degran oluşturur. Bu degran, SCF-Slimb/ β TrCP E3 ubiquitin ligaz kompleksi tarafından tanınır ve PLK-4'ün proteazom tarafından parçalanmasını sağlar. PLK-4, homodimer olarak oluşabilir, ancak bu, kinaz aktivitesinin gerektirdiği bir koşul değildir. Homodimerizasyon, Asl-A ile etkileşimi kolaylaştırır ve kinaz aktivitesini stimüle eder¹⁰⁷.



Şekil 17. Plk-4 dahil olarak sentriol proteinlerinin görev alması ve sentriolün çoğalması

Hem PLK1 hem de PLK-4, embriyonik dokularda, testis ve yetişkin kemik iliğinde yüksek oranda ifade edilir. Her iki kinaz da santral yerleşimlidir ve stres koşulları altında p53 tarafından inhibe edilir. PLK-4, muhtemelen bir atadan kalma PLK1 benzeri proteinden evrimleşmiştir¹⁰⁸.

Diferansiye tiroid karsinomlarında PLK-4'ün ekspresyon paterninin incelenmesi, tümörün biyolojik davranışına ışık tutabilir. Örneğin PTK ve FK'da PLK-4 artışı, hücre çoğalması ve mikrotübül organizasyonunda bozulma ile ilişkili olabileceğinden, tümörün potansiyel olarak daha agresif bir fenotip kazanmasına katkıda bulunabilir. Bu durum, PLK-4 ekspresyonunun özellikle az diferansiye ya da agresif varyantlı PTK alt tiplerinde daha belirgin olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, PLK-4 aktivitesinin artması, metastatik potansiyel ve kapsül

ile damar invazyonuna eğilimi artırarak, tümörün evrelemesi ve tedavi stratejisinde bir belirteç haline gelebilir ¹⁰⁹.

PLK-4 inhibitörleri, kanser tedavisinde hedefe yönelik bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda bazı selektif PLK-4 inhibitörleri piyasaya sürülmüştür:

- **Centrinone ve Centrinone-B:** PLK-4'ü yüksek seçicilikle inhibe ederek sentrozom çoğalmasını ve mitozu durdur.
- **YLT-11 ve YLZ-F5:** Özellikle meme ve over tümörlerinde hücre çoğalmasını baskılayıp apoptozu tetikler.
- **CFI-400945:** Preklinik ve klinik olarak çeşitli tümörlerde tümör büyümesini azaltmış ve hayvan modellerinde sağkalımı uzatılmıştır.

Bu inhibitörlerin, hem in vitro hem de in vivo modellerde kanser nötralizasyonu ve metastazını baskılamada etkili bir şekilde görevlerini gerçekleştirdikleri gösterilmiştir¹¹⁰. Öte yandan, PLK-4 ekspresyonu ile prognostik parametreler arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinik pratiğe entegre edildiğinde, PLK-4 düzeyi yüksek olan hastalarda daha yakın takip, agresif cerrahi yaklaşım ve/veya adjuvan tedavi yöntemlerinin gündeme gelmesi olasıdır.

2.11.3. PHH-3 ve PLK-4'ün Birlikte Değerlendirilmesi

PHH-3, özellikle hücrelerin mitotik aktivitesini vurgularken, PLK-4 hücre bölünmesinin organizasyonel düzeyinde rol oynayarak genetik istikrarın korunmasında anahtar bir işlev üstlenir. Tiroid karsinomlarında bu iki belirtecin birlikte değerlendirilmesi, tümör hücre proliferasyonunun dinamiklerini daha kapsamlı bir şekilde anlamamızı sağlayabilir. PHH-3 artışı hızlı bölünen hücre popülasyonunu işaret ederken, PLK-4 düzensiz bölünme ve sentrozomal aberasyonlara bağlı daha agresif tümör davranışına yönelik bir ipucu sunabilir. Böylece, özellikle PMK gibi küçük boyutlu lezyonların bile potansiyel olarak agresif bir biyolojik davranış sergileyebileceğini önceden tahmin etmek mümkün olabilir ¹⁰⁴.

Bu bağlamda PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonuna dayalı prognostik öngörüler; tiroid karsinomlarının tedavi planlamasında kişiye özgü yaklaşımların geliştirilmesi, daha agresif seyirli tümörlerin erken dönemde belirlenmesi ve cerrahi veya adjuvan tedavi stratejilerinin optimize edilmesi açısından değerli veriler sunmaktadır.



3.GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında 01.01.2008-01.09.2024 tarihleri arasında incelenen farklı morfolojik özelliklere ve davranış potansiyellerine sahip PTK alt tipleri, PMK alt tipleri, YDDTK'ları ve AK'lardan oluşan 100 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olgulardan 14'ü klasik alt tip PTK, 10'u enkapsüle klasik alt tip PTK, 6'sı İFVPTK, 17'si İEFVPTK, 11'i uzun hücreli alt tip PTK, 2'si warthin alt tip PTK, 4'ü hobnail alt tip PTK, 1'i onkositik alt tip PTK, 1'i şeffaf hücreli alt tip PTK, 1'i solid trabeküler alt tip PTK, 5'i YDDTK, 9'u AK, 7'si PMK klasik alt tip, 4'ü PMK infiltratif folliküler varyant, 7'si PMK uzun hücreli alt tip ve 1'i PMK onkositik alt tip tanısı almıştır. Tümörlü dokunun miktarını azaltmamak için sadece total tiroidektomi veya subtotal tiroidektomi materyalleri çalışmaya alınmıştır.

Çalışma için seçilen olgulara ait preparatlar yeniden değerlendirilerek tümörü içeren, ince iğne aspirasyon sitolojisine sekonder değişikliklerin izlenmediği, fiksasyon ve doku takibi iyi olan olgular belirlenmiş, parafin blokları laboratuvar arşivimizde bulunan vakalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Olguların araştırmadan dışlanma kriterleri 18 yaşından küçük olması, tümör dışı başka nedenlere sekonder tiroidektomi uygulanmış olması ve tümörün ADTK, MTK, benign neoplazi, FK tanısı almış olması olarak belirlenmiştir. Seçilen tüm olgulardan histolojik parametreleri (tümör boyutu, mitoz, histolojik tümör tipi, nekroz, kapsül varlığı ve var ise invazyon durumu, ETY, lenfatik invazyon ve vasküler invazyon) değerlendirmek amacıyla hematoksilin-eozin boyalı yeni kesitler elde edilmiş ve tüm seçilen olgulara immünohistokimyasal yöntemle PHH-3 ve PLK-4 boyanması uygulanmıştır.

Olgulara ait klinik veriler (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, MF, radyoterapi öyküsü) hastane otomasyon sistemi aracılığıyla elde edilmiştir. Çalışmanın ana hedeflerinden biri, proliferatif belirteçlerin ekspresyon düzeylerinin farklı histolojik tiplerdeki tiroid karsinomlarında prognoza olan etkisini araştırmaktır. Klinik bilgilerin ve prognostik verileri eksik olan olgular mümkün olduğunca az sayıda

çalışmaya dahil edilmeye çalışılmıştır. Hasta verileri tek tek kontrol edilmiş ve takipleri merkezimizde devam eden olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 Etik Kurul

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 30.07.2024 tarihinde, 2024/747 no'lu karar ile onay almıştır.

3.3 İmmünohistokimyasal Boyama

PHH-3 ve PLK-4 immünohistokimyasal boyaması için, çalışmaya dâhil edilen olgulara ait hematoksilen-eozin kesitler incelenerek tümörlü alanı içeren, hemoraji ve nekrozun en az bulunduğu parafin blok belirlenmiştir. Bu parafin bloktan pozitif şarjlı lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır.

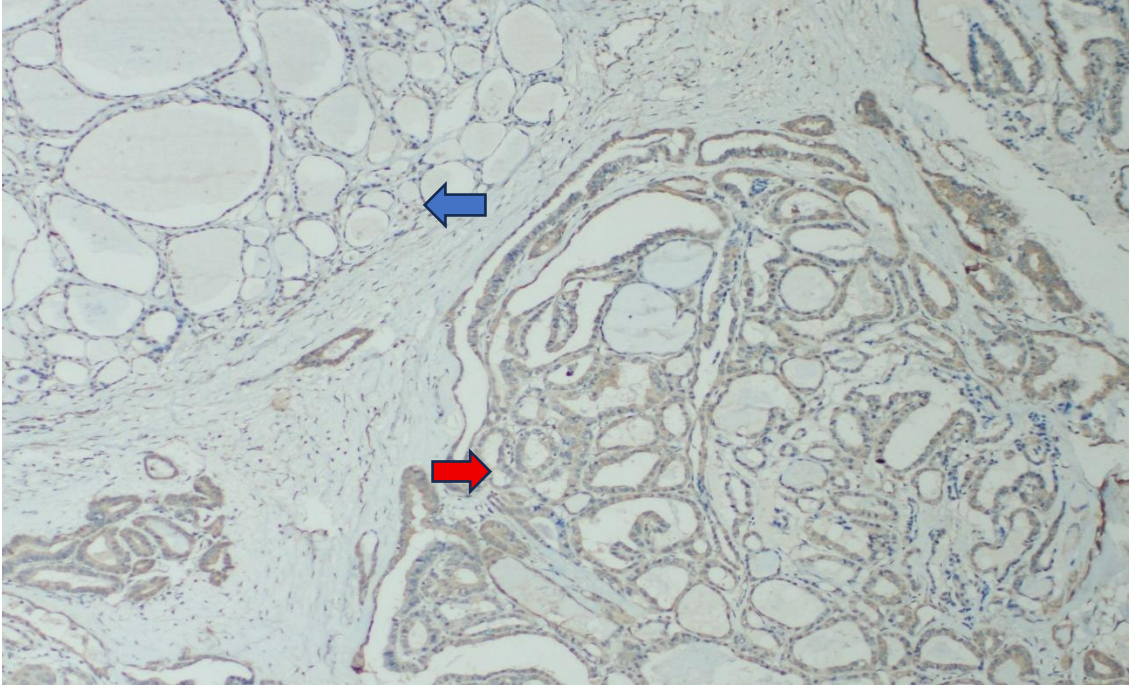
- PHH-3 immünohistokimyasal boyaması için CELL MARQUE (Rocklin, CA – USA) firmasından tedarik edilen 369A-14 PHH-3 (Polyclonal) antikoru 1:100 oranında dilüe edilerek kullanılmıştır. Antikor inkübasyonu 120 dakika sürdürülmüş ve antijen retrieval yöntemi olarak ROCHE/ Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 standart protokolü 60 dakika uygulanmıştır.
- PLK-4 immünohistokimyasal boyaması için PROTEİNTECH (Rosemont – USA) firmasından tedarik edilen 12952-1-AP PLK-4 (Polyclonal) antikoru 1:100 oranında dilüe edilerek kullanılmıştır. Antikor inkübasyonu 90 dakika sürdürülmüş ve antijen retrieval yöntemi olarak ROCHE/ Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 standart protokolü 60 dakika uygulanmıştır.

3.4 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

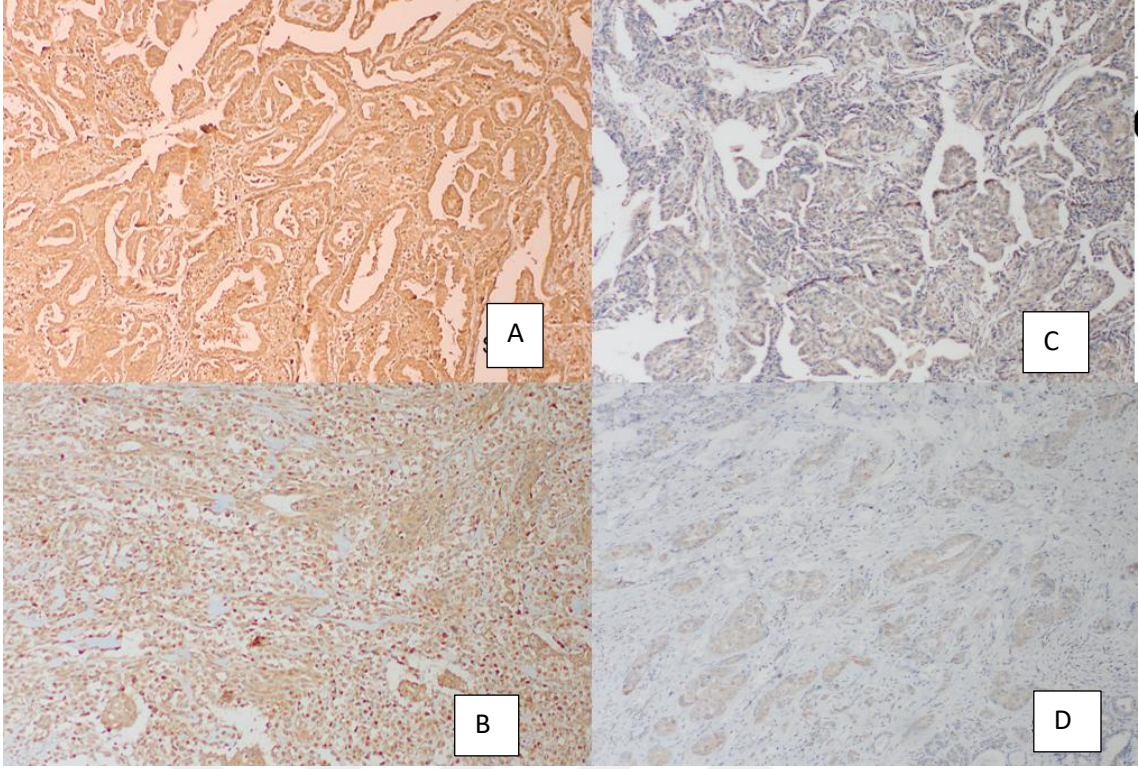
İmmünohistokimyasal boyamanın gerçekleştirilmiş olduğu PLK-4 boyalı preparatlar, iki patolog araştırmacı tarafından ışık mikroskobu (Olympus™ BX51) aracılığıyla değerlendirilmiştir. İHK sonuçları boyama şiddetine ve boyama yoğunluğuna göre yarı-niceliksel olarak incelenmiştir. Şiddet 0 (negatif), 1 (zayıf), 2 (orta) ve 3 (güçlü) olarak, yoğunluk ise 0 (%0), 1 (%1–25), 2 (%26–50), 3 (%51–75) ve 4 (%76–100) olarak sınıflandırılmıştır. Uygulanan tüm olgularda PLK-4 ile tümör dokusunda normal tiroid bezine kıyasla değişen şiddetlerde boyanma mevcuttur. İHK puanı, şiddet ve yoğunluk puanlarının çarpımı ile elde edilmiştir.

ve puan ortalamaları alınmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirilme sonucunda histokimyasal skorlaması (H skorlaması) kullanılmış ve PLK-4 ekspresyonu düşük (İHK skoru ≤ 3) ve yüksek (İHK skoru >3) olarak sınıflandırılmıştır¹¹¹.

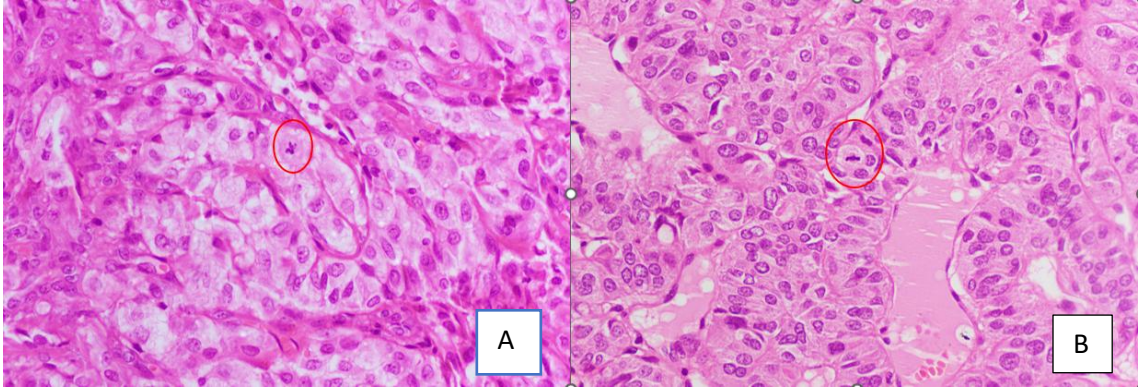
Tümör dokusunda 40x objektif büyütmesinde 2 mm² başına düşen, hematoksilin-eozin boyalı kesitlerde toplam mitoz sayısı ve PHH-3 immün boyalı preparatlarda toplam mitotik figür sayısı ışık mikroskobu (Olympus™ BX51) aracılığıyla 2 patolog araştırmacı tarafından sayılmıştır. PHH-3 ile pozitif mitotik figürlerin diaminobenzidin (DAB) kromojen olarak kullanıldığında tipik olarak yoğun ve koyu kahverengi nükleer boyanma gösterdiğine ve boyanmanın nükleusla sınırlı olmasına dikkat edilmiştir. PHH3 pozitif mitotik figürlerde nükleer zar tipik olarak yoktur veya sağlam değildir¹¹². Pozitif PHH3 boyanması mitozun belirgin morfolojik özellikleri ile birleştirilmiş, mitotik olmayan hücrelerden doğru tanımlama ve ayırım için dikkatlice incelenmiştir. Düzgün, sağlam nükleer zarlara sahip ve belirgin kromozomal yoğunlaşma göstermeyen çekirdekler, kahverengi boyanmış olsalar bile non-spesifik kabul edilmiş ve PHH3 pozitif mitotik figürler olarak sayılmamıştır.



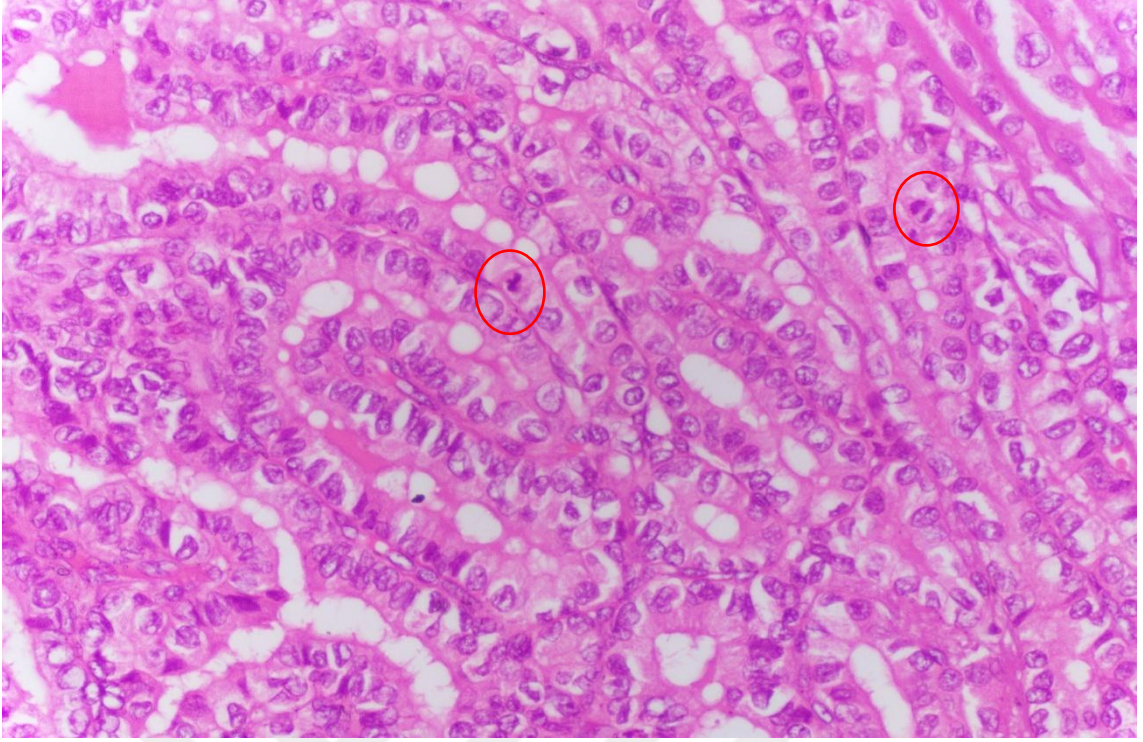
Şekil 18. Normal tiroid dokusu(mavi ok) ve Klasik alt tip PTK'da(kırmızı ok) izlenen PLK-4 ekspresyonu



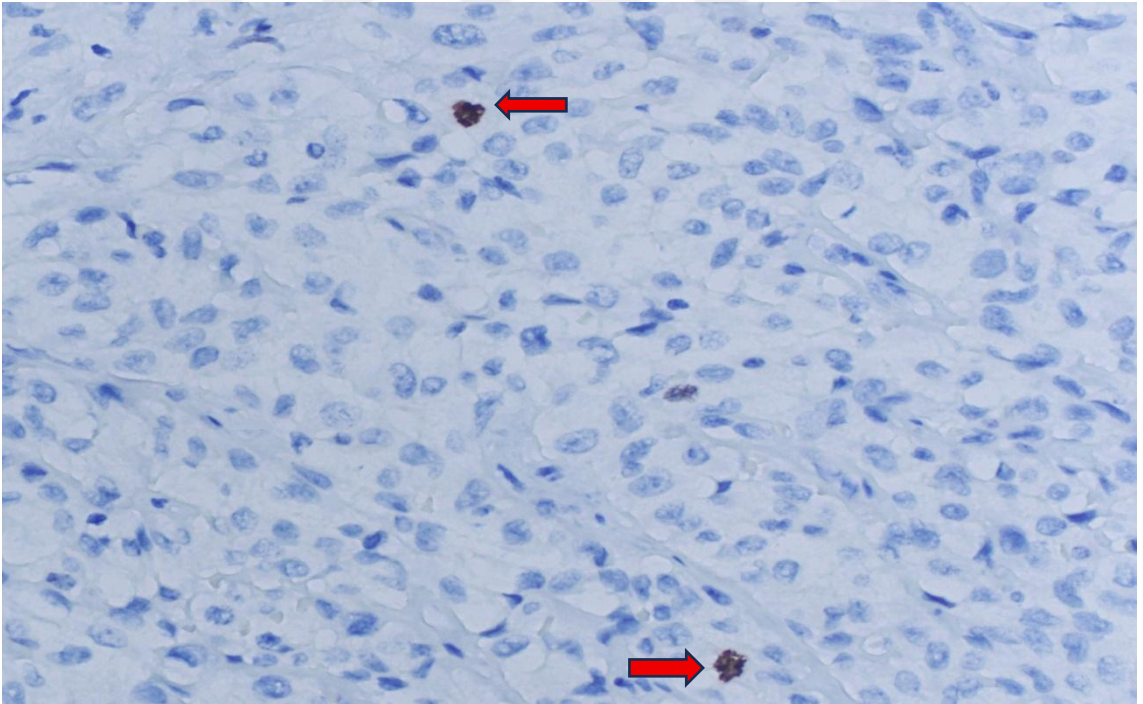
Şekil 19. PTK Klasik Alt Tip(A) ve Anaplastik Tiroid Karsinomunda(B) PLK-4 yüksek skor, PTK Klasik Alt Tip (C) ve Anaplastik Tiroid Karsinomunda (D) PLK-4 düşük skor



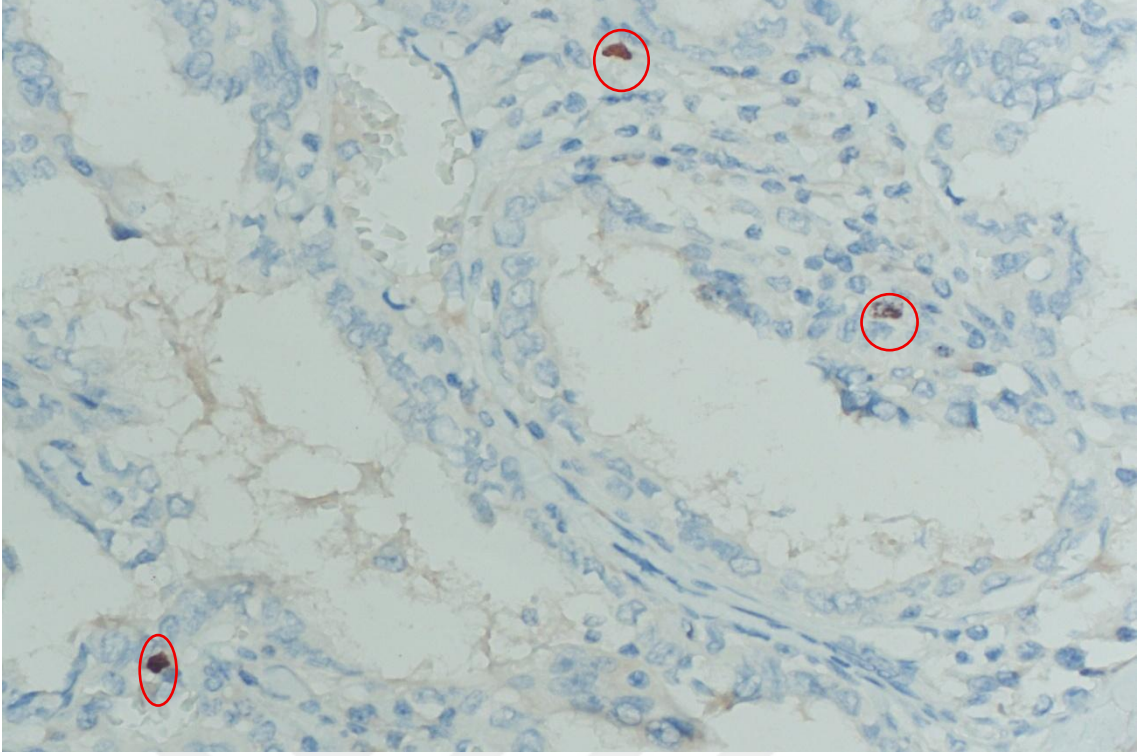
Şekil 20. Şeffaf hücreli alt tip PTK'da(A) ve Uzun hücreli alt tip PTK'da(B) 40x büyütme alanında mitotik figürler



Şekil 21. Uzun hücreli alt tipte 40x büyütme alanında mitotik figürler (Daire ile işaretlenmiştir)



Şekil 22. Uzun hücreli alt tip PTK'da 40x büyütme alanında PHH-3 boyanan mitotik figürler (Kırmızı ok ile gösterilmiştir)



Şekil 23. Klasik alt tip PTK'da 40x büyütme alanında PHH-3 boyanan mitotik figürler (Daire ile işaretlenmiştir)

3.5. İstatistik Analizi

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için MedCalc® v23.1.3 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla Ki-Kare testi uygulanmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için ANOVA testi kullanılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmesi durumunda post-hoc analiz olarak Tukey testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi tercih edilmiştir. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için T-testi kullanılmıştır. Belirli bir belirtecin tanısal doğruluğunu değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış, elde edilen Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değeri ve anlamlılık düzeyi (p) raporlanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmamıza dışlanma kriterlerine uyan 100 hasta dahil edildi. Hastaların 72'si kadın (%72), 28'i erkek (%28), yaş median değeri 49,50 (min 20- maks 92), tümör boyuttu ortalaması $1,857 \pm 1,27$ cm olarak analiz edildi. Ayrıca 39 hastada lenf nodu metastazı varken 61 hastada yoktu ve 12 hastada lenfatik invazyon, 2 hastada vasküler invazyon, 3 hastada lenfatik ve vasküler invazyon bulunurken 83 hastada lenfatik ve/veya vasküler invazyon yoktu.

4.1. Metastaz ile PHH-3 Ekspresyonu ve PLK-4 Ekspresyonu Arasındaki İlişki

Uzak metastaz ve lenf nodu metastazı gibi prognostik belirteçlerin PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonu ile olan ilişkisi incelenmiştir. Uzak metastaz varlığı ile PHH-3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,0012$). Ancak, PLK-4 ekspresyonu ile UM arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Lenf nodu metastazı ise hem PHH-3 hem de PLK-4 ekspresyonu ile anlamlı bir ilişki sergilememiştir. (Tablo 7).

| | PHH-3 | | PLK-4 | |
|----------------------------|---------|-----------------|---------|-------|
| | n (%) | p | n (%) | p |
| Uzak Metastaz | 6 (6) | 0,0012** | 6 (6) | 1,00 |
| Lenf Nodu Metastazı | 39 (39) | 0,456 | 39 (39) | 0,317 |

* Ki-kare testi ** $p<0,05$ değerine göre anlamlı

4.2. PHH-3 ve PLK-4'ün Lenfatik İnvazyon, Venöz İnvazyon ve Ekstratiroidal Yayılım ile ilişkisi

PHH-3 skoru ile lenfatik invazyon ($p=0,013$) ve ETY ($p=0,012$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Venöz invazyon ile PHH-3 skoru arasında ise sınırlı bir ilişki gözlemlenmiştir ($p=0,072$). PLK-4 skoru ile lenfatik invazyon ($p=0,237$) ve venöz invazyon ($p=0,720$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, ETY ile PLK-4 skoru arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p=0,009$). Ayrıca, ETY ile lenfatik invazyon arasında güçlü bir ilişki ($p<0,001$) ve lenfatik invazyon ile venöz invazyon arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,025$)

belirlenmiştir. Venöz invazyon ile ETY arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=1,000). Bu analizlerde T testi, Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. (Tablo 18).

| Tablo 8. PHH-3 ve PLK-4'ün Lİ, VI ve ETY ile ilişkisi | | |
|--|------------------------|---------------------|
| | | p |
| PHH-3 | Lenfatik İnvazyon | 0,013* |
| | Venöz İnvazyon | 0,072* |
| | Ekstratiroidal yayılım | 0,012** |
| PLK-4 | Lenfatik İnvazyon | 0,237* |
| | Venöz İnvazyon | 0,720* |
| | Ekstratiroidal yayılım | 0,009** |
| Ekstratiroidal Yayılım | Lenfatik İnvazyon | <0,001*** |
| | Venöz İnvazyon | 1,000*** |
| Lenfatik İnvazyon | Venöz İnvazyon | 0,025*** |

*Kruskal-Wallis testleri, ** Mann-Whitney U Testi, ***Ki-kare Testi

4.3. Tümör Nüksü ve Mortalitenin PHH-3, PLK-4 ve Mitoz ile Karşılaştırmalı İlişkisi

Nüks ve mortalitenin PHH-3 ve PLK-4 ile ilişkisi incelenmiştir. Nüks ile PHH-3 arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (p<0,001), PLK-4 ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,123. Nüks ile Mitoz arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p<0,001), Prognoz (Mortalite) Mitoz, PHH-3 ve PLK-4 ile anlamlı ilişki göstermiştir (p<0,001, p<0,001 ve p=0,040 sırasıyla). (Tablo 9).

| Tablo 9. Tümör Nüksü ve Mortalitenin PHH-3, PLK-4 ve Mitoz ile Karşılaştırmalı İlişkisi | | |
|--|------------------|----------|
| Karşılaştırma | Parametre | p |
| Tümör Nüksü (n:13) | PHH-3 | <0,001 |
| | PLK-4 | 0,123 |
| | Mitoz | <0,001 |
| Mortalite (n:9) | PHH-3 | <0,001 |
| | PLK-4 | 0,040 |
| | Mitoz | <0,001 |

*Kruskal-Wallis testleri

4.4. Tümör Multifokalitesi ve Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki

Multifokalite (tümörün birden fazla odakta görülmesi) durumu ile nüks, UM ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Multifokalite ile incelenen tümör nüksü, UM, lenf nodu metastazı prognostik belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Tüm p-değerleri 0,05'in üzerinde olup, MFnin bu çalışmada incelenen prognostik belirteçlerle anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermektedir. (Tablo 10).

| Tablo 10. Tümör Multifokalitesi ve Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki | | | |
|--|----------------------------|--------------|----------|
| | | n (%) | p |
| Tümör Multifokalitesi | Tümör Nüksü | 13 (13) | 0,057 |
| | Uzak Metastaz | 6 (6) | 0,596 |
| | Lenf Nodu Metastazı | 39 (39) | 0,931 |

* Ki-kare testi

4.5. Multifokal Papiller Mikrokarsinom ve Multifokalite Gösteren Tüm Papiller Tiroid Karsinomlarının PHH-3 ve PLK-4 ile Karşılaştırmalı İlişkisi

PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonlarının multifokal PMK ve MF görülen PTK ve PMK'lar ile ilişkisi Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Multifokal PMK olan hastalarda (n=5), PHH-3 için p değeri 0,031 ve PLK-4 için p değeri 0,026 olarak bulunmuştur. Multifokal PMK olmayan 15 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Multifokalite gösteren hastalarda (n=41), PHH-3 için p değeri 0,008 ve PLK-4 için p değeri 0,005 olarak saptanmıştır. Multifokalite göstermeyen 59 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur (Tablo 11).

| Tablo 11. PHH-3 ve PLK-4 ile Multifokal PMK ve Multifokalite Karşılaştırması | | | |
|---|-------------|----------------|----------------|
| Değişken | Grup | PHH-3 p | PLK-4 p |
| Multifokal PMK | Var (n:5) | 0,031 | 0,026 |
| | Yok (n:15) | | |
| Multifokalite görülen PTK ve PMK (n:41) | Var (n:41) | 0,008 | 0,005 |
| | Yok (n:59) | | |

* Mann-Whitney U testi

4.6. Yaş, PHH-3, Mikrokarsinom Odak Sayısı ve Mitoz Arasındaki Korelasyon Analizi

Yaş, PHH-3, mikrokarsinom odak sayısı ve mitoz arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. Bu doğrultuda, yaş ile PHH-3 düzeyleri ve yaş ile mikrokarsinom odak sayısı arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. Ayrıca, PHH-3 düzeyleri ile mikrokarsinom odak sayısı ve PHH-3 düzeyleri ile mitoz sayısı arasındaki korelasyonlar da analiz edilmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları (r) ve istatistiksel anlamlılık düzeylerini gösteren p-değerleri Tablo 12'de sunulmuştur. Bu tabloya göre yaş arttıkça ve PHH-3 değerinin de arttığı görülmüş ve bu iki parametre arasında anlamlılık gözlenmiştir. ($p \leq 0,001$). PHH-3 ve mitoz arasındaki ilişki de $P \leq 0,001$ değeri ile yüksek düzeyde anlamlıdır. Ancak yaş ile mikrokarsinom odak sayısı ve PHH-3 ile mikrokarsinom odak sayısı çiftleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

| Tablo 12. Yaş, PHH-3, Mikrokarsinom Odak Sayısı ve Mitoz Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları | | | |
|---|---------------------------|---------------|-------|
| Grup | | p | r |
| Yaş | PHH-3 | ≤0,001 | 0,432 |
| | Mikrokarsinom Odak Sayısı | 0,279 | 0,204 |
| PHH-3 | Mikrokarsinom Odak Sayısı | 0,0743 | 0,062 |
| | Mitoz | ≤0,001 | 0,953 |

4.7. Lenfositik Tiroidit ile PHH-3 ve PLK-4 İlişkisi

Lenfositik tiroidit varlığı ile PHH-3 skoru ($2,29 \pm 2,41$) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmezken ($p=0,093$), PLK-4 skoru ($0,620$) arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Lenfositik tiroidit olmayan hastalarda PHH-3 skoru $3,22 \pm 2,73$ olarak kaydedilmiştir (Tablo 13).

| Tablo 13. Lenfositik Tiroidit, PHH-3, PLK-4 arasındaki analiz | | | |
|--|-----------------------------|-------------|-------------|
| | | PHH-3 skoru | PLK-4 skoru |
| | | p | p |
| | ortalama±stan. sapma | | |
| Lenfositik Tiroidit Var | $2,29 \pm 2,41$ | 0,093* | 0,620** |
| Lenfositik Tiroidit Yok | $3,22 \pm 2,73$ | | |

*T testi, **Mann-Whitney U Testi

4.8. PLK-4 ve PHH-3 Analizi

İncelediğimiz çalışmada, PLK-4 ve PHH-3 skorları arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Bulgular, PLK-4 düşük skorlu hastaların PHH-3 ortalama skorunun $1,85 \pm 1,68$ olduğunu, yüksek skorlu hastaların ise $3,46 \pm 2,89$ olduğunu göstermektedir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve PLK-4 skoru yüksek olan olgularda PHH-3 skorunun daha yüksek olduğu görülmektedir. ($p < 0,001$) (Tablo 14).

| Tablo 14. PLK-4 ve PHH-3 analizi | | |
|---|-----------------------------|--------------------|
| | | PHH-3 skoru |
| | ortalama±stan. sapma | p |
| PLK-4 Düşük Skor | 1,85±1,68 | <0,001 |
| PLK-4 Yüksek Skor | 3,46±2,89 | |

4.9. Cinsiyete Göre PHH-3 ve PLK-4 Analizi

Cinsiyetin PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Cinsiyet ve PLK-4 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p = 0.005). Erkeklerde PLK-4 ekspresyonu kadınlara göre anlamlı derecede yüksektir. (Tablo 15).

| Tablo 15. Cinsiyete göre PHH-3 ve PLK-4 analizi | | | |
|--|--------------|--------------------|--------------------|
| | n (%) | PHH-3 p | PLK-4 p |
| Erkek | 28 (28) | 0,165 | 0,005 |
| Kadın | 72 (72) | | |

4.10. Papiller Tiroid Karsinomu ve Papiller Mikrokarsinom Histolojik Tiplerinin PHH-3 boyanması, PLK-4 boyanması, Mitoz ve Lenfositik tiroidit ilişkisi

PHH-3 boyanması, PLK-4 boyanması, mitoz ve lenfositik tiroidit ile histolojik tipler arasındaki ilişkiyi gösteren veriler "Tablo 16. Histolojik tiplerin PHH-3, PLK-4 boyanma, mitoz ve lenfositik tiroidit ilişkisi" tablosunda detaylandırılmıştır.

PHH-3 boyanması; Klasik Alt Tip PTK (p=0,002), İFVPTK (p=0,018), İEFVPTK (p<0,001), Warthin Benzeri Alt Tip PTK (p=0,016), YDDTK (p=0,004), AK (p<0,001) ve PMK Uzun Hücreli Alt Tip (p=0,006) için anlamlı iken; Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK (p=0,902), Uzun Hücreli Alt Tip PTK (p=0,059), Hobnail Alt Tip PTK (p=0,059), Onkositik Alt Tip PTK (p=0,192), Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK (p=0,862), PMK Klasik Alt Tip (p=0,210), PMK İnfiltratif Folliküler Varyant (p=0,539), PMK Onkositik Alt Tip (p=0,222) ve Solid Trabeküler Alt Tip PTK (p=0,796) için anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

PLK-4 boyanması; Warthin Benzeri Alt Tip PTK (p=0,018), PMK Klasik Alt Tip (p=0,021) ve PMK Uzun Hücreli Alt Tip (p=0,002) için anlamlı iken; Klasik Alt Tip PTK (p=0,165), Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK (p=0,125), İFVPTK (p=0,061), İEFVPTK (p=0,267), Uzun Hücreli Alt Tip PTK (p=0,454), Hobnail Alt Tip PTK (p=0,317), Onkositik Alt Tip PTK (p=0,088), Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK (p=0,626), YDDTK (p=0,905), AK (p=0,442), PMK İnfiltratif Folliküler Varyant (p=0,681), PMK Onkositik Alt Tip (p=1,000) ve Solid Trabeküler Alt Tip PTK (p=0,276) için anlamlı bir ilişki sergilememiştir.

Mitoz; İFVPTK (p=0,018), Uzun Hücreli Alt Tip PTK (p=0,009), YDDTK (p=0,003), AK (p=0,001), PMK Klasik Alt Tip (p=0,022) ve PMK Uzun Hücreli Alt Tip (p=0,007) için anlamlı iken; Klasik Alt Tip PTK (p=0,450), Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK (p=0,620), İEFVPTK (p=0,780), Warthin Benzeri Alt Tip PTK (p=0,820), Hobnail Alt Tip PTK (p=0,450), Onkositik Alt Tip PTK (p=1,000), Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK (p=1,000), PMK İnfiltratif Folliküler Varyant (p=0,582), PMK Onkositik Alt Tip (p=1,000) ve Solid Trabeküler Alt Tip PTK (p=1,000) için anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

Lenfositik Tiroidit; İFVPTK (p=0,040), PMK Klasik Alt Tip (p=0,030) ve PMK İnfiltratif Folliküler Varyant (p=0,030) için anlamlı iken; Klasik Alt Tip PTK (p=0,760), Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK (p=1,000), İEFVPTK (p=0,710), Uzun Hücreli Alt Tip PTK (p=1,000), Warthin Benzeri Alt Tip PTK (p=0,550), Hobnail Alt Tip PTK (p=1,000), Onkositik Alt Tip PTK (p=1,000), Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK (p=1,000), YDDTK (p=1,000), AK (p=1,000), PMK Uzun Hücreli Alt Tip (p=1,000), PMK Onkositik Alt Tip (p=1,000) ve Solid Trabeküler Alt Tip PTK (p=1,000) için anlamlı bir ilişki sergilememiştir.

| Tablo 16. PTK ve PMK histolojik tiplerinin PHH-3 boyanması,PLK-4 boyanması, mitoz ve lenfositik tiroidit ilişkisi | | | | | |
|--|--------------|------------------|--------------|--------------|----------------------------|
| | | PHH-3 | PLK-4 | Mitoz | Lenfositik Tiroidit |
| | n (%) | p | | | |
| Klasik Alt Tip PTK | 14 (14) | 0,002 | 0,165 | 0,450 | 0,760 |
| Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK | 10 (10) | 0,902 | 0,125 | 0,620 | 1,000 |
| İFVPTK | 6 (6) | 0,018 | 0,061 | 0,018 | 0,040 |
| İEFVPTK | 17 (17) | <0,001 | 0,267 | 0,780 | 0,710 |
| Uzun hücreli Alt Tip PTK | 11 (11) | 0,059 | 0,454 | 0,009 | 1,000 |
| Warthin Benzeri Alt Tip PTK | 2 (2) | 0,016 | 0,018 | 0,820 | 0,550 |
| Hobnail Alt Tip PTK | 4 (4) | 0,059 | 0,317 | 0,450 | 1,000 |
| Onkositik Alt Tip PTK | 1 (1) | 0,192 | 0,088 | 1,000 | 1,000 |
| Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK | 1 (1) | 0,862 | 0,626 | 1,000 | 1,000 |
| YDDTK | 5 (5) | 0,004 | 0,905 | 0,003 | 1,000 |
| AK | 9 (9) | <0,001 | 0,442 | 0,001 | 1,000 |
| PMK klasik alt tip | 7 (7) | 0,210 | 0,021 | 0,022 | 0,030 |
| PMK infiltratif folliküler varyant | 4 (4) | 0,539 | 0,681 | 0,582 | 0,030 |
| PMK uzun hücreli alt tip | 7 (7) | 0,006 | 0,002 | 0,007 | 1,000 |
| PMK onkositik alt tip | 1 (1) | 0,222 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Solid trabeküler alt tip PTK | 1 (1) | 0,796 | 0,276 | 1,000 | 1,000 |

*n:4 ve altında olan gruplar analiz dışı bırakılmıştır. Mann-Whitney U Testi

4.11. Papiller Tiroid Karsinomu ve Papiller Mikrokarsinom Gruplandırılmış Alt Tiplerinde PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırması

Çalışmamızda, çeşitli PTK ve PMK alt tiplerinde PHH-3 ve PLK-4 ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. PTK agresif alt tipler grubunda 21 örnek bulunurken, PHH-3 için p değeri 0,028 ve PLK-4 için 0,015 olarak belirlenmiştir. PTK düşük dereceli tipler grubunda 50 örnekle PHH-3 için p değeri 0,210 ve PLK-4 için 0,340 olarak gözlemlenmiştir. AK'da 9 örnek değerlendirilmiş olup, PHH-3

için p değeri 0,011 ve PLK-4 için 0,007 olarak saptanmıştır. PMK agresif alt tipler grubunda 7 örnekle PHH-3 için p değeri 0,006 ve PLK-4 için 0,002 bulunmuştur. PMK düşük dereceli tipler grubunda 13 örnekle PHH-3 için p değeri 0,290 ve PLK-4 için 0,410 olarak kaydedilmiştir (Tablo 17). PTK agresif alt tipleri, AK ve PMK agresif alt tipler gruplarında hem PHH-3 hem de PLK-4 ile anlamlı ilişki mevcuttur ($p < 0,05$). PTK ve PMK düşük dereceli tipler gruplarında ise her iki protein için de ekspresyon farklılıkları ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Gruplandırılmış Kategoriler:

PTK Agresif Alt Tipler*: Uzun Hücreli Alt Tip PTK, Hobnail Alt Tip PTK, Şeffaf Hücreli Alt Tip PTK, YDDTK, Solid Trabeküler Alt Tip PTK

PTK Düşük Dereceli Tipler: Klasik Alt Tip PTK, Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK, IFVPTK, İEFVPTK, Warthin Benzeri Alt Tip PTK, Onkositik Alt Tip PTK

PMK Agresif Alt Tipler:** PMK uzun hücreli Alt Tip

PMK Düşük Dereceli Tipler: PMK klasik Alt Tip, PMK onkositik Alt Tip, PMK İnfiltratif folliküler Varyant

| Tablo 17. PTK ve PMK Gruplandırılmış Alt Tiplerinde PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırması | | | |
|---|----------|------------------|------------------|
| Grup | n | PHH-3 (p) | PLK-4 (p) |
| PTK Agresif Alt Tipler* | 22 | 0,028 | 0,015 |
| PTK Düşük Dereceli Tipler | 50 | 0,210 | 0,340 |
| Anaplastik Karsinom | 9 | 0,011 | 0,007 |
| PMK Agresif Alt Tipler** | 7 | 0,006 | 0,002 |
| PMK Düşük Dereceli Tipler | 12 | 0,290 | 0,410 |

4.12. Mortalite Gösteren Histolojik Alt Tiplerin Dağılımı

Çalışmamızda mortalite gelişen olgular, sahip oldukları histolojik alt tiplere göre sınıflandırılmıştır. Mortalite gözlenen toplam 9 olgunun verileri incelenmiş; her bir histolojik alt tip için olgu sayısı (n) ve bu sayının toplam mortal olgular içindeki yüzdesi (%) belirlenerek Tablo 11'de sunulmuştur. Bu kapsamda değerlendirilen histolojik alt tipler; Anaplastik Karsinom, Uzun Hücreli Alt Tip, Hobnail Alt Tip, Yüksek dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu, Klasik Alt Tip ve PMK infiltratif folliküler varyanttır. Bu tabloya göre AK en yüksek mortalite oranına sahip tiroid karsinomu olarak görülmektedir.

| Tip | n (9) | % |
|------------------------------------|-------|----|
| AK | 4 | 36 |
| Uzun Hücreli Alt Tip PTK | 1 | 9 |
| Hobnail Alt Tip PTK | 1 | 9 |
| YDDTK | 1 | 9 |
| Klasik Alt Tip PTK | 1 | 9 |
| PMK infiltratif folliküler varyant | 1 | 9 |

*Mann-Whitney U Testi

4.13. Olguların TNM Evre Grupları Arasında PHH-3 ve PLK-4 Düzeyleri Açısından Analiz

Tümörlerin TNM evrelemesi ve bu evreler arasında PHH-3 ekspresyonundaki farklılıklar incelenmiştir. Hastaların büyük bir kısmının erken evre tümörlere (pT1a ve pT1b) sahip olduğu görülmektedir. pT1 tümörler, 2 cm veya daha küçük boyuttadır ve tiroid kapsülü ile sınırlıdır. Erken evre tümörler (pT1a) ile ileri evre tümörler (pT3a (p=0,034) ve pT3b (p=0,003)) arasında PHH-3 ekspresyonunda anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir. Yani tümör evresi ilerledikçe pT3 evrelerinde), pT1 evrelerine kıyasla PHH-3 düzeylerinde de artış görülmekte olup istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler mevcuttur. TNM grupları arasında PLK-4 ekspresyonu açısından ise anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p = 0.230) (Tablo 19 ve 20).

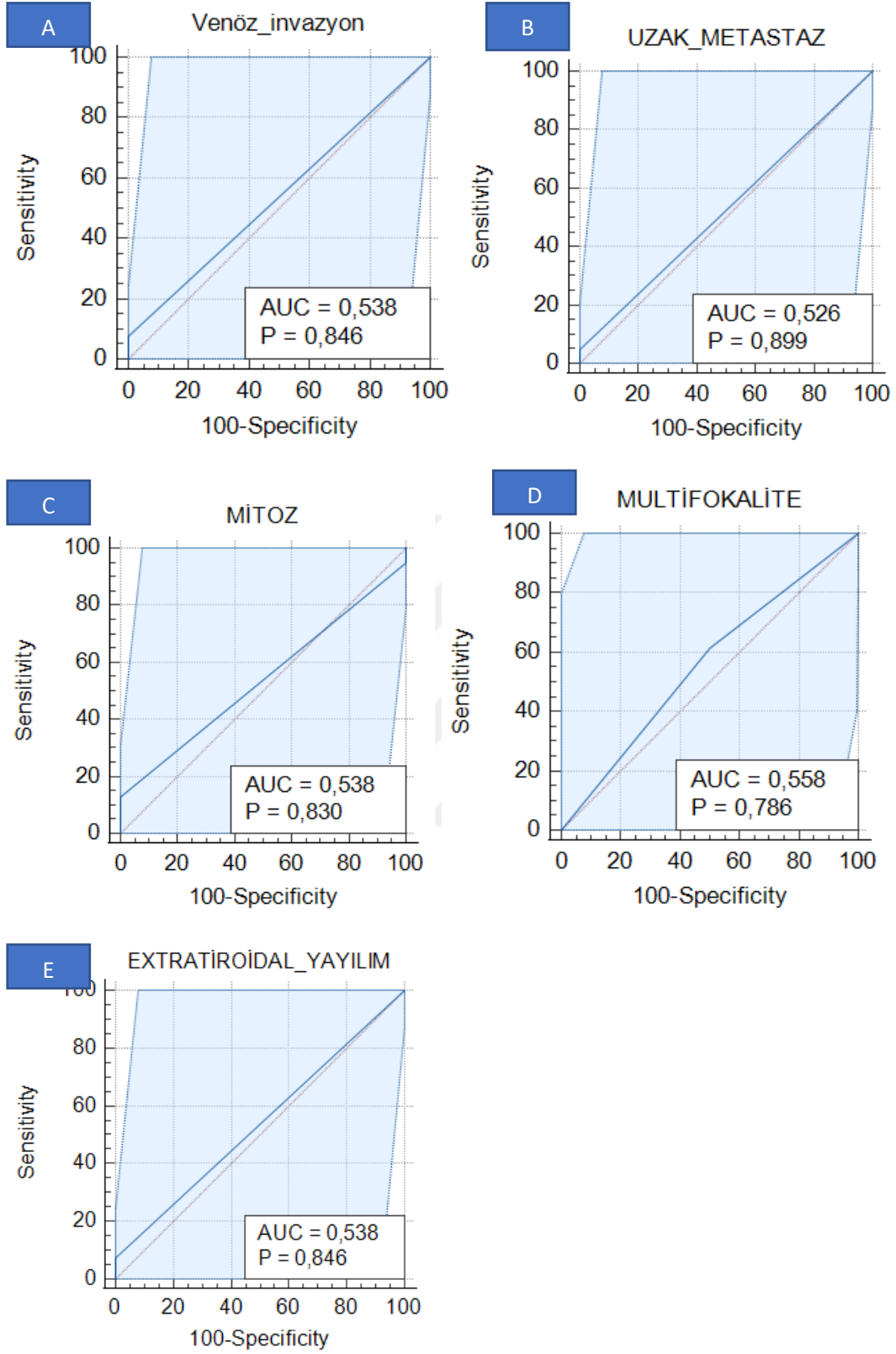
| Tablo 19. TNM evrelemesi verileri | | |
|--|----------|----------|
| TNM | n | % |
| pT1a | 20 | 20 |
| pT1b | 47 | 47 |
| pT2 | 17 | 17 |
| pT3a | 5 | 5 |
| pT3b | 11 | 11 |

| Tablo 20. TNM grupları arasında PHH-3 açısından analiz | | |
|---|------|--------------|
| TNM | | p |
| pT1a | pT1b | 0,942 |
| pT1a | pT2 | 0,201 |
| pT1a | pT3a | 0,034 |
| pT1a | pT3b | 0,003 |
| pT1b | pT2 | 0,371 |
| pT1b | pT3a | 0,065 |
| pT1b | pT3b | 0,005 |
| pT2 | pT3a | 0,587 |
| pT2 | pT3b | 0,384 |
| pT3a | pT3b | 1,000 |

*ANOVA testi uygulanmıştır.

414. Venöz İnvazyon, Uzak Metastaz, Multifokalite, Ekstratiroidal Yayılım ile PHH-3 ilişkisi

ROC analizleri, Venöz İnvazyon (Vİ-PHH-3), Uzak Metastaz (UM-PHH-3), Mitoz (Mitoz-PHH-3), Multifokalite (MF-PHH-3) ve Ekstratiroidal Yayılım (ETY-PHH-3) için gerçekleştirilmiştir. Vİ-PHH-3 için ≤ 1 referans değerinde %7,69 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0,539 AUC değeri elde edilmiştir ($p=0,846$). UM-PHH-3 için ≤ 0 referans değerinde %5,13 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0,526 AUC değeri bulunmuştur ($p=0,899$). Mitoz-PHH-3 için > 1 referans değerinde %12,82 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0,538 AUC değeri belirlenmiştir ($p=0,830$). MF-PHH-3 için ≤ 0 referans değerinde %61,54 duyarlılık ve %50 özgüllük ile 0,558 AUC değeri elde edilmiştir ($p=0,786$). ETY-PHH-3 için ≤ 1 referans değerinde %7,69 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 0,538 AUC değeri saptanmıştır ($p=0,846$). (Şekil 24 ve Tablo 21).



Şekil 24. ROC analizleri A: Venöz invazyon – PPH-3, B: Uzak Metastaz- PPH-3, C: Mitoz-PPH-3, D: Multifokalite–PPH-3, E: Ekstratiroidal Yayılım – PPH-3

Tablodaki (Tablo 21) VI-PHH-3, UM-PHH-3, Mitoz-PHH-3 ve ETY-PHH-3 indeksleri %100 özgüllük gösterse de, tüm indeksler geniş güven aralıkları ve yüksek p değerleri nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edicilik gücüne sahip değildir. Bu veriler, PHH-3'ün incelenen Vİ, UM, MF veya ETY durumlarını tek başına güvenilir bir şekilde ayırt edebildiğine dair anlamlı bir sonuç ortaya koymamaktadır ve teşhis etmede anlamlı sonuçlar sunmamaktadır. Değişkenlerin istatistiksel kategorik farklılıkları nedeniyle PLK-4 ile analiz sunulmuştur.

| Tablo 21. Venöz İnvazyon,Uzak Metastaz, Multifokalite, Ekstratiroidal Yayılım İndekslerinin ROC Analizi Sonuçları | | | | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|----------|------------|
| | Referans değer | Duyarlılık | %95 Güven Aralığı | Özgüllük | %95 Güven Aralığı | p | AUC |
| Vi-PHH-3 | ≤1 | 7,69 | 1,6-20,9 | 100,0 | 15,8-100,0 | 0,846 | 0,539 |
| UM-PHH-3 | ≤0 | 5,13 | 0,6-17,3 | 100,0 | 15,8-100,0 | 0,899 | 0,526 |
| Mitoz-PHH-3 | >1 | 12,82 | 4,3-27,4 | 100,0 | 15,8-100,0 | 0,830 | 0,538 |
| MF-PHH-3 | ≤0 | 61,54 | 44,6-76,6 | 50,0 | 1,3-98,7 | 0,786 | 0,558 |
| ETY-PHH-3 | ≤1 | 7,69 | 1,6-20,9 | 100,0 | 15,8-100,0 | 0,846 | 0,538 |

*Vİ: Venöz İnvazyon, UM: Uzak Metastaz, MF: Multifokalite, ETY: Ekstratiroidal Yayılım

** T testi ve Mann-Whitney U Testi

5.TARTIŞMA

Tiroid kanseri son 30 yılda dünyada artmış prevelansı ile dikkat çeken en yaygın endokrin malignitedir ¹¹³. PTK, tiroid kanserinin en yaygın histolojik alt tipidir ve vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur ¹⁹. Tiroid karsinomları tüm kanserler içerisinde %3'lük oranla dokuzuncu sırada yer alır. Hastaların büyük kısmı 55-64 yaş aralığında olup ortalama görülme yaşı 51'dir ²⁵. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 49,5'tir.

Tiroid kanserinde prognoz genel olarak iyi olup 5 yıllık sağkalım oranı %98'dir. Ancak iyi diferansiye tiroid kanseri olan hastaların yaklaşık %10'unda progresif invaziv primer hastalık, %5'inde UM ve %20-%30'unda rekürrens görülebilmektedir ¹¹⁴. Yüksek riskli PTK vakalarını belirlemek amacıyla, farklı histopatolojik proliferatif belirteçler kullanarak tümör agresifliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır ¹¹⁵.

PTK'larda prognostik açıdan önemli klinikopatolojik parametreler; hasta yaşı, cinsiyet, tümör boyutu, kapsül varlığı, kapsül invazyonu, infiltratif patern, ETY, MF, lenfatik invazyon, venöz invazyon, lenf nodu metastazı ve UM'ın varlığıdır¹¹⁶.

Çalışmamızın amacı immünohistokimyasal proliferatif belirteçler ve PTK farklı histolojik alt tipleri ve AK ile prognostik klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyonları araştırmak ve tümör henüz küçük boyutta iken agresifliği konusunda öngörülebilir parametreleri saptamaktır. Bu nedenle çalışmamızda, 100 adet PTK, PMK ve AK vakasında PLK-4 ve PHH-3 immünohistokimyasal biyobelirteçleri değerlendirmiştir.

Çalışmamızda, tiroid mikrokarsinomları ve diferansiye tiroid karsinomlarında PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun prognostik belirteçler ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, PHH-3 ekspresyonunun UM varlığı ve tümörün agresif histolojik tipleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Özellikle AK'da yüksek PHH-3 ekspresyonu, bu tümörlerin agresif doğasını yansıtmaktadır¹¹⁷. Bizim bulgularımız da literatürle uyumlu olup AK'da PHH-3(p=0.011) ve PLK-4 (p=0.007) ekspresyonları anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. PLK-4 ekspresyonu ise gruplandırılmış agresif histolojili tipler ve

cinsiyetle ilişkili bulunmuş olup, erkeklerde daha yüksek PLK-4 ekspresyonu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, mitoz sayısı ile nüks ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,001$). Nüks ve mortalite, çoğunluğunu agresif davranış gösteren; AK, uzun hücreli alt tip, hobnail alt tip, yüksek dereceli diferansiye tiroid karsinomu, pmk infiltratif folliküler varyantın oluşturduğu histolojik tiplerde görülmüştür. Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, yüksek mitoz hızının tiroid kanserlerinde kötü prognozun bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Bahsi geçen çalışmada, ADTK'larında yüksek mitotik sayı ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş iken ($p = 0.01$) tek değişkenli analizde mortalite ile ilişkili önemli bir prognostik faktör bildirmemiştir. Bulgular, yüksek mitoz sayısının kötü prognoza işaret edebileceği fikrini desteklerken, bu çalışmada belirtilen spesifik p değeri ($p < 0.001$) verilmemiştir ¹¹⁸.

Tümör agresifliğini gösteren mitoz ile korele bir belirteç olan Ki-67 malign tümörlerdeki intrinsik hücre popülasyonunun proliferatif aktivitesi ile ilişkili bir nükleer antijendir ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilir. Yüksek Ki-67 ekspresyonu, çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz, ileri klinikopatolojik özellikler, UM ve artmış hastalık nüks riski ile ilişkilendirilmiştir ^{119,120}. Ancak PTK'da rutin bir prognostik belirteç olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte DSÖ tarafından kullanımı ile ilgili öneriler bulunmaktadır.¹⁸

Hastalığın indolen doğası nedeniyle, PTK genellikle diğer tümörlere kıyasla düşük Ki-67 değerine sahiptir ve bu nedenle sınırlı kullanıma sahip olduğu düşünülmektedir. Proliferasyon yaygın olarak nükleer antijen Ki-67'nin immünohistokimyasal değerlendirmesiyle tahmin edilse de, tiroid tümörlerinde çeşitli gruplar tarafından farklı sonuçlar bulunmuştur¹²¹. PTK için önerilen Ki-67 kesim değerleri çalışmalar arasında belirgin farklılık göstermektedir (örneğin %31.2¹²² vs. %1¹²¹). Bu durum, standardizasyon eksikliğine işaret eder. Song vd.'nin (2011) çalışmasında Ki-67'in PTK (%40.59) ve benign lezyonlar (%37.09) arasında istatistiksel fark olmadığı bildirilmiştir ve CK19 ve galektin-3 gibi belirteçlerin Ki-67'den daha yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğu vurgulanmıştır (CK19: %96.37, galektin-3: %96.82)¹²³. Bizim rutin pratiğimizde DSÖ 2022 sonrası PTK'larında ki67 değerlendirmesi yapıldığından olgularımızın

Ki-67 verileri çalışmamızda sunulamamıştır. Bununla birlikte, PTK'da daha yüksek Ki-67 ekspresyonu bazı çalışmalarda daha agresif davranış ve daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişki metastaz veya mortalite ile değil, esas olarak hastalık rekürrensi ile ilişkilidir¹²¹. Lei ve ark. 430 PTK örneğini analiz etmiş ve Ki-67 proliferasyon indeksi > %5 ile lenf nodu metastazı ve daha kötü HS arasında pozitif bir ilişki tespit etmiştir¹²⁴. Matsuse ve ark. TERT promoter mutasyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks arasındaki ilişkiyi incelemiş ve proliferasyon indeksi > %10'un 5,5 kat artmış nüks riski ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir¹²⁵. Lindfors ve ark. ise proliferasyon indeksi > %3 ile daha düşük HS arasında bir ilişki kurmuştur¹²⁶. Ito ve ark. 371 PTK hastasında Ki-67'nin prognostik değerini araştırmış ve Ki-67 hasta yaşı, ETY ve UM ile ilişkili bulunmuştur¹²¹. Ki-67 ile ilgili bir verimiz olmamakla birlikte bir proliferasyon belirteci olarak görülen PHH-3 ile yaş arasında bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif bir ilişki ($p \leq 0,001$, $r=0,432$) bulunmuştur.

Yeon J ve ark yaptığı çalışmada PTK'li ardışık hastalardan oluşan kohortta, iyi diferansiye tiroid kanserlerinde yeterince tanımlanmamış olan mitotik aktivite artışının PTK vakalarının %19,5'inde görülen yaygın bir fenomen olduğunu tespit etmişlerdir¹²⁷. Ek olarak, PTK'lerde mitotik aktivitenin artmasıyla birlikte pozitif cerrahi sınır, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, mikroskopik tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Düşük mitotik aktivitenin, daha kötü patolojik özelliklerle de bağımsız olarak ilişkili olduğu özellikle vurgulanmıştır. Yüksek mitotik aktivite, çok değişkenli analizde nüks riskinde artışla ilişkili bulunmamış ancak, bu veri değerlendirilirken alt grubun örneklem büyüklüğünün oldukça küçük olduğunun göz önünde bulundurulması özellikle vurgulanmıştır. Yine de bu çalışmada yeni bir bulgu olan düşük mitotik aktivite ile ilişkili nüks riskindeki artışın dikkate alınması önemlidir¹²⁷. Literatürde, önceki çalışmalar MTK ve ADTK bağlamında mitotik aktiviteyi dikkate almış olsa da^{94,128-130} düşük mitotik aktiviteye sahip PTK'nin davranışını tanımlayan çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda İFVPTK, uzun hücreli alt tip PTK, YDDTK, AK ve PMK Klasik alt tip ve özellikle AK (çok düşük p değeri ile ($p < 0,001$) yüksek mitotik aktivite ile ilişki göstermektedir. Ayrıca, PMK uzun hücreli alt tip için verilen p değeri (0,007) de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu

düşündürmektedir. Bu sonuçlar, mitozun farklı histolojik tiplerde değişen prognostik değerlere sahip olabileceğini ve özellikle daha agresif seyirli tiroid kanserlerinde (YDDTK, AK) önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Alzumaili ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MTK hastalarında mitotik indeksin $\geq 5/10$ HPF olmasının hastalığa özgü sağkalımı önemli ölçüde kötüleştirdiğini bulmuşlardır¹³⁰. Wong ve arkadaşları, özellikle >5 mitoz veya tümör nekrozu ve korunmuş papiller mimariye sahip PTK olarak tanımlanan bir yüksek dereceli özelliklere sahip PTK kohortunu tanımlamıştır⁹⁴. Çalışmalarında, PTK yüksek dereceli özellikler içerenlerin, ADTK'ye göre daha ileri evre hastalık (pT4) ve lenf nodu metastazı oranlarının daha yüksek olması ve yüksek dereceli özelliklere sahip PTK hastalarında hastalığa özgü sağkalımın daha kötü olması nedeniyle, Turin önerisindeki kriterlere göre DSÖ tarafından şu anda tanımlanan ADTK'dan ayrı bir grup olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir⁹⁴. Lee-Saxton yaptığı bir çalışmada düşük riskli olarak değerlendirilen mitotik aktivitesi düşük 61 hastanın 3'ünde nüks görülmüş ve nüks oranı %4,9 olarak saptanmıştır¹²⁷. Bu bulgular, mitotik aktivite düzeyinin PTK'da orta risk göstergesi olarak potansiyel rolünü daha da desteklemektedir, ancak bu konu gelecekteki çalışmalarda daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Çalışmamız ile ayrıca, mitotik aktivitenin nüks ($p < 0,001$) ve mortalite ($p < 0,001$) için güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik belirteç olduğu belirlenmiştir.

PHH-3, mitoz sırasında hücre çekirdeğinde fosforilasyonla aktive olan bir histon proteindir ve mitotik aktivitenin doğrudan bir göstergesidir¹³¹. Ki 67 hücre döngüsünün tüm aktif fazları sırasında ifade edilir^{132,133}, oysa PHH-3 mitotik fazın daha spesifik bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır, çünkü antikor nükleer proteini yalnızca serin 10 lokalizasyonunda fosforile edildiğinde tespit eder. İmmünohistokimyasal yöntem ile hematoksilen ve eozinle boyanmış histolojik kesitlerde mitozları taklitlerinden kolayca ayırt etmeyi sağlar ve hücre proliferasyonunu güvenle değerlendirmeye yardımcı olur¹³⁴. Mesane ürotelyal karsinomlarında Ki67 ve PHH-3 ekspresyonlarının prognostik öneme sahip olan klinikopatolojik parametreler ve sağkalım ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan bir çalışmada Ki67 ve PHH-3 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş, Ki67 ve PHH-3 ekspresyon oranları yüksek olan yüksek dereceli

ürotelyal karsinom olgularında sağ kalımın düşük olduğu saptanmıştır ¹⁰⁰. Bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde mitoz ve PHH-3 arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur. Korelasyon katsayısının yüksek olması PHH-3 değerleri arttıkça mitoz aktivitesinin de belirgin şekilde arttığı anlamına gelmektedir. Roc eğrisinde değerlendirilen Mitoz-PHH-3 indeksi ise %100'lük mükemmel özgüllüğe sahip olmasına rağmen, düşük duyarlılık (%12,82) ve 0,538 gibi zayıf bir AUC değeri ile karakterizedir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir p-değeri (0,830) göstermektedir. Yüksek özgüllüğü, yanlış pozitif sonuç verme olasılığının düşük olduğunu gösterse de, düşük duyarlılığı nedeniyle gerçek mitozları gözden kaçırabilme riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Bununla birlikte, PHH-3 immünohistokimyası PTK'da hücre proliferasyonunu değerlendirmek için henüz yeterince kullanılmamaktadır. Yapılan bir çalışma metastatik PTK ve FVPTK'da diğer PTK tiplerine kıyasla PHH-3 immün reaktif hücrelerin oranının arttığını göstermiştir. Normal tiroid dokusunda PHH-3 boyanması görülmemiş ve PTK'nın metastatik potansiyele doğru evrimine bağlı olarak neoplastik hücrelerin proliferasyon hızında bir artış olduğunu düşündürmüştür¹³⁵. Mitotik belirteç PHH-3, hücre döngüsünün geç G2 ve M fazlarında kromatin yoğunlaşmasıyla bağlantılıdır. Melanositik lezyonlarda ¹³⁶, mesane kanserlerinde ¹³⁷ ve ayrıca lenf nodu metastazı olan invaziv meme kanseri hastalarında ¹³⁸ prognostik bilgi sağlamada yararlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise PHH-3 ekspresyonunun UM varlığı ve nüks ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (p=0,0012). Bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, artmış PHH-3 ekspresyonunun tümörün daha agresif bir fenotip sergilediği ve UM potansiyelinin arttığı anlamına gelebileceğini desteklemektedir¹²⁸. PHH-3 immünohistokimyasının tiroid tümörlerinde henüz yeterince değerlendirilmediğini bizim çalışmamızın bu konuda öncü nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Aynı zamanda PHH-3'ün metastatik potansiyeli olan lezyonlara doğru giderek artan bir ekspresyon göstermesi PTK'nin düşük proliferasyon oranlarına sahip bir tümör olduğu bilinmesine rağmen, ona prediktif prognostik değer kazandırır ¹³⁹. PTK'larda proliferatif kapasiteyi belirlemek için PHH-3'ün biyobelirteç olarak

eklenmesi, Ki67 gibi diğer belirteçlerle birlikte, spesifik ve kolayca tekrarlanabilir bir proliferasyon profili oluşturulmasına yardımcı olabilir.

PHH-3 yüksek immün reaktivitesi agresif lezyonların hem yüksek proliferasyon hem de yüksek apoptotik potansiyel gösterdiğini göstermektedir¹³⁵. Benzer sonuçlar diğer kanserlerde de gözlemlenmiştir¹⁴⁰. Ancak bizim çalışmamızda PHH-3 ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile anlamlı bir ilişki göstermemesi ($p=0,456$), bu belirtecin tek başına prognostik bir faktör olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde de PHH-3 düzeyinin tek başına prognostik belirleyici olmadığı, diğer morfolojik ve moleküler belirteçlerle birlikte ele alındığında daha anlamlı bir prognostik sonuç verdiği bildirilmiştir¹³⁵.

Bizim çalışmamızda, PHH-3 ekspresyonunun tümörün histolojik tipi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda PHH-3 boyanması ile histolojik tipler arasındaki ilişki incelendiğinde, Klasik Alt Tip PTK ($p=0,002$), IFVPTK ($p=0,018$), İEFVPTK ($p<0,001$), Warthin Alt Tip PTK ($p=0,016$), YDDTK ($p=0,004$) ve AK ($p<0,001$), PMK uzun hücreli alt tip ($p=0,006$) gibi bazı histolojik tiplerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle AK'da yüksek oranda PHH-3 ekspresyonu gözlenmesi ($p<0,001$), bu tümörlerin yüksek proliferasyon hızını ve agresif biyolojik davranışını yansıtmaktadır. Bu bulgular, PHH-3 immünohistokimyasal boyamasının, tiroid karsinomlarının belirli histolojik alt tipleri ve daha agresif seyirli tiroid karsinomları (YDDTK ve AK) ile ilişkili olabileceğini ve boyut olarak küçük olmasına rağmen uzun hücreli alt tip gibi agresif histolojili olarak öngörülebilecek PMK alt tiplerinde prognostik değer ortaya koyabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın bulguları multifokal PMK ve tüm PTK'ların MF varlığı durumunda hem PHH-3 hem de PLK-4 ekspresyonlarının MF ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Her iki durumda da p değerlerinin 0,05'in altında olması, PHH-3 ve PLK-4 ekspresyon düzeylerindeki farklılıkların multifokal PMK ve MF grupları arasında rastlantısal olmaktan ziyade, istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu immünohistokimyasal belirteçlerin her iki durumda çoklu tümör gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda PLK-4 ekspresyonunun MF ile anlamlı ilişkisi, PLK-4'ün genomik instabiliteyi

kolaylaştırdığı bilinen rolüyle birleştiğinde, multifokal PTK ve PMK'ların daha yüksek derecede genetik karasızlık ile karakterize olabileceğini düşündürmektedir. Bu instabilite, ya tiroid bezi genelinde birden fazla bağımsız tümör odağının de novo oluşumunu teşvik edebilir (poliklonal orijin hipotezini destekleyerek¹⁴¹) ya da mevcut tümör hücrelerinin metastatik ve yayılcı potansiyelini artırarak tiroid bezi içinde ikincil odaklara yol açabilir. Bu durum, PLK-4 ile ilişkili moleküler bir bakış açısı sağlayabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, MF ile PHH-3 arasında anlamlı ilişki olsa da mikrokarsinom odak sayısının PHH-3 ($p=0,0743$) ile anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu bulgular, PHH-3'ün özellikle hücrel çoğalma dinamikleri bağlamında önemli bir gösterge olabileceğini, ancak mikrokarsinom odak sayısı ile doğrudan bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

Yaptığımız değerlendirmede, tümör evresi ilerledikçe PHH-3 ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Özellikle pT1a tümörlere kıyasla pT3a ve pT3b tümörlerde daha yüksek PHH-3 ekspresyonu gözlenmesi, tümörün invaziv potansiyeli ve yayılımı ile artan proliferasyon arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olup, PHH-3'ün tümör evrelemede prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yapılan literatür taramasında, tiroid kanserlerinde PHH-3 ekspresyonu ile tümör evrelemede arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, prognostik faktörler ve sağ kalım üzerine odaklanan araştırmalar mevcuttur. Khan ve ark. (2020) çalışmasında, UM gelişiminde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve ETY gibi faktörlerin önemini vurgularken, PHH-3 gibi proliferatif belirteçlerin metastatik potansiyel ile ilişkisi tartışılmamıştır¹⁴². Benzer şekilde, Tavarelli ve ark. (2017) pT3 PTK'da heterojen prognostik özellikleri incelemiş ve risk tabakalandırmasında tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve RAI tedavi direnci gibi parametrelerin önemine dikkat çekmiştir¹⁴³. Bu çalışmalar, PHH-3'ün evrelemeden ziyade proliferatif aktivite ve tümör agresivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut veriler ışığında, PHH-3'ün prognostik bir belirteç olarak kullanımı daha çok sağ kalım analizleri ve metastatik potansiyel değerlendirmeleriyle ilişkilendirilmektedir. Mitotik aktivitesi olmayan, düşük ve yüksek olan PTK'lerin klinik ve histopatolojik

özellikleri karşılaştırılmış ve mitotik aktivite arttıkça tümör boyutunun da arttığı görülmüştür¹²⁷. Bizim çalışmamızda da mitoz ile arasında güçlü korelasyon bulunan PHH-3($p \leq 0,001$, $r=0,953$) açısından; pT1a (en küçük tümör boyutu) ile pT3a (daha büyük tümör boyutu) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,034$). Bu, pT3a evresindeki tümörlerde pT1a evresine göre daha yüksek mitotik aktivite olabileceğini düşündürmektedir.

Mitoz sayısının değerlendirilmesi, özellikle ADTK prognostik öneme sahiptir.¹²⁸ Bizim çalışmamızda PLK-4 boyanması ile spesifik histolojik tipleri karşılaştırdığımızda Warthin Alt Tip ($p=0,018$), PMK uzun hücreli alt tip ($p=0,002$) ve PMK klasik alt tip ($p=0,021$) histolojik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Diğer yüksek dereceli ve agresif potansiyele sahip histolojik tipleri gruplandırarak yaptığımız analizde de PLK-4 boyanması ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Çalışmamızda PLK-4 ekspresyonunun histolojik tip olarak PMK klasik: $p=0,021$ ve PMK uzun hücreli alt tip $p=0,002$ ile istatistiksel anlamlı bulunması literatürdeki agresif davranışla ilişkilendirilen bu belirteçlerin tümör boyutundan bağımsız heterojenite sergileyebileceğini düşündürmektedir. Bu farklılık, örneklem büyüklüğü, immunohistokimyasal protokol varyasyonları veya hasta popülasyonundaki biyolojik çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir.

Ayrıca PLK-4 ekspresyonu ile histolojik tipler arasında anlamlı bir fark bulunmaması PLK-4'ün tiroid kanseri progresyonunda rol oynayabileceğini, ancak histolojik farklılaşma ile doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir.

Ancak mitoz sayısı ile PLK-4 ekspresyonu arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır Bu durum, mitoz sayısının ve bu belirteçlerin farklı mekanizmalar üzerinden prognostik bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

PLK-4, hücre siklusu düzenlenmesi, sentrozom duplikasyonu ve mitozun doğru tamamlanmasında kritik rol oynayan bir serin/treonin kinazdır¹⁰⁴. Literatürde, PLK-4 ekspresyonunun çeşitli solid tümörlerde agresif seyir ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Ancak, bizim çalışmamızda PLK-4 ekspresyonu ile UM, lenf nodu metastazı veya nüks arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır. Bu sonuç, PLK-4'ün tiroid kanserlerinde prognostik bir belirteç olarak değerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. PLK-4'ün insan neoplazmlarında mutasyon sıklığı henüz yeterince bilinmemekle birlikte, sentriol ve sentrozom çoğalma döngüsünü düzenlemedeki önemi ve diğer birçok proteinle bağlantısı nedeniyle, araştırmacılar PLK-4'ü potansiyel bir kanser biyobelirteci olarak incelemeye odaklanmışlardır¹⁴⁷. Bizim çalışmamızda PLK-4 doğrudan prognostik bir belirteç olmasa da, tiroid kanseri patogenezinde PLK-4'ün rolünü anlamak, hastalığın altında yatan mekanizmalar hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Bizim çalışmamızda vaka sayısı azlığı nedeniyle spesifik alt tipler ile genel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olsa da, gruplandırarak yaptığımız analizde tiroid kanserinin belirli alt tiplerinde anlamlı ilişki bulunmuş olması (örneğin, daha agresif DTK'leri, PMK'lar ve AK'lar) PLK-4'ün, belirli moleküler profillere sahip hasta gruplarında ve prognostik veya prediktif bir belirteç olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.

Li ve arkadaşları, meme kanseri dokularında PLK-4 mRNA ekspresyonunda artış ve yüksek PLK-4 ekspresyonu ile lenf nodu ve UM arasında bir ilişki bulmuşlardır, bu da PLK-4'ün meme kanserinin potansiyel bir prognostik faktörü olabileceğini düşündürmektedir¹⁰⁵. Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde de benzer bir eğilim gösterilmiştir¹⁰⁶. Yazarlar, PLK-4 ekspresyonunun artmasının, klinik tümör örneklerinde TNM evresinin ilerlemesi, metastaz ve tümör boyutunun büyümesi ile ilişkili olduğunu ve hastalarda HS ve genel sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, PLK-4, birçok epitelyal kanserde kötü prognoz için bağımsız bir prediktif faktör gibi görünmektedir¹⁴⁸.

Önceki bazı klinik çalışmalar, PLK-4'ün kolorektal kanser, gliomlar, prostat kanseri ve renal hücreli karsinom gibi çeşitli kanser dokularında yüksek düzeyde eksprese olduğunu ortaya koymuştur¹¹¹. Örneğin, bir çalışma, PLK-4 ekspresyonunun, benign prostat dokularına kıyasla insan prostat kanseri dokularında arttığını göstermiştir¹⁴⁹. Başka bir çalışma da, PLK-4 proteini ve mRNA ekspresyonlarının, tümör çevresi dokularına kıyasla kolorektal kanser dokularında yükseldiğini göstermektedir. Bu bulgular, PLK-4 ekspresyonunun normal tiroid bezi dokularına kıyasla PTK tümör dokularında yükseldiğini

gösteren çalışmamızın sonuçlarıyla benzerdir. Bizim çalışmamızda, PLK-4 ekspresyonu, PTK tümör dokularında normal tiroid bezi dokularına oranla belirgin bir artış sergilemektedir. Bu muhtemelen PLK-4 ekspresyonunun hücrelerin proliferasyon derecesi ile ilişkili olması ve kanser hücrelerinin aktif proliferasyon ve bölünme ile karakterize olması nedeniyledir ¹⁴⁹.

Yapılan çalışmalar, PLK-4 ekspresyonunun çeşitli kanser türlerinde tümör ilerlemesi ve prognostik belirteçlerle ilişkisini ortaya koymuştur. Cao ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, mide kanseri olan hastalarda yüksek tümör PLK-4 ekspresyonunun artmış T evresi ve TNM evresi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁴⁶. Benzer şekilde Duan ve ark. (2022), kolorektal kanserli hastalarda yüksek PLK-4 ekspresyonunun ileri TNM evresi ve kısalmış genel sağkalım ile ilişkili olduğunu belgelemiş, ayrıca PLK-4 inhibisyonunun 5-Fluorourasil kemoterapisine duyarlılığı artırdığını deneysel olarak kanıtlamıştır¹⁴⁴. Renal hücreli karsinom vakalarını inceleyen Jiang ve ark. (2022) ise tümör dokusunda yüksek PLK-4 ekspresyonunun ileri T evresi, N evresi ve TNM evresi ile korelasyon gösterdiğini, aynı zamanda azalmış sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir¹⁴⁵. Bu bulgular kolektif olarak PLK-4'ün multipl solid tümörlerde hastalık agresifliği ve klinik evreleme için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bunun olası açıklamalarını şu şekilde ifade etmişlerdir. İlk olarak, PLK-4, Wnt/ β -katenin sinyal yolunu ayarlayarak tümör hücresi proliferasyonunu ve invazyonunu teşvik eder ¹⁵⁰. İkincisi, PLK-4, PI3K/Akt sinyal yolunu aracılığıyla epitelyal-mezenkimal geçişi indükler ve bu da tümör hücresi göçünü ve invazyonunu kolaylaştırır ¹⁵¹. Üçüncüsü ise PLK-4, ARP2/3 aracılı aktin hücre iskeleti yeniden düzenlenmesini sağlayarak metastazı kolaylaştırır ¹⁵².

Ancak, PTK hastalarında PLK-4 ekspresyonu ile tümör özellikleri arasındaki bağlantı henüz net olarak belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda, tümörde PLK-4 ekspresyonu, PTK hastalarında ETY ile bağlantılı bulunmuştur. PLK4 ekspresyonunun PTK hastalarında ETY ile ilişkili bulunması, bu etkinin yukarıda tanımlanan birden fazla yolak üzerinden gerçekleşmesi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu mekanizmaların bir arada veya birbirini destekleyerek çalışması, PLK4 yüksekliğinin PTK'da ETY ile bağlantısını açıklayabilir.

Çalışmamızda PLK-4 ekspresyonunun cinsiyetle ilişkili olduğu ve erkeklerde daha yüksek PLK-4 ekspresyonu saptandığı bulunmuştur ($p=0,005$). Bu bulgu, literatürde daha önce gösterilmemiş olup¹⁵³, tümör PLK-4 ekspresyonunun cinsiyetle ilişkili olmadığına dair önceki bulgularla uyumlu değildir^{106,146} ve erkeklerde daha yüksek PLK-4 ekspresyonunun daha agresif tümör biyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu sonucun doğrulanması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde, tiroid kanserinin kadınlarda erkeklere kıyasla 2 ila 9 kat daha sık izlendiği bildirilmektedir. Ancak, bazı çalışmalarda erkeklerde tiroid kanserinin daha agresif seyrettiği ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁵⁴. Çalışmamızdaki bu bulgu, literatür verilerini destekler nitelikte olup erkeklerde daha az sıklıkta görülen ancak daha agresif giden tümör biyolojisi ile doğru ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, PLK-4 ekspresyonunun TNM grupları arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Bu durum, PLK-4'ün tiroid kanseri progresyonunda rol oynayabileceğini, ancak tümör evresi ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. PLK-4'ün kromozomal instabiliteye olan potansiyel etkisi göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgu ileri araştırmalar için önemli olabilir.

PLK-4'ün tümör oluşumu ve ilerlemesi üzerindeki kolaylaştırıcı etkisi göz önüne alındığında, hastalarda da belirli bir prognostik değer gösterebilir. Bir çalışma, tümör PLK-4 yüksek ekspresyonunun mide kanseri hastalarında HS ve OS'nin kısalmasını yansıttığını göstermiştir¹⁴⁶. Diğer bir çalışma ise, tümör PLK-4 yüksek ekspresyonunun, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında kötü HS ve OS ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuştur¹⁰⁶. Bir başka çalışma ise tümör PLK-4'ün yüksek ekspresyonunun kolorektal kanser hastalarında daha kötü OS ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁴⁴. Kısmi benzerlik gösteren çalışmamız, tümörde PLK-4'ün yüksek ekspresyonunun, PTK hastalarında daha yüksek mortaliteyi öngördüğünü göstermiştir ($p=0.040$). PLK-4'ün yüksek ekspresyonunun sentrozom anormalliklerini ve genom instabilitesini artırarak^{110,155,156} ve ATR/CHEK1 sinyal yolunu aktive ederek tümör hücrelerinin proliferasyonunu kolaylaştırabileceği ve böylece tümörün ilerlemesi ve nüksü ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir¹⁵⁷. Ancak tümörün total eksizyonu ve

postoperatif tedavi gibi OS etkileyen birçok faktör vardır ve PLK-4 gibi tek bir belirteç OS üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptir ^{34,158}. Bu nedenle, tümör PLK-4 yüksek ekspresyonu, PTK hastalarında mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir faktör olmayabilir.

Çalışmamızda PTK nedeniyle ölen 9 hasta bulunmaktadır. Yaptığımız değerlendirmede mortalitenin histolojik tiplerle ilişkisi incelendiğinde 4 hastanın AK, birer hastanın ise uzun hücreli alt tip PTK, hobnail alt tip PTK, YDDTK, klasik alt tip PTK ve PMK infiltratif folliküler varyant tanılı olduğu belirlenmiştir. Klasik alt tip PTK ve PMK infiltratif folliküler varyant dışında mortalite gösterdiği tespit edilen histolojik tipler agresif tiroid karsinomlarıdır. PTK genel olarak çok düşük mortaliteye sahip bir neoplazm olduğundan, mortalite ve ölümlerle ilişkili risk faktörlerini incelemek zordur. Bunun başlıca nedeni, vaka sayısının az olması ve bu tür analizler için çok uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca, çalışmamızın retrospektif olması ve en önemli kısıtlılığı olan küçük örneklem büyüklüğü, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

Bu çalışma, PTK'nin ilerlemesi ve prognozunda PLK-4'ün rolünü araştıran öncü araştırmalardan biri olup, elde edilen bulgular PLK-4 inhibisyonunun PTK tedavisinde yeni ve etkili bir hedef olabileceği ile ilgili bir bakış açısı da sunabilir. Ancak PTK hastalarında PLK-4'ün tedavi değerinin kesin olarak belirlenebilmesi için daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda, PLK-4 yüksek skorunun daha yüksek PHH-3 skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu sonuç, PHH-3 ve PLK-4'ün tiroid kanserlerinde birlikte değerlendirilmesinin tümörün biyolojik davranışını öngörmeye etkili olabileceğini düşündürmektedir. Her iki belirtecin birlikte değerlendirilmesi, tümör hücre proliferasyonunun dinamiklerini daha kapsamlı bir şekilde anlamamızı sağlayabilir.

Örneğin, PHH-3 artışı hızlı bölünen hücre popülasyonunu işaret ederken, PLK-4 düzensiz bölünme ve sentrozomal aberasyonlara bağlı daha agresif tümör davranışına yönelik bir ipucu sunabilir. Çalışmamızda, farklı histolojik tiplerdeki tümörlerde PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonu incelenmiştir. PHH-3 ekspresyonunun bazı histolojik tiplerde anlamlı olarak farklılık gösterdiği görülmektedir. Özellikle,

İEFVPTK ve AK'da yüksek oranda PHH-3 ekspresyonu gözlenmesi ($p < 0,001$), bu alt tiplerde daha yüksek bir proliferasyon hızına işaret etmektedir. AK, agresif bir seyir izleyen ve yüksek proliferasyon hızına sahip olduğu bilinen bir tümör tipidir. Bu bulgu, literatürle uyumlu olup, PHH-3'ün bu tümörün agresif biyolojisini yansıttığını desteklemektedir ¹⁵⁹.

Çalışmamızın bulguları PHH-3 ve özellikle PLK-4 ekspresyon düzeylerinin, PTK ve PMK'nın agresif alt tipleri ve AK'lar ile istatistiksel olarak daha anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. Bu belirteçler, tiroid kanserinin biyolojik davranışını ve agresif potansiyelini değerlendirmede potansiyel prognostik belirteçler olarak değerlendirilebilir.

Literatürde, HT saptanan hastalarda PTK sıklığının arttığını işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmalar HT olan hastalarda PTK sıklığının arttığını göstermektedir. Literatür taraması, HT'li 2.065 hastayı içeren altı çalışmayı analiz ederek, HT hastalarının% 0.67-7.87'sinde PTK'nın teşhis edildiğini ortaya koymuştur. Genel olarak, HT'li hastalarda PTK gelişimi %3,07 olduğu bulundu ve bu da genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir risk olduğunu düşündürdü. Ancak, bu artışın altında yatan temel nedenin TSH yüksekliği olduğu düşünülmektedir. ¹⁶⁰. Bizim çalışmamızda, lenfositik tiroidit varlığı ve PHH-3 skoru ve PLK-4 arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,093$). Ancak İFVPTK ($p = 0,040$), PMK klasik ($p = 0,030$) ve PMK infiltratif folliküler ($p = 0,030$) histolojik alt tipleri lenfositik tiroidit ile anlamlı bir ilişki sergilemektedir. Bu bulgular, söz konusu histolojik alt tiplerin lenfositik tiroidit varlığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, PHH-3'ün Lİ ($p=0,013$) ve ETY ($p=0,012$) ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. Ancak Vİ, PHH-3 ve PLK-4 ile anlamlı bir ilişki sergilememiştir. Bu noktada, çalışmamızdaki Vİ saptanan olgu sayısının yalnızca iki ($n=2$) olması önemli bir kısıtlılıktır. Özellikle Vİ gibi düşük prevalanslı bir bulguda olgu sayısının bu denli az olması, yapılan istatistiksel analizlerin gücünü azaltarak, var olabilecek potansiyel bir ilişkinin tespit edilmesini zorlaştırmış olabilir. Dolayısıyla, PHH-3 ve PLK-4'ün Vİ ile anlamlı bir ilişki sergilememiş olması, Vİ gözlenen olgu sayısının yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir. Nitekim PHH-3 ve Vİ arasındaki $p=0,072$ değeri, istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir

değer olup, Vİ'lu olgu sayısının artacağı daha kapsamlı çalışmalarda bu ilişkinin anlamlı bulunma potansiyeli göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle, bu iki belirtecin Vİ ile ilişkisinin kesin olarak dışlanabilmesi için daha fazla sayıda Vİ pozitif olgu içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PLK-4 ise sadece ETY (p=0,009) ile anlamlı ilişki göstermiştir. Bu sonuçlar, PHH-3 ve PLK-4'ün tümörün yayılımı ve invazyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca ETY, Lİ ve Vİ'nun da birbirleriyle anlamlı ilişkili olduğunun bulunması tümörün lokal invazyonunun ve yayılımının birbiriyle ilişkili süreçler olduğunu desteklemektedir.

Yaptığımız incelemede, Vi, UM, mitoz, MF ve ETY gibi prognostik parametrelerin PHH-3 ile ilişkisini değerlendirmek için ROC analizleri yapılmıştır. ROC analizi sonuçlarına göre, Vİ-PHH-3, UM-PHH-3, Mitoz-PHH-3 ve ETY-PHH-3 parametrelerinin özgüllükleri %100 olarak raporlanmış olsa da, duyarlılık oranları düşük (%5,13 ile %12,82 arasında) saptanmıştır. Yapılan çoklu analizlerde PHH-3 ile Lİ(p=0.013) ve ETY(p=0.012) ile anlamlı ilişki sergilemiş olsa da ROC analizi PHH-3'ün prognozu tahmin etmede yetersiz kaldığını göstermektedir. Sonuç olarak, PHH-3'ün mevcut verilerle tek başına prognozu öngörme amacıyla kullanılmasının uygun olmadığı, daha geniş örneklemler ve farklı biyobelirteçlerle desteklenmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, nispeten geniş bir PTK alt grubunda klinikopatolojik verilerin elde edilmesi ve PHH-3 ve PLK-4 gibi iki önemli prognostik belirtecin birlikte değerlendirilmesi sayılabilir. Ayrıca, çalışmamızda elde edilen bazı bulgular (örneğin, erkeklerde yüksek PLK-4 ekspresyonu) bilgilerimize göre literatürde daha önce gösterilmemiş olup, bu alana yeni bir bakış açısı kazandırmaktadır.

Bizim çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları da şunlardır; çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır ve bu bazı seçim yanlılıklarına neden olabilir. Çalışmamızda PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun değerlendirilmesinde immünohistokimyasal yöntem kullanılmıştır. Bu yöntem, yarı-kantitatif bir yöntem olup, daha kantitatif yöntemlerle (örneğin, Western blot veya RT-PCR) elde edilen sonuçlarla karşılaştırabilmesi, bulgularımızın daha güçlü olmasını

sağlayabilirdi. Bunlara ek olarak, çalışmamızın tartışma bölümünde ele aldığımız bir diğer önemli proliferasyon belirteci olan Ki-67'ye ait elde edilebilen verilerin rutin çalışmalarımızda sınırlı kullanımı nedeni ile yalnızca son iki yıllık dönemi kapsamı ve bu nedenle çalışma verilerimize dahil edilmemiş olması da bir kısıtlılıktır. Bu durum, Ki-67'nin diğer incelenen proliferasyon belirteçleri (PHH-3 ve PLK-4) ile birlikte daha kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmasını ve günlük pratikte sıklıkla kullandığımız bu belirtecin çalışmamızın bulguları ile dağılımının karşılaştırmalı değerlendirilmesini kısıtlamıştır. Daha kapsamlı çalışmalarla bunlar arasındaki korelasyon tespit edilebilir.



6.SONUÇ

Yaptığımız çalışmada, PTK ve PMK hastalarında PHH-3 ve PLK-4 ekspresyonunun prognostik belirteçler ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, PHH-3 ekspresyonunun UM ve agresif histolojik tiplerle ilişkili olduğunu, PLK-4 ekspresyonunun ise cinsiyetle ilişkili (erkeklerde yüksek PLK-4 ekspresyonu) olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun altında yatan mekanizmaların (örneğin, hormonal faktörler, genetik yatkınlık) aydınlatılması, gelecekteki araştırmaların önemli bir odak noktası olabilir.

PMK agresif histolojili alt tipleri (örneğin uzun hücreli varyant), küçük boyutlarına rağmen yüksek PHH-3 ve PLK-4 ekspresyon düzeyleri ile karakterize olup, bu durum yüksek hücre proliferasyonu ile ilişkilidir. Düşük dereceli tiplerde ise bu proteinlerin daha düşük ekspresyonu, tümörün daha az agresif davranışına işaret eder. Bu bulgular, PHH-3 ve PLK-4'ün agresifliği öngörmeye biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve klinik tedavi stratejilerinin (radyoterapi gibi) bu moleküler profillere göre kişiselleştirilebileceğini öngörebilir.

Bu sonuçlar, bu belirteçlerin tiroid kanserinde prognostik öneme sahip olabileceğini ve hastaların risk değerlendirmesi ve tedavi planlamasında PHH-3 ve PLK-4'ün prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, yüksek PHH-3 ekspresyonu saptanan hastalarda daha yakın takip, agresif cerrahi yaklaşım ve/veya adjuvan tedavi yöntemleri (örneğin, RAİ tedavisi veya eksternal radyoterapi) düşünülebilir.

PLK-4 inhibitörleri, çeşitli kanser türlerinde umut verici sonuçlar vermiştir. Tiroid kanserinde PLK-4 ekspresyonu yüksek olan hastalarda bu inhibitörlerin etkinliğinin araştırılması, kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin birlikte analiz edilmesi, tiroid kanserinin moleküler heterojenitesini daha iyi anlamamızı ve daha doğru prognostik öngörülerde bulunmamızı sağlayabilir. Ancak, bu bulguların klinik uygulamaya aktarılabilmesi için daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Alshathry AH, Almeshari NZ, Alarifi AS, Aleidy AM, Aldahri S. The prevalence of thyroid papillary microcarcinoma in patients with benign thyroid fine needle aspiration. *Cureus*. 2020;12(12)
2. Bel'tsevich DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30-44.
3. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Proliferation Markers in Breast Cancer. *Molecular Pathology of Breast Cancer*. 2016:81-98.
4. Moini J, Pereira K, Samsam M. *Epidemiology of thyroid disorders*. Elsevier; 2020.
5. Saenko V, Mitsutake N. Radiation-related thyroid cancer. *Endocrine reviews*. 2024;45(1):1-29.
6. Williamson A. *Anatomy and Physiology of Head and Neck Endocrine Glands*. Scott-Brown's Essential Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery. CRC Press; 2022:397-400.
7. Kotian SR, Salva M, Pandey AK, Kalthur SG. Human fetal thyroid gland: A morphological & histological study. *Journal of Morphological Sciences*. 2020;38:186.
8. Bello A, Umaru M, Shehu S, et al. A Histomorphology of the one humped camel (*Camelus dromedarius*) thyroid gland. *Nigerian Journal of Animal Production*. 2017:144-147.
9. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidhistology.html>. Accessed 05/25/2025. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidhistology.html>
10. Anupriya A, Kalpana R. Morphological and histological features of human fetal thyroid gland. *Int J Sci Study*. 2016;3:136-140.
11. Branstetter BF, Fernandez A. Arrested Descent of the Thyroid: A New Manifestation of Abnormal Thyroid Embryology. *Laryngoscope*. 2024;134(2)
12. Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Annals of surgical oncology*. 2010;17:386-391.
13. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clinical anatomy*. 2011;24(1):1-9.
14. Chowsilpa S, Jones R, Hang JF, Ali SZ. Characterization of "suspicious for malignancy" for non-papillary carcinoma diagnoses on thyroid fine-needle

- aspiration. *J Am Soc Cytopathol.* Mar-Apr 2021;10(2):148-154. doi:10.1016/j.jasc.2020.06.007
15. Cameselle-Teijeiro JM, Sobrinho-Simões M. Histopathology of C Cells and Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2025;223:9-50. doi:10.1007/978-3-031-80396-3_2
16. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *Jama.* Feb 6 2024;331(5):425-435. doi:10.1001/jama.2023.26348
17. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new World Health Organization classification. *AJSP: Reviews & Reports.* 2017;22(5):233-239.
18. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 Jan 17]. (WHO classification of tumour series, 5th ed.; vol.10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>.
19. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *Jama.* 2017;317(13):1338-1348.
20. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet.* 2016;388(10053):1545-1602.
21. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research.* 2014;74(11):2913-2921.
22. Du L, Zhao Z, Zheng R, et al. Epidemiology of thyroid cancer: incidence and mortality in China, 2015. *Frontiers in Oncology.* 2020;10:1702.
23. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncology.* 2010;6(11):1771-1779.
24. Haymart MR. Understanding the relationship between age and thyroid cancer. *The oncologist.* 2009;14(3):216-221.

25. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf Accessed 05/25/2025. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020.
26. Makazlieva T, Vaskova O, Majstorov V. Etiopathogenesis of differentiated thyroid carcinomas. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2016;4(3):517.
27. Furukawa K, Preston D, Funamoto S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer*. Mar 1 2013;132(5):1222-6. doi:10.1002/ijc.27749
28. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(1):e29177.
29. Shih S-R, Chiu W-Y, Chang T-C, Tseng C-H. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review. *Journal of Diabetes Research*. 2012;2012(1):578285.
30. Matrone A, Citro F, Gambale C, et al. BRAF K601E Mutation in Oncocytic Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and Literature Review. *J Clin Med*. Nov 7 2023;12(22)doi:10.3390/jcm12226970
31. Xhaard C, Rubino C, Cléro E, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. Nov 15 2014;180(10):1007-17. doi:10.1093/aje/kwu220
32. Schonfeld SJ, Ron E, Kitahara CM, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol*. Dec 2011;35(6):e85-90. doi:10.1016/j.canep.2011.05.009
33. Jiang H, Li Y, Shen J, et al. Cigarette smoking and thyroid cancer risk: A Mendelian randomization study. *Cancer Med*. Oct 2023;12(19):19866-19873. doi:10.1002/cam4.6570
34. Xu J, Ding K, Mu L, et al. Hashimoto's Thyroiditis: A "Double-Edged Sword" in Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:801925. doi:10.3389/fendo.2022.801925
35. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2001;13(1):44-51.
36. Sugawara E, Shibata Y, Katsumata K. Werner syndrome associated with poorly differentiated thyroid carcinoma and systemic sclerosis-like skin

- manifestations: A case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. Dec 29 2023;8(1):95-100. doi:10.1093/mrcr/rxad039
37. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018;72(1):6-31.
38. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences; 2014.
39. Matrone A, Citro F, Gambale C, et al. BRAF K601E Mutation in Oncocytic Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(22):6970.
40. Wei X, Wang X, Xiong J, et al. Risk and Prognostic Factors for BRAF(V600E) Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9959649. doi:10.1155/2022/9959649
41. Jung CK, Kim Y, Jeon S, Jo K, Lee S, Bae JS. Clinical utility of EZH1 mutations in the diagnosis of follicular-patterned thyroid tumors. *Human Pathology*. 2018;81:9-17.
42. Wang L, Tan H, Huang Y, et al. TAGLN2 promotes papillary thyroid carcinoma invasion via the Rap1/PI3K/AKT axis. *Endocr Relat Cancer*. Jan 1 2023;30(1)doi:10.1530/erc-21-0352
43. Rogounovitch TI, Mankovskaya SV, Fridman MV, et al. Major Oncogenic Drivers and Their Clinicopathological Correlations in Sporadic Childhood Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus. *Cancers (Basel)*. Jul 5 2021;13(13)doi:10.3390/cancers13133374
44. Plitt G, Brewer T, Yehia L, Rabinowitz L, Griffith CC, Eng C. The Genomic Landscape of Benign and Malignant Thyroid Tumors from Individuals Carrying Germline PTEN Variants Is Distinct from Sporadic Thyroid Cancers. *Cancer Research*. 2024;84(21):3657-3668.
45. Gao X, Yang Y, Wang Y, Huang Y. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency, microwave and laser ablation for the treatment of T1N0M0 papillary thyroid carcinoma on a large scale: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. Dec 2023;40(1):2244713. doi:10.1080/02656736.2023.2244713

46. Fang H, Gong L, Xu Y, et al. Reliable Thyroid Carcinoma Detection with Real-Time Intelligent Analysis of Ultrasound Images. *Ultrasound Med Biol.* Mar 2021;47(3):590-602. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2020.11.024
47. Rotondi M, Endo M, Teliti M, et al. Beyond Malignancy Risk Stratification: FNAC Report Anticipates Thyroid Cancer Staging. Insights From Recent Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 18 2025;110(3):e907-e910. doi:10.1210/clinem/dgae675
48. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* Jan 2018;68(1):55-63. doi:10.3322/caac.21439
49. Edition S, Edge S, Byrd D. *AJCC cancer staging manual.* AJCC cancer staging manual. 2017;
50. Metere A, Aceti V, Giacomelli L. The surgical management of locally advanced well-differentiated thyroid carcinoma: changes over the years according to the AJCC 8th edition Cancer Staging Manual. *Thyroid Res.* 2019;12:10. doi:10.1186/s13044-019-0071-3
51. Wenig BM. *Atlas of head and neck pathology.* Elsevier Health Sciences; 2015.
52. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocrine pathology.* 2022;33(1):27-63.
53. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676-690.
54. 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. *Human pathology.* 2015;46(12):1789-1798.
55. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *The American journal of surgical pathology.* 2007;31(8):1256-1264.
56. Hellgren LS, Stenman A, Paulsson JO, et al. Prognostic utility of the Ki-67 labeling index in follicular thyroid tumors: a 20-year experience from a tertiary thyroid center. *Endocrine Pathology.* 2022;33(2):231-242.

57. Uludag M, Unlu MT, Kostek M, et al. Management of Thyroid Nodules. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023;57(3):287-304. doi:10.14744/semb.2023.06992
58. Norris JJ, Farci F. Follicular adenoma. 2020; PMID: 32644746
59. Świrta JS, Wątor G, Seweryn M, Kapusta P, Barczyński M, Wołkow P. Expression of micro-ribonucleic acids in thyroid nodules and serum to discriminate between follicular adenoma and cancer in patients with a fine needle aspiration biopsy classified as suspicious for follicular neoplasm: A preliminary study. *Adv Clin Exp Med.* Sep 2023;32(9):997-1007. doi:10.17219/acem/160003
60. Wang J, Xu L, Xu X, Wang X. Differences of HBME-1 Expression in Thyroid Follicular Adenoma and Follicular Thyroid Carcinoma by Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy. *J Coll Physicians Surg Pak.* Apr 2019;29(4):337-340. doi:10.29271/jcpsp.2019.04.337
61. Duman E, Aslan A, Buz A, et al. Interobserver and Intraobserver Reliability in Sonoelastographic Assessment of Thyroid Nodules. *Ultrasound Q.* Mar 1 2023;39(1):53-60. doi:10.1097/ruq.0000000000000616
62. Jug R, Jiang X. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: An Evidence-Based Nomenclature Change. *Patholog Res Int.* 2017;2017:1057252. doi:10.1155/2017/1057252
63. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* Aug 1 2016;2(8):1023-9. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386
64. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol.* Jan 2018;31(1):39-55. doi:10.1038/modpathol.2017.130
65. Xu B, Ghossein RA. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): An Update. *Head Neck Pathol.* Jun 2020;14(2):303-310. doi:10.1007/s12105-019-01124-z
66. Xu B, David J, Dogan S, et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology.* Jan 2022;80(2):322-337. doi:10.1111/his.14550
67. Chen CM, Wang Z, Liu J, Tao LL, Li YM, Yin WH. Cytopathological features of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid. *Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology.* 2022;51(12):1254-1256.

68. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23(3):273-279.
69. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Kim TH, Lim Y, Choi JS. Role of Ultrasound in Predicting Tumor Invasiveness in Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. Sep 2017;27(9):1177-1184. doi:10.1089/thy.2016.0677
70. Yang GCH, Fried KO, Scognamiglio T. Can cytology and the Thyroid Imaging, Reporting, and Data System (TI-RADS) identify noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) before surgery? *J Am Soc Cytopathol*. May-Jun 2020;9(3):159-165. doi:10.1016/j.jasc.2020.01.002
71. Lin X, Zhu B, Liu Y, Silverman JF. Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. *Diagn Pathol*. Jan 22 2010;5:8. doi:10.1186/1746-1596-5-8
72. Baloch Z, Mete O, Asa SL. Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology. *Endocr Pathol*. Jun 2018;29(2):91-112. doi:10.1007/s12022-018-9532-9
73. Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther*. Jul 2020;37(7):3112-3128. doi:10.1007/s12325-020-01391-1
74. Li F, Chen G, Sheng C, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2015;22(2):159.
75. Zhu X, Sun T, Lu H, et al. Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(9):786-789.
76. Xin Y, Guan D, Meng K, Lv Z, Chen B. Diagnostic accuracy of CK-19, Galectin-3 and HBME-1 on papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(8):8130-8140.
77. Kösemehmetoğlu, K. (2022). Endokrin Sistem Patolojisinde Tuzaklar. A. Çakır, K. Kösemehmetoğlu & S. Dervişoğlu (Ed.), *Patolojide Tuzaklar - Cilt 1* (ss. 671-756). Ankara: Kongre Kitabevi.
78. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Rare tumors of the thyroid gland: diagnosis and WHO classification. Springer; 2017, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-61182-2>.

79. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocrine Pathology*. 2020;31(3):197-217.
80. Thompson LD, Müller S, Nelson BL. *Diagnostic Pathology: Head and Neck, E-Book: Diagnostic Pathology: Head and Neck, E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2022.
81. Abilash SC, Devi SSL, Pammy S. Efficacy of Follicular Cell Pattern Analysis in Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology Evaluation. *Annals of African Medicine*. 2024;23(4):623-627.
82. Zhu Y, Li Y, Jung CK, et al. Histopathologic assessment of capsular invasion in follicular thyroid neoplasms—an observer variation study. *Endocrine Pathology*. 2020;31:132-140.
83. Loredó e Silva MP, da Silva Oliveira RM, Lage BF, et al. Decisive role of histopathology of lens capsule in the diagnosis of chronic fungal postoperative endophthalmitis. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2022;8(1):18.
84. Faiz BY, Shah S, Shah I, Malik Z, Arif A. Risk Factors Analysis of Vascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Islamabad Medical & Dental College*. 2024;13(1):88-93.
85. Stenson G, Nilsson I-L, Mu N, et al. Minimally invasive follicular thyroid carcinomas: prognostic factors. *Endocrine*. 2016;53:505-511.
86. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgery*. 2005;241(4):640-646.
87. Gucer H, Mete O. Positivity for GATA3 and TTF-1 (SPT24), and negativity for monoclonal PAX8 expand the biomarker profile of the solid cell nests of the thyroid gland. *Endocrine Pathology*. 2018;29:49-58.
88. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)*. Oct 2022;37(5):703-718. doi:10.3803/EnM.2022.1553
89. Suster D, Ronen N, Giorgadze T, Baisre-de Leon A, Montalvan I, Suster S. Oncocytic Follicular Cell-Derived Thyroid Tumors With Papillary Growth Pattern: A Clinicopathologic Study of 32 Cases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2024;148(9):997-1006.

90. Rao JH, Zha CP, Zhang WD, et al. Cervical Lymph Nodes Metastasis From Non-head and Neck Primary Carcinomas: A Retrospective Analysis of 1448 Patients. *Head & Neck*. 2025;47(1):400-409.
91. Perri F, Lorenzo GD, Scarpati GD, Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol*. Mar 10 2011;2(3):150-7. doi:10.5306/wjco.v2.i3.150
92. Alhejaily AG, Alhuzim O, Alwelaie Y. Anaplastic thyroid cancer: Pathogenesis, prognostic factors and genetic landscape (Review). *Mol Clin Oncol*. Dec 2023;19(6):99. doi:10.3892/mco.2023.2695
93. Şengöz T. Diferansiye Tiroid Kanseri Tanılı I-131 Ablasyon Tedavisi Verilen Hastalarda Hastaya ve Hastalığa Ait Faktörlerin Ablasyon Başarısı Üzerine Etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey); 2010.
94. Wong KS, Dong F, Telatar M, et al. Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid*. Jun 2021;31(6):933-940. doi:10.1089/thy.2020.0668
95. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, 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*. Jan 2014;64(2):263-73. doi:10.1111/his.12246
96. Asioli S, Erickson LA, Righi A, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol*. Sep 2010;23(9):1269-78. doi:10.1038/modpathol.2010.117
97. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, et al. Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. Sep 2019;43(9):2235-2244. doi:10.1007/s00268-019-05028-5
98. Thompson LD. High grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: A clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocrine Pathology*. 2023;34(2):234-246.
99. Fung AD, Cohen C, Kavuri S, Lawson D, Gao X, Reid MD. Phosphohistone H3 and Ki-67 labeling indices in cytologic specimens from well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: a comparative analysis using automated image cytometry. *Acta Cytologica*. 2013;57(5):501-508.

100. Yüceer RO, Başpınar Ş. Investigation of Ki67 and Phospho-Histone H3 Expressions in Urothelial Carcinoma of the Bladder by Immunohistochemical Method. *Cureus*. 2024;16(2)
101. Nielsen PS, Riber-Hansen R, Jensen TO, Schmidt H, Steiniche T. Proliferation indices of phosphohistone H3 and Ki67: strong prognostic markers in a consecutive cohort with stage I/II melanoma. *Modern Pathology*. 2013;26(3):404-413.
102. N Sudarshini SRB, Shwetha K Nambiar, Dominic Augustine, SV Sowmya, Vanishree C Haragannavar, ., et al. Immunohistochemical Stain-Phosphohistone H3: Most Specific Mitotic Marker. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. May 15 2025 2018;12(2):ZC18-ZC21. doi:10.7860/jcdr/2018/24936.11208
103. Jin C, Huang Y, Nasim M, Yang Y, Lee L. Gastrointestinal Stromal Tumors Risk Stratification Utilizing Phospho-Histone H3 Evaluated by Manual Counting and Computer-Assisted Image Analysis. *International Journal of Surgical Pathology*. 10/01 2019;27:706-712. doi:10.1177/1066896919851866
104. Abreu P, Ivanics T, Jiang K, et al. Novel biomarker for hepatocellular carcinoma: high tumoral PLK-4 expression is associated with better prognosis in patients without microvascular invasion. *HPB (Oxford)*. Mar 2021;23(3):359-366. doi:10.1016/j.hpb.2020.07.003
105. Li Z, Dai K, Wang C, et al. Expression of Polo-Like Kinase 4(PLK4) in Breast Cancer and Its Response to Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Cancer*. 2016;7(9):1125-32. doi:10.7150/jca.14307
106. Zhou Q, Fan G, Dong Y. Polo-like kinase 4 correlates with greater tumor size, lymph node metastasis and confers poor survival in non-small cell lung cancer. *J Clin Lab Anal*. Apr 2020;34(4):e23152. doi:10.1002/jcla.23152
107. Ryniawec JM, Buster DW, Slevin LK, et al. Polo-like kinase 4 homodimerization and condensate formation regulate its own protein levels but are not required for centriole assembly. *Molecular Biology of the Cell*. 2023;34(8):ar80. doi:10.1091/mbc.E22-12-0572
108. Raab CA, Raab M, Becker S, Strebhardt K. Non-mitotic functions of polo-like kinases in cancer cells. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. Jan 2021;1875(1):188467. doi:10.1016/j.bbcan.2020.188467
109. De Martino, D., Yilmaz, E., Orlacchio, A., Ranieri, M., Zhao, K., & Di Cristofano, A. (2018). PI3K blockage synergizes with PLK1 inhibition preventing

endoreduplication and enhancing apoptosis in anaplastic thyroid cancer. *Cancer letters*, 439, 56-65.

110. Garvey DR, Chhabra G, Ndiaye MA, Ahmad N. Role of Polo-Like Kinase 4 (PLK4) in Epithelial Cancers and Recent Progress in its Small Molecule Targeting for Cancer Management. *Mol Cancer Ther*. Apr 2021;20(4):632-640. doi:10.1158/1535-7163.Mct-20-0741

111. Hu X, Yu J, Chen M, Pang R. PLK4 reflects extrathyroidal invasion, high tumor stage and poor prognosis in papillary thyroid carcinoma patients. *Biomarkers in Medicine*. 2024;18(5):169-179.

112. Tancredi-Cueto N, Vigil-Bastitta G, Bologna-Molina R, Beovide-Cortegoso V. The value of Phosphohistone H3 as a cell proliferation marker in oral squamous cell carcinoma. A comparative study with Ki-67 and the mitotic activity index. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 01/01 2020;27doi:10.4317/medoral.25420

113. Shakib H, Rajabi S, Dehghan MH, Mashayekhi FJ, Safari-Alighiarloo N, Hedayati M. Epithelial-to-mesenchymal transition in thyroid cancer: a comprehensive review. *Endocrine*. 2019/12/01 2019;66(3):435-455. doi:10.1007/s12020-019-02030-8

114. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer*. Mar 4 2019;19(1):196. doi:10.1186/s12885-019-5380-3

115. Sheikh-Ahmad M, Shalata Y, Bejar J, et al. The Correlation between Proliferative Immunohistochemical Markers and Papillary Thyroid Carcinoma Aggressiveness. *Medicina (Kaunas)*. Jan 4 2023;59(1)doi:10.3390/medicina59010110

116. Xue L-Y, Qin X-M, Liu Y, et al. Clinicopathological parameters predicting recurrence of pT1N0 esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(45):5154.

117. Baldini E, Tuccilli C, Prinzi N, et al. The dual Aurora kinase inhibitor ZM447439 prevents anaplastic thyroid cancer cell growth and tumorigenicity. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 10/29 2013;27:705-715.

118. Hescot S, Al Ghuzlan A, Henry T, et al. Prognostic of recurrence and survival in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. Nov 1 2022;29(11):625-634. doi:10.1530/erc-22-0151
119. Zeng M, Zhou J, Wen L, Zhu Y, Luo Y, Wang W. The relationship between the expression of Ki-67 and the prognosis of osteosarcoma. *BMC Cancer*. Mar 1 2021;21(1):210. doi:10.1186/s12885-021-07880-y
120. Xiao LJ, Zhao S, Zhao EH, et al. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett*. Nov 2013;6(5):1277-1284. doi:10.3892/ol.2013.1532
121. Ito Y, Miyauchi A, Kakudo K, Hirokawa M, Kobayashi K, Miya A. Prognostic significance of ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinoma. *World journal of surgery*. 2010;34(12):3015-3021.
122. Somuncu E. An Experimental Study for Ki67 in Papillary Thyroid Cancer: A Single Center Experience. *Comprehensive Medicine*. 01/01 2023;doi:10.14744/cm.2022.01069
123. Song Q, Wang D, Lou Y, et al. Diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagn Pathol*. Dec 21 2011;6:126. doi:10.1186/1746-1596-6-126
124. Lei Y, Zhao X, Feng Y, He D, Hu D, Min Y. The Value of Ki-67 Labeling Index in Central Lymph Node Metastasis and Survival of Papillary Thyroid Carcinoma: Evidence From the Clinical and Molecular Analyses. *Cancer Control*. 2023;30:10732748231155701. doi:10.1177/10732748231155701
125. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al. TERT promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Sci Rep*. Feb 2 2017;7:41752. doi:10.1038/srep41752
126. Lindfors H, Ihre Lundgren C, Zedenius J, Juhlin CC, Shabo I. The Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Ki-67 Expression in Papillary Thyroid Cancer. *World Journal of Surgery*. 2021;45(7):1. doi:https://doi.org/10.1007/s00268-021-06070-y
127. Lee-Saxton YJ, Egan CE, Bratton BA, et al. Low Mitotic Activity in Papillary Thyroid Cancer: A Marker for Aggressive Features and Recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 21 2025;110(2):e294-e300. doi:10.1210/clinem/dgae203

128. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. Mar 15 2006;106(6):1286-95. doi:10.1002/cncr.21739
129. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, 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*. Aug 2007;31(8):1256-64. doi:10.1097/PAS.0b013e3180309e6a
130. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol*. Sep 2020;33(9):1690-1701. doi:10.1038/s41379-020-0532-1
131. Kim JY, Jeong HS, Chung T, et al. The value of phosphohistone H3 as a proliferation marker for evaluating invasive breast cancers: A comparative study with Ki67. *Oncotarget*. Sep 12 2017;8(39):65064-65076. doi:10.18632/oncotarget.17775
132. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. May 10 2006;295(18):2164-7. doi:10.1001/jama.295.18.2164
133. Aune G, Stunes AK, Tingulstad S, Salvesen O, Syversen U, Torp SH. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. Jun 20 2011;4(5):444-53.
134. Tsuta K, Liu DC, Kalhor N, Wistuba II, Moran CA. Using the mitosis-specific marker anti-phosphohistone H3 to assess mitosis in pulmonary neuroendocrine carcinomas. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(2):252-259.
135. Lamba Saini M, Bouzin C, Weynand B, Marbaix E. An Appraisal of Proliferation and Apoptotic Markers in Papillary Thyroid Carcinoma: An Automated Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148656. doi:10.1371/journal.pone.0148656
136. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and survivin immunoreactivity in benign and malignant melanocytic lesions. *Am J Dermatopathol*. Apr 2008;30(2):117-22. doi:10.1097/DAD.0b013e3181624054

137. Telu KH, Abbaoui B, Thomas-Ahner JM, et al. Alterations of histone H1 phosphorylation during bladder carcinogenesis. *J Proteome Res.* Jul 5 2013;12(7):3317-26. doi:10.1021/pr400143x
138. Skaland I, Janssen EA, Gudlaugsson E, et al. Phosphohistone H3 expression has much stronger prognostic value than classical prognosticators in invasive lymph node-negative breast cancer patients less than 55 years of age. *Mod Pathol.* Dec 2007;20(12):1307-15. doi:10.1038/modpathol.3800972
139. Trovisco V, Soares P, Preto A, Castro P, Máximo V, Sobrinho-Simões M. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Jul 2007;51(5):643-53. doi:10.1590/s0004-27302007000500002
140. Furuya Y, Kawauchi Y, Fuse H. Cell proliferation, apoptosis and prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Anticancer Res.* Jan-Feb 2003;23(1b):577-81.
141. So YK, Kim MW, Son YI. Multifocality and bilaterality of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* Jun 2015;8(2):174-8. doi:10.3342/ceo.2015.8.2.174
142. Khan U, Al Afif A, Aldaihani A, et al. Patient and tumor factors contributing to distant metastasis in well-differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* Nov 16 2020;49(1):78. doi:10.1186/s40463-020-00469-8
143. Tavarelli M, Sarfati J, Chereau N, et al. Heterogeneous Prognoses for pT3 Papillary Thyroid Carcinomas and Impact of Delayed Risk Stratification. *Thyroid.* Jun 2017;27(6):778-786. doi:10.1089/thy.2016.0512
144. Duan Z, Cai L, Cao J, Wu W. Polo-like kinase 4 is associated with advanced TNM stages and reduced survival and its inhibition improves chemosensitivity in colorectal cancer. *Oncol Lett.* Aug 2022;24(2):269. doi:10.3892/ol.2022.13389
145. Jiang W, Zhao Y, Zhang S, Zeng Y, Ma J. Aberrant expression of polo-like kinase 4 in renal cell carcinoma: Association with clinicopathological characteristics and long-term survival. *Oncol Lett.* Dec 2022;24(6):427. doi:10.3892/ol.2022.13547
146. Cao T, Yi S, Yang X, Wu Q. Clinical Significance of Polo-Like Kinase 4 as a Marker for Advanced Tumor Stage and Dismal Prognosis in Patients With

- Surgical Gastric Cancer. Technol Cancer Res Treat. Jan-Dec 2020;19:1533033820935531. doi:10.1177/1533033820935531
147. Garvey DR, Chhabra G, Ndiaye MA, Ahmad N. Role of polo-like kinase 4 (PLK4) in epithelial cancers and recent progress in its small molecule targeting for cancer management. *Molecular cancer therapeutics*. 2021;20(4):632-640.
148. Zhou Q, Fan G, Dong Y. Polo-like kinase 4 correlates with greater tumor size, lymph node metastasis and confers poor survival in non-small cell lung cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(4):e23152.
149. Jiang W, Zhao Y, Zhang S, Zeng Y, Ma J. Aberrant expression of polo-like kinase 4 in renal cell carcinoma: Association with clinicopathological characteristics and long-term survival. *Oncology Letters*. 2022;24(6):427.
150. Liao Z, Zhang H, Fan P, et al. High PLK4 expression promotes tumor progression and induces epithelial-mesenchymal transition by regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Int J Oncol*. Feb 2019;54(2):479-490. doi:10.3892/ijo.2018.4659
151. Tian X, Zhou D, Chen L, et al. Polo-like kinase 4 mediates epithelial-mesenchymal transition in neuroblastoma via PI3K/Akt signaling pathway. *Cell Death Dis*. Jan 19 2018;9(2):54. doi:10.1038/s41419-017-0088-2
152. Kazazian K, Go C, Wu H, et al. Plk4 Promotes Cancer Invasion and Metastasis through Arp2/3 Complex Regulation of the Actin Cytoskeleton. *Cancer Res*. Jan 15 2017;77(2):434-447. doi:10.1158/0008-5472.Can-16-2060
153. Zhao Q, Wang M, Chen M. Tumor polo-like kinase 4 protein expression reflects lymphovascular invasion, higher Federation of Gynecology and Obstetrics stage, and shortened survival in endometrial cancer patients who undergo surgical resection. *BMC Women's Health*. 2024;24(1):101.
154. Lyu Z, Zhang Y, Sheng C, Huang Y, Zhang Q, Chen K. Global burden of thyroid cancer in 2022: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chin Med J (Engl)*. Nov 5 2024;137(21):2567-2576. doi:10.1097/cm9.0000000000003284
155. Zhang X, Wei C, Liang H, Han L. Polo-Like Kinase 4's Critical Role in Cancer Development and Strategies for Plk4-Targeted Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:587554. doi:10.3389/fonc.2021.587554

156. Levine MS, Bakker B, Boeckx B, et al. Centrosome Amplification Is Sufficient to Promote Spontaneous Tumorigenesis in Mammals. *Dev Cell*. Feb 6 2017;40(3):313-322.e5. doi:10.1016/j.devcel.2016.12.022
157. Bao J, Yu Y, Chen J, et al. MiR-126 negatively regulates PLK-4 to impact the development of hepatocellular carcinoma via ATR/CHEK1 pathway. *Cell Death Dis*. Oct 12 2018;9(10):1045. doi:10.1038/s41419-018-1020-0
158. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg*. May 2007;94(5):571-7. doi:10.1002/bjs.5635
159. Hicks HM, Pozdeyev N, Sams SB, et al. Fibronectin contributes to a BRAF Inhibitor–driven invasive phenotype in thyroid cancer through EGR1, which can Be blocked by inhibition of ERK1/2. *Molecular Cancer Research*. 2023;21(9):867-880.
160. Sur ML, Gaga R, Lazăr C, Lazea C, Aldea C, Sur D. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis - a review of the literature between 2000 and 2020. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Dec 16 2020;33(12):1511-1517. doi:10.1515/jpem-2020-0383

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

TG: Tiroglobulin

NİFTP: Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-invaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı

FNH: Folliküler Nodüler Hastalık

PTK: Papiller Tiroid Karsinomu

MTK: Medüller Tiroid Karsinomu

FK: Foliküler Karsinom

FA: Foliküler Adenom

İEFVTPK: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

USG: Ultrasonografi

PMK: Tiroidin Papiller Mikrokarsinomu

İFVTPK: İnfiltratif Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

ADTK: Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

YDDTK: Yüksek Dereceli Diferansiye Tiroid Karsinomu

DTK: Diferansiye Tiroid Karsinomu

AK: Anaplastik Karsinom

RAİ: Radyoaktif İyot

ETİ: Ekstratiroidal Yayılım

HS: Hastalısız Sağkalım

OS: Ortalama Sağkalım

MF: Multifokalite

UM: Uzak Metastaz

HT: Hashimoto tiroiditi

MİEFVPTK: Minimal invaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Tiroid bezinin anatomik yerleşiminin şematik olarak gösterimi [5]..... | 8 |
| Şekil 2. Ortada kolloid, çevrede tiroositlerden oluşan folikül yapıları[9] | 10 |
| Şekil 3: Uzun hücreli alt tipte nekroz içeren alanlar | 23 |
| Şekil 4. Küçük, uniform nükleuslu hücrelerden oluşan folliküler adenom ve kapsül yapısı | 26 |
| Şekil 5: Vasküler invazyonda fibrin ile karışık halde görülen tümör hücreleri ve CD31 ile immünohistokimya boyası ile vurgulanan vasküler endotel | 31 |
| Şekil 6. Klasik alt tip PTK'da nükleer üst üste binme, oluk ve şeffaflanma ile karakterli PTK nükleusları | 32 |
| Şekil 7: 2 mm çapında Klasik Alt Tip PMK..... | 34 |
| Şekil 8: Klasik Alt Tip PTK'da papiller yapılar arasında izlenen psammom cisimcikleri..... | 36 |
| Şekil 9: Enkapsüle Klasik Alt Tip PTK..... | 37 |
| Şekil 10. Folliküler büyüme paterni sergileyen İnfiltratif Foliküler Varyant PTK | 38 |
| Şekil 11. Boyları enlerinin 3 katından daha fazla olan tümör hücrelerinden oluşan uzun hücreli alt tip PTK | 39 |
| Şekil 12. Gland benzeri yapılar oluşturan kolumnar hücreli alt tip PTK | 40 |
| Şekil 13. Geniş eozinofilik sitoplazmalı onkositik hücrelerden oluşan onkositik alt tip PTK'ya ait fokal folliküler yapılanma | 42 |
| Şekil 14. PTK Warthin Benzeri Alt Tip..... | 43 |
| Şekil 15. Belirgin nükleollü apikal yerleşimli nükleus içeren hobnail hücrelerce oluşturulmuş Hobnail alt tip PTK | 44 |
| Şekil 16. Solid Trabeküler PTK olgusunda 40x büyütme alanında 2 adet mitotik figür, mitotik figürler daire ile işaretlenmiştir | 51 |
| Şekil 17. Plk-4 dahil olarak sentriol proteinlerinin görev alması ve sentriolün çoğalması..... | 54 |
| Şekil 18. Normal tiroid dokusu(mavi ok) ve Klasik alt tip PTK'da(kırmızı ok) izlenen PLK-4 ekspresyonu | 59 |
| Şekil 19. PTK Klasik Alt Tip(A) ve Anaplastik Tiroid Karsinomunda(B) PLK-4 yüksek skor, PTK Klasik Alt Tip (C) ve Anaplastik Tiroid Karsinomunda (D) PLK-4 düşük skor..... | 60 |

| | |
|---|----|
| Şekil 20. Şeffaf hücreli alt tip PTK'da(A) ve Uzun hücreli alt tip PTK'da(B) 40x büyütme alanında mitotik figürler | 60 |
| Şekil 21. Uzun hücreli alt tipte 40x büyütme alanında mitotik figürler (Daire ile işaretlenmiştir)..... | 61 |
| Şekil 22. Uzun hücreli alt tip PTK'da 40x büyütme alanında PHH-3 boyanan mitotik figürler (Kırmızı ok ile gösterilmiştir)..... | 61 |
| Şekil 23. Klasik alt tip PTK'da 40x büyütme alanında PHH-3 boyanan mitotik figürler (Daire ile işaretlenmiştir)..... | 62 |
| Şekil 24. ROC analizleri A: Venöz invazyon – PHH-3, B: Uzak Metastaz- PHH-3, C: Mitoz-PHH-3, D: Multifokalite–PHH-3, E: Ekstratiroidal Yayılım – PPH-3.... | 74 |



TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. PTK, FK, Az Diferansiye Tiroid Karsinomu (ADTK), OK ve ATK'da kullanılan primer tümör (pT) sınıflaması (AJCC 8th edition Cancer Staging Manual,Thyroid Research)[50]..... | 18 |
| Tablo 2. Yüksek dereceli foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomları için tanı kriterleri,[18] | 22 |
| Tablo 3. DSÖ-2022 Tiroid Tümörleri Sınıflaması[18] | 24 |
| Tablo 4. DSÖ-2022 Enkapsüle Folliküler Paternli Tiroid Tümörlerinde Tavsiye Edilen Sınıflama[18]..... | 31 |
| Tablo 5. PTK'da izlenen nükleus özellikleri[18]..... | 34 |
| Tablo 6. PTK alt tipleri[18]..... | 35 |
| Tablo 7. Metastaz ile PHH-3 Ekspresyonu ve PLK-4 Ekspresyonu Arasındaki İlişki | 63 |
| Tablo 8. PHH-3 ve PLK-4'ün Lİ, VI ve ETY ile ilişkisi..... | 64 |
| Tablo 9. Tümör Nüksü ve Mortalitenin PHH-3, PLK-4 ve Mitoz ile Karşılaştırmalı İlişkisi | 65 |
| Tablo 10. Tümör Multifokalitesi ve Prognostik Belirteçler Arasındaki İlişki..... | 65 |
| Tablo 11. PHH-3 ve PLK-4 ile Multifokal PMK ve Multifokalite Karşılaştırması . | 66 |
| Tablo 12. Yaş, PHH-3, Mikrokarsinom Odak Sayısı ve Mitoz Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları..... | 67 |
| Tablo 13. Lenfositik Tiroidit, PHH-3, PLK-4 arasındaki analiz..... | 67 |
| Tablo 14. PLK-4 ve PHH-3 analizi | 68 |
| Tablo 15. Cinsiyete göre PHH-3 ve PLK-4 analizi | 68 |
| Tablo 16. PTK ve PMK histolojik tiplerinin PHH-3 boyanması,PLK-4 boyanması, mitoz ve lenfositik tiroidit ilişkisi | 70 |
| Tablo 17. PTK ve PMK Gruplandırılmış Alt Tiplerinde PHH-3 ve PLK-4 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırması | 71 |
| Tablo 18. Mortalite Gösteren Histolojik Alt Tiplerin Dağılımı | 72 |
| Tablo 19. TNM evrelemesi verileri | 73 |
| Tablo 20. TNM grupları arasında PHH-3 açısından analiz..... | 73 |
| Tablo 21. Venöz İnvazyon,Uzak Metastaz, Multifokalite, Ekstratiroidal Yayılım İndekslerinin ROC Analizi Sonuçları..... | 75 |