

T.C.

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TİROİD BEZİNİN PRİMER TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ (VAKUOLE)
NEOPLAZİLERİNİN MORFOLOJİK, HİSTOKİMYASAL VE
İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ**

DR. ORHAN SEMERCİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN GÜÇER**

**UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

RİZE-2021

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİROİD BEZİNİN PRİMER TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ (VAKUOLE)
NEOPLAZİLERİNİN MORFOLOJİK, HİSTOKİMYASAL VE
İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ

DR. ORHAN SEMERCİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN GÜÇER

UZMANLIK TEZİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

RİZE-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eseri olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Orhan Semerci

İthaf

Her şeyi anlamlı kılan sevgileri için, canım anneciğim, babacığım ve abiciğime...

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından TTU-2020-1179 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

Asistanlığımın her aşamasında deneyimleriyle yoluma ışık tutan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, sahip olduğu bilgi ve becerilerinden yararlanma şansına eriştiğim, mesleki görgümün gelişmesinde büyük katkısı olan, tez danışmanım, kıymetli hocam Dr. Hasan GÜÇER'e,

Uzmanlık eğitimimin ilk zamanlarından itibaren patoloji pratiğimin gelişmesi için beni yüreklendiren ve iyi bir eğitim almam için gayret eden, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, karşılaştığım engellerde yanımda varlığını ve desteğini hissettiren, değerli hocam Dr. Recep BEDİR'e,

Eğitimim süresince, patolojinin temel inceliklerini gösteren, her konuda hoşgörüsünü ve güler yüzünü hissettiğim sayın hocam Dr. Gülname FINDIK GÜVENDİ'ye,

Patoloji nosyonumun gelişmesinde katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, patoloji uzmanları, Dr. Rukiye YILMAZ AKPOLAT, Dr. Afşin Rahman MÜRTEZAOĞLU, Dr. Oğuzhan OKÇU, Dr. Cüneyt YURDAKUL, Dr. Gökçe AŞKAN, Dr. Çiğdem TOPUKSAK ÖZTÜRK ve Dr. Seda DUMAN ÖZTÜRK'e,

Asistanlık hayatımın anılarına şahitlik ve yoldaşlık eden sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Mehpere SUNTUR, Dr. Muhammed Safa AYAZOĞLU ve Dr. Muhammed Yunus AKAR'a

Tezimin hazırlanmasındaki katkıları için başta sayın Ali Rıza BURDURLU, Elif EKŞİOĞLU, Canan TOPÇU ve Büşra DEMİRCAN KARAASLAN olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

İmmünohistokimyasal çalışmalardaki yardımları için sayın Dr. Pelin BAĞCI ÇULÇI, Dr. Tülin ÖZTÜRK ve Dr. Önder BOZDOĞAN hocalarıma,

Rotasyon eğitimim boyunca tüm samimiyet ve içtenlikleriyle bana destek olan ve çok şey öğreten Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ailesine,

Hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili dostlarıma,

Her daim yanımda olmasını dilediğim, desteği ve sevgisiyle bana güç veren sevgili Esra'ya,

İçtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orhan SEMERCİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
BEYAN	
İTHAF	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	v-vi
TABLolar DİZİNİ	vii-viii
RESİMLER DİZİNİ	ix-xi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii-xv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-36
2.1. Tiroid Bezinin Neoplastik Lezyonları	3-5
2.2. Taşlı Yüzük Hücreli (Vakuole Sitoplazmalı) Morfoloji ve Tiroid Bezi	6
2.3. Tiroid Bezinde Taşlı Yüzük Hücreli (Vakuole Sitoplazmalı) Morfolojinin İzlenebileceği Lezyonlar	6-25
2.4. Tiroid Neoplazilerinde Seçilmiş Bazı Histokimyasal Belirteçler	26-27
2.5. Tiroid Neoplazilerinde Seçilmiş Bazı İmmünohistokimyasal Belirteçler	27-36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37-45
3.1. Olguların ve İncelenecek Dokuların Seçimi	37
3.2. Doku Mikrodizini (TMA) Bloğunun Oluşturulması	37-38
3.3. Klinikopatolojik Değerlendirme	39-40
3.4. İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Belirteçlerin Seçimi	40
3.5. Histokimyasal Çalışmalar ve Değerlendirilmeleri	40
3.6. İmmünohistokimyasal Çalışmalar	40-44
3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	44-45

4. BULGULAR	46-85
4.1. Klinik Özellikler	46-48
4.2. Patolojik Özellikler	48-56
4.3. Histokimyasal Özellikler	56
4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular	57-59
4.5. Taşlı Yüzük Hücreli Tümör Nodüllerinin Tanıları	59-78
4.6. İstatistik İlişkiler	79-85
5. TARTIŞMA	86-101
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	102-103
RESİMLER	104-119
7. KAYNAKLAR	120-140
EKLER	141-142
EK 1. Etik Kurul Onayı	142

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	19-22
Tablo 2.	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) orijinal tanı kriterleri	11
Tablo 3.	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) revize tanı kriterleri	12
Tablo 4.	Literatürdeki taşlı yüzük hücreli papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmı (TYH-NIFTP) olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	23
Tablo 5.	Literatürdeki taşlı yüzük hücreli papiller tiroid karsinomu ve taşlı yüzük hücreli folliküler tiroid karsinomu olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	24-25
Tablo 6.	Doku mikrodizini (TMA) şablonu	38
Tablo 7.	Çalışmadaki immünohistokimyasal analizlerde kullanılan primer antikorlara ait klon, kaynak, katalog numarası, üretici bilgileri, uygulama protokolleri (dilüsyon, inkübasyon süresi) ve kullanılan pozitif kontrol dokuları	41
Tablo 8.	Çalışmada uygulanan immünohistokimyasal belirteçlerinin boyanması beklenen hücre kompartmanları, değerlendirme ve yorumlamalarını içeren şema	43
Tablo 9.	CK19, AMA ve GRIM-19 immünohistokimyasal belirteçlerinin değerlendirilmesinde kullanılan boyanma şiddet, yaygınlık ve toplam skor şeması	44
Tablo 10.	Çalışmaya dahil edilen hastaların (olguların) klinik özellikleri	47-48
Tablo 11.	Çalışmaya dahil edilen hastaların (olguların) patolojik özellikleri	51-52
Tablo 12.	Taşlı yüzük hücreli tümörlerin (nodüllerin) patolojik özellikleri	54-56
Tablo 13.	Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	64-66
Tablo 14.	Taşlı yüzük hücreli mikro-NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	67-70
Tablo 15.	Taşlı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	71-74

Tablo 16.	Taşlı yüzük hücreli PMK, PTK ve FTK olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri	75-78
Tablo 17.	Tümörlerin tanılarının cinsiyete göre dağılımı	79
Tablo 18.	Tümörlerin tanılarının tanı esnasındaki yaşa göre dağılımı	79
Tablo 19.	Tümörlerin tanılarının taşlı yüzük hücreli komponent oranına göre dağılımı	80
Tablo 20.	Tümörlerin tanılarının total tiroidektomi materyali ağırlığına göre dağılımı	80
Tablo 21.	Tümörlerin tanılarının tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı	80
Tablo 22.	Tümörlerin tanılarının tümör çapına göre dağılımı	81
Tablo 23.	Tümörlerin tanılarının hastaların takip sürelerine göre dağılımı	81
Tablo 24.	Tümörlerin tanılarının CK19, AMA ve GRIM-19 total skor ortalamasına göre dağılımı	83
Tablo 25.	Tümörlerin tanılarının CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğine göre dağılımı	83
Tablo 26.	Tümörlerin tanılarının CD56 boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapmasına göre dağılımı	83
Tablo 27.	Tümörlerin tanılarının siklin-D1 boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapmasına göre dağılımı	84
Tablo 28.	Tümörlerin tanılarının siklin-D1 boyanma skoru ortalama ve standart sapmasına göre dağılımı	84
Tablo 29.	CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğinin tümörlerin ait olduğu hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	85
Tablo 30.	CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğinin tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı	85

RESİMLER DİZİNİ

Resim No		Sayfa
Resim 1.	Hazırlanan doku mikrodizini (TMA) blokları	38
Resim 2.	Taşlı yüzük hücreli tümöre ait makroskopik görüntü	104
Resim 3.	TYH mikro-NIFTP. İnce fibröz kapsül ile çevrili tümörde, TYH görünümüne sebep olan tek ve büyük intrasitoplazmik vakuol varlığı (H&E x200)	104
Resim 4.	Tümörde kalın kalsifiye kapsül ve tümör içinde konjesyone vasküler yapılar (H&E x100)	105
Resim 5.	TYH FTK olgusunda tümör kapsül invazyonu varlığı (H&E x100)	105
Resim 6.	TYH tümörde kapsüle yakın alanlarda hiperselülarite ve kalabalıklaşma, santrale yakın iç kısımlarda ödemli, gevşek ve hiposelüler görünüm (H&E x40)	106
Resim 7.	TYH tümör içerisinde kalın cidarlı vasküler yapılar, merkeze yakın alanlarda ödem ve hyalinizasyon ile karakterize dejeneratif değişiklikler (H&E x40)	106
Resim 8.	TYH FA. Mikrofolliküler büyüme paterni. Folliküllerin lümenlerinde ve vakuol içlerinde açık renkli kolloid varlığı. Nadiren, bazofilik kolloid de izlendi (H&E x400).	107
Resim 9.	TYH tümörde mikrofolliküler patern yanı sıra arada tek tek saçılan ikili-üçlü hücre kümeleri, belirgin TYH'li görünüme sebep olan intrasitoplazmik vakuolizasyon (H&E x400)	107
Resim 10.	TYH PMK olgusunda, kalın fibröz kapsül ile örtülü tümör içerisinde abortif papilla varlığı (ok) (H&E x40)	108
Resim 11.	TYH tümör içerisinde eşlik eden/sıkışmış normal görünümde folliküller (H&E x100)	108
Resim 12.	TYH NIFTP olgusunda onkositik değişim (H&E x400)	109
Resim 13.	TYH FA olgusunda çevre tiroid parankiminde endokrin atipi mevcut (H&E x400)	109
Resim 14.	TYH FA. Vakuole görünüme sahip hücrelerde hafif nükleer membran düzensizliği mevcut. Nükleus skoru:1 (H&E x400)	110
Resim 15.	TYH NIFTP. İntrasitoplazmik vakuoller ince bir membran ile çevrili ve berrak görünümde. Nükleer skor:2 (H&E x400)	110
Resim 16.	TYH tümörde, çevre tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında nükleuslarda irileşme, düzensiz kontürler ve periferik kromatin marjasyonu izlenmekte. Nükleer skor:3 (H&E x400)	111

Resim 17.	TYH PTK. Nükleuslarda irileşme, düzensiz kontürler, periferik kromatin marjınasyonu ve periferik yerleşimli mikronükleoller. Vakuol içi tozsu, altın sarısı-kahverengi pigment birikimi. Nükleer skor:3 (H&E x1000)	111
Resim 18.	TYH PMK. Psödoinklüzyon, oluk (groove) varlığı yanı sıra vakuol içi sarı-kahverengi tozsu pigment birikimi. Nükleer skor:3 (H&E x1000)	112
Resim 19.	TYH NIFTP. Bir olguda perinükleer ve intrasitoplazmik yerleşimli, nükleustan küçük boyutlu, düzgün ve keskin sınırlı, homojen pembe renkte boyanan damlacıklar (ok) (Sol:tiroglobülin, orta:H&E, sağ:PAS, x1000)	112
Resim 20.	TYH mikro-NIFTP. Tümöral hücrelerde TYH görünümüne sebep olan vakuolizasyon. Nadiren vakuol içi soluk eozinofilik boyanan sekret görülmekte (H&E x400)	113
Resim 21.	TYH mikro-NIFTP. Nükleer detay yanı sıra tümöral hücre vakuollerinin bazılarının içerisinde soluk eozinofilik boyanan sekret dikkati çekmekte (H&E x1000)	113
Resim 22.	TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenlerindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekretin PAS ve PAS-D pozitifliği (PAS, sağ x1000, PAS-D, sol x400)	114
Resim 23.	TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekret müsikarmen ile pozitif (Müsikarmen x1000)	114
Resim 24.	TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenlerindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekretin tiroglobülin ile pozitifliği (Tiroglobülin x400)	115
Resim 25.	THY tümör hücre nükleuslarında TTF-1 ve PAX8 pozitifliği (TTF-1, sağ, x100) (PAX8, sol, x400). Çevre parankim ve THY tümörde tiroglobülin pozitifliği (Tiroglobülin, orta, x40)	115
Resim 26.	TYH tümörlerin tümü galektin-3 ve HBME-1 ile negatifti (Galektin-3, sağ, x200, HBME-1, sol, x200).	116
Resim 27.	TYH tümörde CK19 ile pozitiflik boyanma yaygınlığı:2, boyanma şiddeti:1, toplam skor:2 (CK19 x200)	116
Resim 28.	Olguların hiçbirinde CD56 ile ekspresyon kaybı saptanmadı. Boyanma yaygınlığı: %90 (CD56 x100)	117
Resim 29.	TYH tümörde çevre normal follikül epitel hücrelerine (siklin-D1 ile negatif) kıyasla artmış siklin-D1 ekspresyonu. Skor: +2 (Siklin-D1 x100)	117

Resim 30.	ALK, NTRK, NRAS ve adipofilin ile pozitif olgu saptanmadı (ALK, sol üst, x200, NTRK, sağ üst, x400, NRAS, sol alt, x100, adipofilin, sağ alt, x400).	118
Resim 31.	THY NIFTP olgusunda PTEN kaybı. Tümör içi vasküler yapıları döşeyen endotelde PTEN pozitifliği izlenirken, neoplastik hücrelerde PTEN ile kayıp mevcut (PTEN, x200)	118
Resim 32.	SDHB ekspresyon kaybı saptanan olgu yoktu (SDHB x200).	119
Resim 33.	THY tümörde GRIM-19 (total skor:5) ve AMA pozitifliği (total skor:7) (GRIM-19, sol, x200, AMA, sağ, x400)	119



SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AB	Alsiyan mavisi
ADTK	Az diferansiye tiroid karsinomu
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALK	Anaplastik lenfoma kinaz
AMA	Anti-mitokondriyal antikor
BBA	Büyük büyütme alanı
BE	Belirgin eozinofilik
β -HCG	β - insan koriyonik gonadotropin
BS	Benign sitoloji
CAIX	Karbonik anhidraz 9
CD	Farklılaşma kümesi
CDX2	Kaudal tip homeobox-2
CK	Sitokeratin
D2-40	Podoplanin
DBBHL	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
DDR2	Diskoidin domain reseptör 2
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EA	Endokrin atipi
EFVPTK	Enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomu
EGFR	Epidermal büyüme faktör reseptörü
EM	Elektron mikroskopu
EMA	Epitelyal membran antijen
EML4	Ekinoderm mikrotübül ilişkili protein benzeri 4
EWSR1	EWS RNA binding protein 1
FA	Folliküler adenom
FGFR3	Fibroblast büyüme faktör reseptörü
FNH	Folliküler nodüler hastalık
FNŞ	Folliküler neoplazm şüphesi
FTK	Folliküler tiroid karsinomu
FVPTK	Folliküler varyant papiller tiroid karsinomu
GIST	Gastrointestinal stromal tümör
GTP	Guanozin trifosfat
H&E	Hematoksilen & eozin
HBM-45	İnsan melanoma siyah-45
HBME-1	Hector Battifora mezotelyal cell epitop-1
HTT	Hyalinize trabeküler tümör

Ig	İmmünglobülin
INSM1	İnsülinoma ilişkili protein 1
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İİAS	İnce iğne aspirasyon sitolojisi
İK	İnce kapsül
KK	Kalın kapsül
KLT	Kronik lenfositik tiroidit
LCA	Lökosit ortak antijeni
LİFVPTK	Lokal invaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomu
LN	Lenf nodu
MAPK	Mitojenle etkinleşen protein kinaz
mCEA	Monoklonal karsinoembriyonik antijen
mCi	Milicurie
MNG	Multinodüler guatr
MŞ	Malignite şüpheli
MTK	Medüller tiroid karsinomu
MUC2	Müsin 2
MUC5AC	Müsin 5AC
NCAM	Nöral hücre adezyon molekülü
NDUFA13	NADH dehidrogenaz 1 alfa subkompleks subünitesi
NGS	Yeni nesil dizileme
NIFTP	Papiller-benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmı
NKX2-1	NK2 homeobox 1
NOS	Spesifiye edilmemiş
NRAS	Nöroblastoma RAS viral onkogen homologu
NSLT	Non-spesifik lenfositik tiroidit
NTRK	Nörotropik reseptör kinaz
OFVPTK	Onkositik folliküler varyant papiller tiroid karsinomu
ORO	Oil Red O
OSVİPMK	Onkositik solid invaziv papiller mikrokarsinom
OXPHOS	Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sistemi
ÖBA	Önemi belirsiz atipi
ÖBFL	Önemi belirsiz folliküler lezyon
PAM	Parankim içi adipöz metaplazi
panCK	Pan-sitokeratin
PAS	Periyodik asit–Schiff
PAS/AB	Periyodik asit–Schiff/Alsiyan mavisi
PAS-D	Diastazlı PAS
PAX8	Paired box geni 8

PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PD-L1	Programlanmış ölüm ligandı-1
PDX1	Pankreatik ve duodenal homeobox 1
PE	Parsiyel enkapsüle
pH	Hidrojen gücü
PHTS	PTEN hamartoma tümör sendromu
PIC3K	Fosfoinozotid 3 kinaz
PLAP	Plasental alkalın fosfataz
PMK	Papiller mikrokarsinom
PTEN	10. kromozomda delesyona uğrayan fosfataz ve tensin homoloğu
PTG	Paratiroid bezi
PTH	Parathormon
PTK	Papiller tiroid karsinomu
RA	Romatoid artrit
RAİ	Radyoaktif iyot
SCN/SHY	Solid hücre yuvası
SD	Standart deviasyon
SDH	Süksinat dehidrogenaz
SETTLE	Timus benzeri farklılaşma gösteren iğsi epitelyal tümör
SMECE	Eozinofilili sklerozan mukoeypidermoid karsinom
SNP	Tek gen pleomorfizmi
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik programı
STRN	Striatin
SVO	Serebrovasküler olay
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TCGA	Kanser Genom Atlas Projesi
TdT	Terminal deoksinükleotidil transferaz
TE	Total enkapsüle
TYH	Taşlı yüzük hücresi/hücreli
TT	Total tiroidektomi
TTF-1	Tiroid transkripsiyon faktör-1
TMA	Doku mikrodizini
TNM	Tümör, nod, metastaz
TRK	Tirozin kinaz

Simgeler

&

±

β

cm

g

Ve

Standart sapma

Beta

Santimetre

Gram



ÖZET

Tiroid Bezinin Primer Taşlı Yüzük Hücreli (Vakuole) Neoplazilerinin Morfolojik, Histokimyasal ve İmmünhistokimyasal Analizi

Taşlı yüzük hücreli (TYH) primer tiroid tümörleri, bilginizin oldukça sınırlı olduğu lezyonlardır. Bu çalışmada, TYH'li primer tiroid neoplazilerinin morfolojik, histokimyasal ve immünhistokimyasal özelliklerini tanımlamayı amaçladık. Hastanemiz patoloji laboratuvarında, 2011-2019 yılları arasında incelenmiş TYH/vakuole sitoplazmalı primer tiroid tümörlerinden alınan korlardan, doku mikrodizin yöntemiyle parafin bloklar oluşturuldu ve bu bloklardan kesitler alındı. Bu kesitlere, çeşitli histokimyasal (PAS, PAS-D ve müsikarmen), immünhistokimyasal (tiroglobülin, TTF-1, PAX8, HBME-1, CK19, CD56, siklin-D1, ALK, PTEN, NTRK, NRAS, SDHB, AMA, GRIM-19 ve adipofilin) boyalar uygulanarak elde edilen veriler, klinik ve morfolojik bulguların eşliğinde analiz edildi. Literatürdeki en geniş TYH primer tiroid neoplazisi sayısına ($n=43$) sahip olan çalışma grubumuz, 5 TYH folliküler adenom (TYH FA), 15 TYH mikro-papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmi (mikro-NIFTP), 17 TYH NIFTP, 2 TYH papiller mikrokarsinom (TYH PMK), 3 TYH papiller tiroid karsinomu (TYH PTK) ve 1 TYH folliküler tiroid karsinomu (TYH FTK) içermektedir. Çalışmamız sonucunda, TYH primer tiroid tümörlerinin sahip olabileceği biyolojik özellikler (tanıları, tanı kriterleri ve ayırıcı tanıları, temel klinik özellikleri, olası gelişim mekanizmaları, makroskopik ve mikroskopik morfolojik özellikleri, histokimyasal ve immünhistokimyasal özellikleri) tanımlanmıştır. TYH içeren primer tiroid neoplazilerinin birbirlerinden, metastatik lezyonlardan ve diğer berrak hücreli lezyonlardan ayrılması gerektiğini ve TYH içeren non-invaziv, folliküler büyüme paternine ve PTK nükleus özelliklerine sahip olanlarına, masum klinik seyirlerinden ötürü, çaplarına göre TYH NIFTP ve TYH mikro-NIFTP tanılarının verilmesini önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Tiroid bezi, Taşlı yüzük hücreli neoplazi, NIFTP, Mikro-NIFTP, Histokimya, İmmünhistokimya

ABSTRACT

Morphological, Histochemical and Immunohistochemical Analysis of Primary Signet Ring Cell (Vacuolated) Neoplasms of the Thyroid Gland

Our knowledge about primary thyroid tumors showing signet ring cell (SRC) morphology is quite limited. In this study, we aimed to describe the morphological, histochemical, and immunohistochemical features of primary thyroid neoplasms with SRCs. Sections were taken from the paraffin blocks formed by the tissue microarray method using cores taken from primary thyroid tumors with SRCs/vacuolated cytoplasm that are examined in the pathology laboratory of our hospital between 2011 and 2019. Various histochemical special stains (PAS, PAS-D, and mucicarmine) and immunohistochemical biomarkers (thyroglobulin, TTF-1, PAX8, HBME-1, CK19, CD56, cyclin-D1, ALK, PTEN, NTRK, NRAS, SDHB, AMA, GRIM-19 and adipophilin) were applied and the data obtained were analyzed with the conjunction of clinical and morphological findings. Our study group -which has the largest number of primary thyroid tumors with SRCs [$n=43$] in the literature consisted of 5 follicular adenomas, 15 micro noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary like nuclear features (NIFTP), 17 NIFTP, 2 papillary microcarcinoma, 3 papillary thyroid carcinoma and 1 follicular thyroid carcinoma. As a result of our study, the biological features (diagnosis of tumors, diagnostic criteria and differential diagnosis, basic clinical features, possible etiological mechanisms, macroscopic and microscopic morphological features, histochemical and immunohistochemical aspects) of primary thyroid tumors with SRCs were defined. Primary thyroid neoplasms with SRCs should be differentiated from each other&metastatic lesions as well as from other clear cell lesions. We propose to name non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary nuclear features that are exhibiting SRC as “signet ring cell NIFTP” and “signet ring cell micro-NIFTP” according to tumor diameter, since these tumors have innocent clinical course.

Keywords: Thyroid gland, Signet ring cell neoplasia, NIFTP, Micro-NIFTP, Histochemistry, Immunohistochemistry

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Patoloji, temel olarak, makroskopik ve mikroskopik morfolojik değişiklikleri inceleyerek, saptadığı bulguların klinik ile ilişkisini araştıran bir bilim dalıdır. Günümüzde, tanıya yardımcı teknikler (histokimya, elektron mikroskopisi, immünohistokimya, moleküler yöntemler, yapay zekâ uygulamaları vb.) giderek güncel patoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmektedir. Bu tekniklerin yardımıyla, saf fenotipik özelliklerin tanımlanması basamağından, fenotipik değişimlerin temelinde yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılabildiği günümüze kadar gelinmiştir. Ancak, hâlâ, hastalıklara ait özgün mikroskopik morfolojik değişikliklerin tanınması ve saptanması tanısal algoritmanın en önemli basamağını oluşturmaktadır.

Bu yardımcı tekniklerden biri olan moleküler yöntemlerin gelişimi ve yaygınlaşan kullanımıyla birlikte ortaya çıkan yeni veriler, hasta yönetimiyle ilgili anlamlı bilgiler (tanı, tedavi seçimi, prognoz tahmini vb.) sağladığında, bu bilgiler tümör sınıflamasına yansıtılmakta ve morfolojik özelliklerle birleştirilerek tümör sınıflamasını değiştirmektedir.

Tüm dünya popülasyonunda en sık karşılaşılan endokrin malignite¹ olan tiroid bezi tümörlerinin biyolojik özellikleri hakkındaki bilgimiz giderek artmaktadır. Tiroid lezyonlarını tanımda kullandığımız çok sayıda kriter yenilenmiş, yeni immünohistokimyasal belirteçler ortaya çıkmış, ailesel ve sporadik çok sayıda tiroid kanseri formuna dair çeşitli yeni genetik alterasyonlar keşfedilmiştir.^{2,3} Ancak, yine de tiroid tümörlerinin sınıflandırması, kendine has şekilde çeşitli zorluklar içermektedir. Ünlü patolog Pierre Masson'un ifadeleriyle *“Hiçbir sınıflandırma tiroidinkinden zor değil.”* ve *“Tüm kanserler içerisinde, belki de, histopatoloğlara en büyük mütevazilik dersini verenidir.”* sözleri¹ bunu destekler niteliktedir.

Kanıtı dayalı veriler eşliğinde, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının yaygınlaştığı günümüzde, hastalıkların patofizyolojik temellerini anlamak, hastaların yönetim sürecinin doğru ve düzgün şekilde ilerlemesi için gerekli olan tanı, prognoz tayini, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve olası sendromik birlikteliklerin ortaya konulmasına yardım etmektedir. Sadece bunlarla kalmayıp, olası yeni ve daha iyi tedavi yöntemlerinin keşfinin de ilk ve en önemli temel basamağı haline gelmektedir.

Çalışmamızın konusunu oluşturan tiroid bezinin taşlı yüzük hücreli/vakuole sitoplazmalı tümörleri, sahip oldukları özgül morfolojik görünümüleriyle birçok araştırmacının dikkatini çekmiş ve farklı konu başlıkları altında incelenmiştir.^{1,4-13} Bu lezyonların biyolojik davranışları

ve özellikleri hakkında bilgimiz oldukça sınırlı olup, literatürde yer alan oldukça az sayıda olgu sunumu ve kısıtlı sayıda hasta içeren olgu serilerinden ibarettir.^{1,4-13}

Endemik guatr bölgesi olan yöremizde (Doğu Karadeniz Bölgesi),¹⁴ tiroidin bu nadir tümörleriyle sıkça karşılaşılmaktadır. Bu tümörler, haklarındaki tecrübe ve bilgi birikiminin eksikliği ve sahip oldukları morfolojik özellikler sebebiyle, patologlar için tanı güçlüğüne neden olabilmektedir.^{1,4-13}

Bu çalışmada, taşlı yüzük hücreli/vakuolize sitoplazmalı morfoloji sergileyen tiroid bezi neoplazilerinin, klinikopatolojik ve morfolojik özelliklerinin analizleri yanı sıra, histokimyasal boyanma özellikleri ve çoğu daha önce çok sınırlı sayıda çalışılmış/hiç çalışılmamış immünohistokimyasal biyobelirteç özelliklerini daha geniş bir olgu serisinde deneyerek ortaya koymayı amaçladık.

Bu amacı yerine getirebilmek için üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı onayının alınmasını takiben çalışmaya dahil edilecek olgular seçilerek uygun alanlardan toplanan dokularla mikrodizin bloğu oluşturuldu. Bloktan elde edilen kesitler morfolojik açıdan değerlendirilmesini takiben önceden belirlenmiş çeşitli histokimyasal boyalar/immünohistokimyasal belirteçler uygulanarak sonuçları değerlendirildi. Elde edilen klinikopatolojik veriler irdelenerek çeşitli analizler gerçekleştirildi.

Böylelikle, çalışmanın sonuçlarının, taşlı yüzük hücreli/vakuole sitoplazmalı tiroid bezi neoplazilerinin biyolojik özellikleri hakkındaki bilgimizin artışı, ileri çalışmalar için dayanak noktası oluşturacak verilerin ortaya konulması ve hasta yönetiminde fayda sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezinin neoplastik lezyonları Dünya Sağlık Örgütü Endokrin Sistem Tümörleri Sınıflamasına¹ (DSÖ, 2017, 4. Baskı) göre aşağıdaki şekilde gruplandırılmıştır;

2.1. Tiroid Bezinin Neoplastik Lezyonları

2.1.1. Tiroid Adenomu ve İlişkili Tümörler

2.1.1.1. Folliküler Adenom (FA)

Hiperfonksiyone (Toksik-Sıcak) Adenom

Papiller Hiperplazili Folliküler Adenom

Lipoadenom (Adenolipom)

Bizaar Nükleuslu Folliküler Adenom

Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom

Berrak Hücreli Folliküler Adenom

İğsi Hücreli Folliküler Adenom

Siyah Folliküler Adenom

2.1.1.2. Hyalinize Trabeküler Tümör

2.1.2 Diğer Enkapsüle Folliküler Paternli Tiroid Tümörleri

2.1.2.1. Belirsiz Malignite Potansiyelli Folliküler Tümör

2.1.2.2. Belirsiz Malignite Potansiyelli İyi Diferansiye Tümör

2.1.2.3. Papiller-Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)

2.1.3. Tiroid Karsinomları

2.1.3.1. Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

Papiller Karsinom

Folliküler Varyant PTK

Enkapsüle Varyant PTK

Papiller Mikrokarsinom (PMK)

Kolumnar Hücreli Varyant PTK

Onkositik Varyant PTK

2.1.3.2. Folliküler Tiroid Karsinomu (FTK), NOS

FTK, Minimal İnvaziv

FTK, Enkapsüle Anjiainvaziv

FTK, Yaygın İnvaziv

2.1.3.3. Hürthle (Onkositik) Hücreli Tümörler

Hürthle Hücreli Adenom

Hürthle Hücreli Karsinom

2.1.3.4. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu (ADTK)

2.1.3.5. Anaplastik Tiroid Karsinomu

2.1.3.6. Skuamöz Hücreli Karsinom

2.1.3.7. Medüller Tiroid Karsinomu (MTK)

2.1.3.8. Mikst Medüller ve Folliküler Tiroid Karsinomu

2.1.3.9. Mukoepidermoid Karsinom

2.1.3.10. Eozinofilili Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom

2.1.3.11. Müsinöz Karsinom

2.1.3.12. Ektopik Timoma

2.1.3.13. Timus Benzeri Farklılaşma Gösteren İgşi Epitelyal Tümör (SETTLE)

2.1.3.14. İntratiroid Timik Karsinom

2.1.4. Paraganglioma ve Mezenkimal/Stromal Tümörler

2.1.4.1. Paraganglioma

2.1.4.2. Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Schwannoma

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

2.1.4.3. Benign Vasküler Tümörler

Hemanjiom

Kavernöz Hemanjiom

Lenfanjiom

2.1.4.4. Anjiosarkom

2.1.4.5. Düz Kas Tümörleri

Leiomyom

Leiomyosarkom

2.1.4.6. Soliter Fibröz Tümör

2.1.5. Hematolenfoid Tümörler

2.1.5.1. Langerhans Hücreli Histiositoz

2.1.5.2. Rosai-Dorfman Hastalığı

2.1.5.3. Folliküler Dendritik Hücreli Sarkom

2.1.5.4. Primer Tiroid Lenfoması

2.1.6. Germ Hücreli Tümörler

2.1.6.1. Benign Teratom (Derece 0 veya 1)

2.1.6.2. İmmatür Teratom (Derece 2)

2.1.6.3. Malign Teratom (Derece 3)

2.1.7. Sekonder Tümörler (Metastatik Tümörler)

2.2. Taşlı Yüzük Hücreli/Vakuole Sitoplazmalı Morfoloji

Taşlı yüzük hücreli (TYH) görünüm, nükleusun, intrasitoplazmik vakuolizasyon sonucu hücre membranına doğru sıkışıp hilal benzeri görünüm almasıyla karakterizedir. Geleneksel olarak, bu tanımlama, sitoplazmik vakuolün müsin ile dolu olduğu durumlarda kullanılsa da sadece bu duruma özgü bir terminolojik isimlendirme değildir.

TYH'lerin varlığı, akla başta mide^{15,16} ve kolorektum¹⁷ yerleşimli tümörleri getirmekle beraber meme,¹⁸ akciğer,¹⁹ mesane,²⁰ prostat,²¹ göz kapağı,²² appendiks,²³ pankreas,²⁴ ampulla vater,²⁵ safra kesesi,²⁶ aksilla,²⁷ ve serviks²⁸ gibi çok çeşitli anatomik lokalizasyona ait farklı tür tümörlerde de gözlenebilen bir bulgudur. Ayrıca, ender olarak, bazı B hücreli lenfomaların TYH fenotipi gösterdikleri bilinmektedir.^{29,30}

TYH'lerin neoplastik olmayan çeşitli patolojilerde (iskemik ileit gibi) görüldüğü bildirilmiştir.³¹ Ayrıca, artefaktüel sebeplerle, epiteloïd düz kas lezyonları, proteoglikan materyalden ötürü fibrohistiyositik neoplaziler, fizaliform hücreler nedeniyle kordomalar yanı sıra mezotelyomalar ve bazı paragangliomaların da vakuole görünüme sahip olabilecekleri bilinmektedir.³²

2.3. Tiroid Bezinde Taşlı Yüzük Hücreli/Vakuole Sitoplazmalı Morfolojinin İzlenebileceği Lezyonlar

Tiroid bezinde TYH/vakuole sitoplazmalı görünüm ve bu görünümle karışabilecek sitoplazmik berraklaşma/şeffaflaşmanın izlenebildiği lezyonlar ile ayırıcı tanıları hakkındaki genel bilgiler aşağıdaki konu başlıklarında özetlenmiştir.

2.3.1. Solid Hücre Yuvaları (SHY)

Ultimobrankial cisim kalıntıları, tiroid bezi içerisinde SHY şeklinde varlıklarını sürdürebilir.³² Genellikle, tiroidektomi materyallerinde insidental olarak saptanırlar. Ana hücrelerden ve C hücrelerinden meydana gelirler.³² Parafoliküler C hücreleri ile yakın anatomik bölgelerde bulunurlar. Solid, mikrokistik veya mikst folliküler büyüme paterni gösterebilirler.³³ Fokal olarak berrak hücreli görünüme sahip olabilirler.³³ Hiperplastik ve büyük boyutlu olanları, papiller veya medüller mikrokarsinom ile ayırıcı tanı güçlüğüne sebep olabilir.³⁴

2.3.2. Dishormonogenetik Guatr

Tiroid hormon metabolizmasındaki kalıtsal bir hasardan ötürü meydana gelen ailesel guatr durumudur.³⁵ Yetersiz hormon üretimi, bezin büyümesine ve nihayetinde guatr gelişimine sebep olur.³⁵ Tiroid hormon yetersizliğinin ciddiyetine bağlı olarak doğum esnasında veya hayatın sonraki dönemlerinde saptanabilir.³⁵ Mikroskopik incelemede, kalsifikasyon, hemoraji gibi dejeneratif değişiklikler ve birbirinden septalarla ayrılan çok sayıda hiperplastik nodül izlenebilir.³⁵ Nodüller, az miktarda kolloid içeren, genelde mikrofolliküler ya da trabeküler şekilde dizelenen çok sayıda tiroid follikül epitel hücresi içerir.³⁵ Hücrelerde, yanlış malign tanı verilmesine sebep olabilecek ölçüde şiddetli sitolojik atipi, multinükleasyon, hiperkromazi, irileşme ve mitotik aktivite izlenebilir.³⁵ Nadiren sitoplazmik berraklaşmanın gözlenebildiği bildirilmiştir.³⁶

2.3.3. Graves Hastalığı (Diffüz Hiperplazi)

Diffüz toksik guatr olarak da bilinen bu hastalık, artmış tiroid hormon üretimiyle karakterizedir.³⁶ Hastalarda, klasik olarak hipertiroidi semptomları, oftalmopati ve diffüz tiroid büyümesi izlenir.³⁷ Artmış tiroid hormon aktivite ve sekresyonuna bağlı olarak tiroositlerde, hiperplazi, kolumnar değişimler, yenik ve daha açık renkli kolloid yanı sıra follikül hücre sitoplazmalarında mikrovakuol oluşumu izlenebilir.³⁷ Fokal alanlarda, glikojen veya lipid birikimi kaynaklı olarak berraklaşma ve TYH görünüm izlenebilir.³⁶ Ayrıca bu hastalığın tedavisinde kullanılan RAI etkisine sekonder gelişen TYH/vakuole sitoplazmik değişim gözlenebilir.³⁶

2.3.4. Multinodüler Guatr

Tiroid bezinin çok sayıda nodül sebebiyle büyümesi (guatr) ile karakterizedir. Çoğu hasta, ötiroid olmasına karşın bazı hastalarda hipertiroidizm ilişkili bulgu ve semptomlara rastlanır.³³ Mikroskopik incelemede, tiroositlerde yassılaşma, kübik, kolumnar değişimler, dev folliküller, selüler ve hiperplastik mikrofollikül kümelenmeleri, onkositik hücreli değişim, papiller projeksiyon varlığı gibi farklı morfolojik görünümler izlenebilir.³³ Ek olarak, hücrelerde, diffüz ya da fokal olarak berraklaşma ve TYH görünüm gözlenebilir.³⁶

2.3.5. Lipoadenom (Adenolipom)

Literatürdeki diğer ismi tirolipoma olan³⁶ folliküler adenomun bu varyantında, tümör hücreleri arasında dağılmış halde matür adipöz doku bulunur.^{1,38} Makroskopik incelemede, kesit yüzleri lipomu andırır şekilde yağlı görünümde ve sarı renktedir.³⁶ Cowden sendromlu hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir.³⁹ Bu lezyonu oluşturan hücrelerin kendilerinde berrak hücreli değişiklik gözlenmemesine karşın, tümöral hücrelerin arasında dağılan berrak sitoplazmaya sahip matür adipositlerden ötürü ayırıcı tanıda yer almalıdır.

2.3.6. Lipitten Zengin Hücrelerden Oluşan Folliküler Adenom

Literatürde, lipoadenomdan farklı olarak, yağ birikiminin intrasitoplazmik oluşu sonucu meydana gelen folliküler adenom olguları tanımlanmıştır.⁴⁰⁻⁴³ Mikroskopik olarak, lipid birikimine sekonder mikroveziküllerin oluşturduğu sabun köpüğü benzeri görünüm yanı sıra fokal alanlarda TYH görünümüne sebep olan makroveziküllerin mevcut olabileceği bildirilmiştir.⁴² Bazı yazarlar, bu oluşumun bir çeşit metaplazi olduğunu öne sürmüştür.⁴⁰ Bu lezyonların intrasitoplazmik lipid metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişmiş olabileceği de belirtilmiştir.⁴¹ Lezyonların lipid içeriği, Oil-Red-O (ORO) histokimyasal boyası ile gösterilmiştir.⁴⁴ Ayrıca, yapılan elektron mikroskopik incelemede, sitoplazma içerisinde çok sayıda farklı boyutta lipid inklüzyonu saptanmıştır.⁴¹

2.3.7. Berrak Hücreli Folliküler Adenom

FA'nın bu varyantı, intrasitoplazmik lipid, glikojen veya tiroglobülin birikimi⁴⁵ sonucu berrak görünüme kavuşan tümöral hücrelerden meydana gelir.¹ Literatürde, tümör hücrelerinde, müsin, lipid veya anlamlı ölçüde glikojen birikiminin tespit edilmediği olgular da mevcuttur.⁴⁶ Tamamen veya kısmi olarak berrak görünümde hücrelerden oluşan tümör, fokal alanlarda onkositik görünüm sergileyen hücreler içerebilir. Genelde düzgün kontürlere sahip santral yerleşimli nükleuslar içerirler. Ultrastrüktürel çalışmada, intrasitoplazmik vakuollerin çok sayıda genişlemiş mitokondriden meydana geldiği gözlenmiştir. Dolayısıyla onkositik adenomlar zemininde geliştikleri düşünülmüştür.³⁶

2.3.8. Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom

Tümöral hücrelerin çekirdeklerini perifere itip TYH görünümüne sebep olan belirgin intrasitoplazmik vakuolüzyon izlenir.^{47,48} Genelde, stromalarında punktat kalsifikasyon ve hyalinizasyon ile karakterize dejeneratif değişiklikler gözlenir.⁴⁹

Çeşitli çalışmada, intrasitoplazmik vakuoller, müsikarmen, periyodik asit–Schiff (PAS) ve alsıyan mavisi (AB) ile pozitif bulunmuştur.^{5,47,50,51} İmmünohistokimyasal incelemede, intrasitoplazmik vakuollerin tiroglobülin içerdikleri saptanmıştır.⁴⁹ Elektron mikroskopik incelemede ise bu alanların mikrovilluslar ile döşeli intraselüler lümenler şeklinde görüldükleri⁴⁵ bildirilmiş olup, bu görünümün normal tiroid bezi follikülogenezisi esnasında meydana gelen duraksamaya bağlı geliştiği düşünülmektedir.⁵ Diğer bazı olgularda ise bu görünümün intrasitoplazmik yağ birikimine bağlı geliştiği iddia edilmiştir.⁴⁰

Özellikle eski tarihli literatürde, TYH ve müsün içeren adenomlar tanımlanmıştır.^{52,53} Bu lezyonlardaki intrasitoplazmik müsün pozitifliğinin, tiroglobülin metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olarak sitoplazma içinde çeşitli protein ve polisakkarit yapıların birikimine bağlı meydana geldiği düşünülmektedir.⁴⁸ Ayrıca, tümör hücrelerinin, tiroglobülini hücre dışına sekrete edememesinden kaynaklı intraselüler tiroglobülin birikiminin de bu görünümün oluşumunda etkisi olduğu iddia edilmiştir.⁴⁸

Bu tümörlerin moleküler incelemelerinde, *PTEN* delesyonu (c.90delA) saptanırken¹⁰ *BRAF* V600E mutasyonu negatif bulunmuştur.⁵⁴

Pubmed biyomedikal veritabanı aracılığıyla erişilebilen literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularına ait klinikopatolojik özellikler Tablo 1’de özetlenmiştir.

2.3.9. Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP)

Folliküler büyüme paternine sahip olan lezyonların tanısı, patoloji dünyasında uzun süreli tartışmaların odağında olmuştur.³³ Enkapsüle folliküler paternli tiroid bezi lezyonları, deneyimli endokrin patoloji uzmanları arasında dahi tanı güçlüğüne neden olabilmektedir.⁵⁵ Bu durumun temel sebebi, PTK nükleer özelliklerine ait eşik değerler arasında gözlemciler arası değişikliklerin bulunması,⁵⁶ bir diğer ifadeyle hangi çekirdek özelliklerinin PTK tanısı için yeterli olup olmadığına dair ortak bir görüş bulunmamasıydı.

Ancak, sonraki dönemlerde gerçekleştirilen, hastaların uzun süreli izlendiği prospektif klinikopatolojik çalışmalarda, invazyon göstermeyen folliküler paterndeki bu lezyonların, papiller nükleer özelliklerin varlığından bağımsız şekilde, neredeyse FA'lar gibi 'masum' klinik davranış gösterdikleri saptanmış ve hasta yönetimi için önemli olan patolojik değişkenin nükleer özelliklerden ziyade tümörün 'invaziv' karakteri olduğu belirtilmiştir.⁵⁷ Daha yakın tarihlerde, kullanılan ileri moleküler teknikler sayesinde, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarının daha agresif seyirle ilişkili olan ve tipik olarak klasik varyant PTK'larda tespit edilen *BRAF* V600E mutasyonuna değil, tıpkı diğer folliküler mimariye sahip tiroid lezyonlarında olduğu gibi *RAS*-benzeri moleküler imzaya sahip oldukları bulunmuştur.³³

Bu veriler eşliğinde ilk kez 2016 yılında bir makale³ ile karşımıza çıkan papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP), folliküler büyüme paterni gösteren, PTK nükleuslarına sahip follikül epitel hücrelerinden oluşan, non-invaziv ve oldukça düşük malign potansiyelli (metastaz ve nüks ihtimali çok düşük olmasına karşın tamamen benign değil) tiroid neoplazmıdır.¹

Bu yeniden sınıflandırma sayesinde dünya çapında geniş bir hasta popülasyonunu kanser teşhisi ile ilişkili psikolojik ve klinik olumsuz sonuçlardan (gereksiz tamamlayıcı tiroidektomiye sekonder sinir hasarı, hipoparatiroidi, radyoaktif iyot tedavisine sekonder tükürük bezi hasarı, diğer maligniteler vb.) koruyarak bu istenmeyen durumlarda azalma sağlanması ve toplamda milyarlarca doları bulan⁵⁸ yüksek tedavi maliyetlerinin azaltılması amaçlanmıştır.³

2.3.9.1 Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) Orijinal Tanı Kriterleri

Tanımlayıcı makale³ ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, 2017, 4. Baskı) Endokrin Tümörler Sınıflaması kitabına¹ göre orijinal NIFTP kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir;

NIFTP tanısı için temel olarak şu 4 histolojik özellik gereklidir:¹

1. Komplet kapsül ya da çevre tiroid parankiminden düzgün sınırlarla ayrılma,
2. İnvazyon olmayışı,
3. Folliküler büyüme paterni,
4. PTK nükleus özellikleri (nükleer skor 2 ya da 3 olmalı)

Bu histolojik özelliklerin kanıtlanması ancak cerrahi eksizyon materyallerindeki dikkatli kapsül incelenmesini takiben ortaya koyulabileceğinden, sitolojik materyallerde bu tanı verilmemelidir.¹

NIFTP tanısı için şart olan kriterler Nikiforov ve ark. tarafından³ tanımlandığı orijinal makaledeki şekliyle Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmi (NIFTP) orijinal tanı kriterleri

1. Enkapsülasyon ya da düzgün sınır
2. Folliküler büyüme paterni (Aşağıdaki özelliklerin tümü mevcut olmalı)
 - a. <%1 papilla
 - b. Psammom cismi olmaması
 - c. <%30 solid, trabeküler ya da insüler büyüme paterni
3. PTK nükleer özellikleri (nükleer skor 2-3 olmalı)
4. Lenfatik, vasküler ya da kapsüler invazyon olmaması
5. Tümör nekrozu olmaması
6. Mitoz <3/10 Büyük büyütme alanı (BBA)

2.3.9.2 Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmi (NIFTP) Revize Tanı Kriterleri

İlk tanımlanan orijinal NIFTP kriterlerine dayanılarak gerçekleştirilen geniş çaplı çalışmalarda, tüm tanı kriterlerini karşılamasına rağmen hasta popülasyonunun %4 ile %6’lık bir kısmında lenf nodu metastazları saptanmıştır.^{59,60} Bu olguların çoğunda papiller yapılar gözlenmiş ve *BRAF* V600E mutasyonu saptanmıştır.⁵⁹ Bunun üzerine ilk tanımlayıcı makalelerinde “%1’den az papilla” kriterinin aslında “*tek ve rudimenter hiperplastik tip papillayı*” tanımlamak olduğunu, kastedilenin “*klasik PTK nükleer özelliklerine sahip gerçek ve iyi gelişmiş bir papilla*” olmadığını ifade eden orijinal makale yazarları bu veriler eşliğinde NIFTP tanı kriterlerini revize etmişlerdir.⁶¹ (Tablo 3)

Tablo 3. Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip invaziv olmayan folliküler tiroid neoplazmı (NIFTP) revize tanı kriterleri

Birincil Kriterler

1. Enkapsülasyon ya da düzgün sınırlar
2. Folliküler büyüme paterni
 - 2.1. Olgun papilla olmamalı
 - 2.2. Psammom cismi olmamalı
 - 2.3. Solid/trabeküler/insüler büyüme paterni %30'dan az olmalı
3. Nükleer skor 2-3 olmalı
4. Vasküler veya kapsüler invazyon olmamalı (Tümör-kapsül ilişkisinin tamamının mikroskopik olarak incelenmesi gereklidir.)
5. Tümör nekrozu ya da yüksek mitotik aktivite olmamalı

İkincil Kriterler*

1. *BRAF* V600E mutasyonunun moleküler ya da immünohistokimyasal olarak saptanmaması
2. *BRAF* V600E-benzeri veya öteki yüksek riskli mutasyonların (*TERT*, *TP53*) saptanmaması

*İkincil kriterlerin varlığı NIFTP tanısı için zorunlu değildir. Şüphelenilen olgularda yardımcı olabilirler.

Görüldüğü üzere tek bir olgun papiller yapının dahi mevcut olmaması, NIFTP tanısı için en önemli kriterlerden bir tanesidir. Bu yüzden, papiller yapının varlığını dışlayabilmek adına, nodülün/lezyonun tamamı örneklenmelidir. Örneklenmesinin yük getireceği büyük lezyonlarda ise NIFTP tanısını ekarte edene dek kademeli örnekleme mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

NIFTP terminolojisinin gündelik pratiğimize girmesini takiben gerçekleştirilen çalışmalarda farklı özelliklere sahip olan varyantları tanımlanmıştır.⁶² Her ne kadar bunlar orijinal sınıflandırmada 'resmi' olarak yer almasa da tanısal zorluk oluşturmaları ve gelecek sınıflandırmalara yol gösterebilme ihtimallerinden dolayı tanınmaları önemlidir.

2.3.9.3 Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) Varyantları

Orijinal tanımlayıcı makaledeki NIFTP olgularının tamamı 1 cm'den daha büyük çapa sahipti.³ Ancak, sonrasında gerçekleştirilen çalışmalarda, 1 cm'den küçük eşdeğerlerinin de büyük olanlara benzer biyolojik özellik gösterdikleri saptanmış ve bu tümörler mikro-NIFTP olarak isimlendirilmeleri önerilmiştir.^{63,64}

Benzer şekilde, tanımlayıcı makalede, NIFTP tanısı için bir üst boyut sınırı mevcut değildi³ oysa Amerikan Tiroid Cemiyeti Diferansiye Tiroid Tümörleri Tedavi Kılavuzuna⁶⁵ (2015) göre, boyutu 4 cm'den büyük tümörlerin tedavisinde, tiroidektomiye takiben radyoaktif iyot tedavisi (RAI) verilmesi önerilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, 4 cm'den büyük NIFTP'lerin tedavisinde sadece cerrahi yöntemler kullanıldığında, tıpkı diğer NIFTP'ler gibi masum klinik seyir izledikleri ve nüks, bölgesel lenf nodu metastazı gibi istenmeyen durumlarla karşılaşmadığı gösterilmiştir.^{66,67}

Ek olarak, onkositik morfoloji gösteren tümörlerin, diğer tanı kriterlerine uygun oldukları durumlarda, NIFTP gibi sakin klinik seyir izledikleri gözlenmiştir.⁶⁸ Ancak, onkositik NIFTP ve multifokal NIFTP'nin gerçek 'anlamı' ve uzun dönem prognostik etkileri henüz net olarak tanımlanmamıştır.⁶⁴

Ayrıca, literatürde Farhat ve ark. tarafından tanımlanmış iki adet TYH NIFTP olgusu bildirilmiştir.¹⁰

Pubmed biyomedikal veritabanı aracılığıyla erişilebilen literatürdeki TYH NIFTP olgularına ait klinikopatolojik özellikler Tablo 4'de özetlenmiştir.

2.3.9.4 Papiller Benzeri Nükleer Özelliklere Sahip İnvaziv Olmayan Folliküler Tiroid Neoplazmı (NIFTP) Tanısında İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Yeri

NIFTP tanısı temel olarak histomorfolojik kriterlere dayanır. Ancak immünohistokimyasal belirteçlerin faydalı olabileceği durumlar mevcuttur. Bunlardan en önemlisi, şüpheli olgularda, pozitifliğinin tanımsal olarak NIFTP'yi dışladığı BRAF V600E immünohistokimyasal belirteçidir.³

Ayrıca, programlanmış hücre ölüm ligand-1 (PD-L1)'in immünohistokimyasal ekspresyonu, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (EFVPTK) ile NIFTP arasında şüphede kalınan olgularda, EFVPTK tanısını destekler.⁶⁹

Galektin-3 ve HBME-1 antijenlerinden her ikisi de hem FVPTK hem de NIFTP’de eksprese olabilecekleri için bu iki tanıyı birbirinden ayırmada faydasızdır.⁷⁰

Ek olarak, NIFTP olgularında, CD56’nın immünohistokimyasal olarak ekspresyonunun, klasik varyant PTK’lar ve infiltratif özellikler gösteren FVPTK’lara göre daha fazla korunmuş olduğu saptanmıştır.⁷¹

2.3.10. Berrak Hücreli Varyant Papiller Tiroid Karsinomu

PTK’nın oldukça nadir görülen bir varyantı olup genelde onkositik hücreli morfoloji ile birliktelik gösterir.^{1,36} Tümörde, papiller, folliküler veya solid büyüme paterni gözlenebilir.³⁶ PTK nükleer özellikleri oldukça belirgindir.³⁶ Sitoplazmanın berrak görünümünün, hücre içi glikojen,⁷² lipid, tiroglobülin⁷³ birikimi veya genişlemiş mitokondrilerden kaynaklandığı düşünülmektedir.³⁶ Tümöral hücrelerin plazma membranındaki belirgin interdiyasyon ve sitoplazmik kolloid vakuollerinin varlığı, kimi araştırmacı tarafından tiroid stimüle edici hormonun (TSH) uyarıcı etkisi sonucunda meydana gelen morfolojik bulgulara benzetilmiştir.⁷³ TSH yüksekliğini, tiroid karsinomlarında izlenen berraklaşmanın sebebi olarak gören başka araştırmacılar da mevcuttur.⁷⁴

2.3.11. Taşlı Yüzük Hücreli Papiller Tiroid Karsinomu

Her ne kadar DSÖ Endokrin Tümörler Sınıflandırması tarafından resmi olarak ‘tanınan’ bir varyant olmasa da¹ literatürde bu tanıyı almış veya farklı tanımlar almasına karşın taşlı yüzük hücreli morfoloji gösteren nadir PTK olguları mevcuttur.^{75,76}

Tiroid bezinin TYH neoplazileriyle ilgili yapılan erken tarihli ilk çalışmalardan birinde, 3.5 cm çaplı, fokal kapsül infiltrasyonu gösteren, papiller ve solid paternde, oksifilik hücrelerden oluşan, içlerinde intrasitoplazmik çok sayıda vakuolün olduğu ve bazılarının çekirdeği periferite iterek TYH görünümüne sebep olduğu “oksifilik-enkapsüle papiller tiroid karsinomu” tanısı almış bir olgu mevcuttur.⁵ Bu olgunun elektron mikroskopik (EM) incelemesinde, tümörü oluşturan hücrelerin %60’dan fazlasında intraselüler lümenin mikrovilluslar ile kaplı olduğu gösterilmiştir.⁵ Tümöral hücrelerin, intrasitoplazmik vakuollerinin müsin ve tiroglobülin ile pozitif reaksiyon verdiği not edilmiştir.⁵ Hemitiroidektomi dışında ek bir tedavi uygulanmamış olan hasta, 2.6 yıllık takibin ardından asemptomatiktir.⁵

Literatürdeki diğer bir çalışmada, intrasitoplazmik müsin varlığı sebebiyle TYH görünümü almış, müsinöz arka plan üzerinde koheziv follikül grupları şeklinde dizelenen, nükleuslarının küçük, oval, açık kromatinli olduğu, nokta şeklinde nükleol içeren ve psödoinklüzyonların izlendiği, ‘müsinöz taşlı yüzük hücreli folliküler varyant papiller karsinom’ tanısı almış bir olgu mevcuttur.⁵¹

Pubmed biyomedikal veritabanı aracılığıyla erişilebilen literatürdeki TYH PTK olgularına ait klinikopatolojik özellikler Tablo 5’de özetlenmiştir.

2.3.12. Berrak Hücreli Varyant Folliküler Tiroid Karsinomu

Berrak hücreli varyant folliküler tiroid karsinomu tanısı için, tümöral hücrelerin yarısından fazlasında berrak morfoloji izlenmelidir.¹ Fokal berrak hücreli değişim, tiroid nodüllerinde nadir gözlenmeyen bir bulgu olmasına karşın, berrak hücreli FTK, tüm tiroid malignitelerinin %0.2’sinden daha azını oluşturur.⁷⁷ Berrak veya çok açık eozinofilik sitoplazmik granüllere sahip hücreler baskın olmasına karşın, tümöre onkositik morfolojide hücreler de eşlik edebilir.¹ Tümöral hücrelerin nükleusları, uniform, koyu ve santralde yerleşik olup, nükleoller küçükür.¹ Belirgin nükleer pleomorfizm, oluk (groove) ve PTK nükleer özellikleri bulundurmazlar.¹ Berrak hücreli değişime daha sıklıkla FTK’da rastlandığından, tespiti halinde dikkatli olunmalıdır.³³

Berraklığın nedeni olarak, sitoplazmik glikojen,³⁶ yağ,⁷⁸ müsin, tiroglobülin birikimi veya mitokondri⁴⁵ ve endoplazmik retikulum⁷⁸/golgi komplekslerinin dilatasyonu/hipertrofisi⁷⁹ suçlanmıştır.^{45,80,81}

Bazı yazarlar bu varyantın konvansiyonel tip FTK’lara göre daha agresif seyirli (yüksek mortalite, uzak metastaz, ekstratiroidal yayılım) olabileceğini savunmuştur.⁸² Ancak, olgu sayısı gerçekten daha agresif davranışla ilişkili olup olmadıklarını belirlemeye yetmeyecek kadar azdır.³⁶ Berrak hücreli fenotipten bağımsız olarak sadece vasküler invazyonun yaygınlığıyla prognoz tahmin edilebileceğini öne süren araştırmalar da mevcuttur.^{45,80}

2.3.13. Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Tiroid Karsinomu

FTK’nın bu nadir varyantı, hücre nükleusunun büyük intrasitoplazmik vakuoller tarafından köşeye sıkıştırıldığı görünümle karakterizedir.³⁶ Bazı yazarlarca, bu tanım için karsinomu oluşturan hücrelerin >%75’inden fazlasında TYH morfolojinin görülmesi gerektiği

belirtilmiştir.³⁶ Vakuollerin içerisindeki maddenin tiroglobülin olduğunu düşündürecek histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular mevcuttur.³⁶ TYH FA'dan ayrımı için invazyonun görülmesi şarttır.

Prognozunun konvansiyonel FTK'larla karşılaştırıldığında daha iyi olduğu düşünülmektedir.¹³

Pubmed biyomedikal veritabanı aracılığıyla erişilebilen literatürdeki TYH FTK olgularına ait klinikopatolojik özellikler Tablo 5'de özetlenmiştir.

2.3.14. Müsinöz Karsinom

Bol miktarda ekstraselüler müsin içerisinde yüzen neoplastik hücre kümeleri ile karakterize malign epitelyal neoplazmdır.¹ Tiroid bezinde oldukça nadir görülür.¹ Folliküler adenom, papiller, folliküler, medüller ve mukoepidermoid karsinom gibi intraselüler/ekstraselüler müsin üreten diğer primer tiroid tümörleri ve metastatik müsinöz karsinomlardan ayrımı gereklidir.¹

2.3.15. Onkositik (Hürthle Hücreli) Tümörler

Tiroid bezinde, geniş, eozinofilik granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollü hücreler ile karakterize onkositik hücreli değişim, PTK'nın onkositik varyantı, onkositik hücreli adenom, onkositik hücreli karsinom, medüller tiroid karsinomu ve diğer bazı tümörlerde gözlenebilir.¹

Onkositik tümörler, sitoplazmalarında bol miktarda bulunan mitokondrilerin 'şişmesine' ikincil, berrak hücreli ve TYH⁴⁹ değişiklik gösterebilirler.^{1,35} Bu türden berrak hücreli değişim, onkositik hücreli karsinomlarda, onkositik hücreli adenomlardan daha sık gözlenir.⁴⁵ Nadiren de sitoplazmanın alt yarısının onkositik, üst yarısının berrak olduğu 'hibrid' tümörler bildirilmiştir.⁸³

2.3.16. Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

Morfolojik ve biyolojik davranış olarak diferansiye tiroid karsinomları ile anaplastik tiroid karsinomu arasında bulunan, daha sınırlı folliküler hücre diferansiyasyonu gösteren folliküler hücre neoplazmıdır.¹ Bu karsinomlarda ender olarak berrak hücreli morfoloji gözlenebilir.¹

2.3.17. Berrak Hücreli Varyant Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomunun berrak hücreli sitoplazmaya sahip hücrelerden oluştuğu durumlarda aldığı isimdir.^{1,84} Diğer berrak hücreli tümörlerden ayrımında, insülinoma ilişkili protein 1 (INSM1), kalsitonin, monoklonal karsinoembriyonik antijen (mCEA), sinaptofizin, kromogranin gibi nöroendokrin belirteçlerin kullanımı faydalıdır.⁸⁵

2.3.18. Paratiroid Bezi İlişkili Lezyonlar

Paratiroid neoplazileri, çoğunlukla, tiroid bezi üzerindeki normal lokalizasyonlarında (her iki lateral lobun süperior ve inferior posterior kesimleri) yer alsalar da nadiren tiroid parankimi içerisinde izlenebilirler.³³ İntratiroidal paratiroid bezlerinden gelişen lezyonların bazıları berrak hücreli sitoplazmaya sahip alanlar içerebilir. GATA-3 ve paratiroid hormon (PTH) immünohistokimyasal belirteçlerinin kombine kullanımı ayırıcı tanıda yardımcıdır.²

2.3.19. Timus İlişkili Lezyonlar

Tiroid bezi içerisinde timik restler mevcut olabilir.³³ Tiroid bezinin timus benzeri elemanlar içeren içsi epitelyal tümörü (SETTLE) ve intratiroidal timik karsinomunun bu timik restlerden köken aldığı düşünülmektedir.¹ Timus karsinomlarında fokal alanlarda berraklık görülebilir.³³ Ayrıca, tümörün yaygın şekilde berrak hücrelerden oluştuğu oldukça agresif klinik seyre sahip timus tümörleri de mevcuttur.⁸⁶ Ek olarak, timusun *EWSR1* mutant primer hyalinize berrak hücreli karsinomu tanımlanmıştır.⁸⁷

2.3.20. Primer Tiroid Lenfoması

Nadiren, B hücreli lenfomaların TYH görünümüne sahip olabilecekleri bilinmektedir.^{29,30} Ayrıca Hamburger ve ark. tarafından tiroid bezinin primer TYH lenfoması tanımlanmıştır.⁷

2.3.21. Sekonder Tümörler

Tiroid dışı organlardan tiroide doğrudan komşuluk ya da vasküler yapılar aracılığıyla yayılan tümörlerdir. Tiroid bezi, endokrin bir organ olduğundan ötürü kanlanması oldukça boldur ve bu yüzden sık metastaz alır.⁸⁸ En sık primer tümör, berrak hücreli renal hücreli karsinom olup bunu akciğer, meme ve kolon adenokarsinomları takip eder.¹ Daha nadir olmak üzere larinks kökenli skuamöz hücreli karsinomlar, prostat, uterus, mide ve pankreas kökenli tümörler ile melanomlar da tiroide metastaz yapabilir.¹ Ayrıca, literatürde, tiroide metastaz

yapan TYH karsinom olguları da bildirilmiştir.^{36,89-93} Tiroid bezinin primer TYH tümörleriyle metastatik TYH karsinomları arasında ayırıcı tanıda, köken olan organa ait immünohistokimyasal belirteçler tiroid follikül epitel hücre belirteçleri (TTF-1, PAX8 ve tiroglobulin) eşliğinde kullanılmalıdır.^{1,33,36}



Tablo 1. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK/İmmünoperoksidaz Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi
1	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH FA 17 Kadın 3.5 cm	TYH oranı: %30-50, anenkapsüle İnce fibrovasküler septalar ve kapiller ağ ile birbirinden ayrılan nestler ve trabeküller Dejeneratif değişiklikler (stromal fibrozis, hemoraji, kistik değişiklikler, muhtemelen İİAB'sine sekonder) Pleomorfizm, nükleol belirginliği ve psödoinklüzyon izlenmedi. Nadir çentik (groove) yapıları mevcut. Ekstraselüler mürin ve çevrede dağınmık halde yerleşik TYH'ler yok	Müsikarmen:- PAS:+ Pas-D:- Alsiyan mavisi:+ Tiroglobülin:+ PTEN delesyonu; c.90delA (alel frekansı %82)	Tiroglobülin birikimi	Bilgi yok İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu: Önemi belirsiz atipi /önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBA/ÖBFL)
2	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH FA 50 Kadın 2.6 cm	TYH oranı: %30-50, anenkapsüle İnce fibrovasküler septalar ve kapiller ağ ile birbirinden ayrılan nestler ve trabeküller Dejeneratif değişiklikler (stromal fibrozis, hemoraji, kistik değişiklikler, muhtemelen İİAB'sine sekonder) Pleomorfizm, nükleol belirginliği, psödoinklüzyon ve çentik (groove) izlenmedi. Ekstraselüler mürin ve çevrede dağınmık halde yerleşik TYH'leri yok	Müsikarmen:- PAS:+ Pas-D:- Alsiyan mavisi:- Tiroglobülin:+	Tiroglobülin birikimi	Bilgi yok İİAB sonucu:Malignite şüpheli (MŞ) Çevre tiroid parankimi: Kronik lenfositik tiroidit (KLT) ve kolesterol granülomu
3	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH FA 81 Erkek 2.5 cm	TYH oranı: >%50, anenkapsüle İnce fibrovasküler septalar ve kapiller ağ ile birbirinden ayrılan nestler ve trabeküller Dejeneratif değişiklikler (stromal fibrozis, hemoraji, kistik değişiklikler, muhtemelen İİAB'sine sekonder) Pleomorfizm, nükleol belirginliği ve psödoinklüzyon izlenmedi. Nadir çentik (groove) yapıları mevcut. Ekstraselüler mürin ve çevrede dağınmık halde yerleşik TYH'leri yok	Müsikarmen:- PAS:+ Pas-D:- Alsiyan mavisi:- Tiroglobülin:+	Tiroglobülin birikimi	Bilgi yok İİAB sonucu:MŞ
4	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH FA 58 Kadın 1.2 cm	TYH oranı: %30-50, anenkapsüle İnce fibrovasküler septalar ve kapiller ağ ile birbirinden ayrılan nestler ve trabeküller Dejeneratif değişiklikler (stromal fibrozis, hemoraji, kistik değişiklikler, muhtemelen İİAB'sine sekonder) Pleomorfizm, nükleol belirginliği, psödoinklüzyon ve çentik (groove) izlenmedi. Ekstraselüler mürin ve çevrede dağınmık halde yerleşik TYH'leri yok	Müsikarmen:- PAS:- Pas-D:- Alsiyan mavisi:- Tiroglobülin:+	Tiroglobülin birikimi	Bilgi yok İİAB sonucu: ÖBA/ÖBFL

Tablo 1. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK/İmmünoperoksidaz Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi	
5	Adriana Handra-Luca ⁹⁴ 2017	TYH Tiroid Adenomu 2 cm	TYH oranı: Bilgi yok Adenomatöz folliküler hiperplazi İnce fibröz kapsül Nodül içinde fibrotik fokus	PAS: + Alsiyen mavis: + TTF-1: + HBME1:- CK19: Fokal +	CD56: + CK7: + CK20: - S100: - CD138: Fokal +	Otoimmün bir hastalık olan romatoid artritin (RA) etkisi ya da metotreksat tedavisinin etkisi sonucu kolloidin sitoplazmik taşınımındaki değişim sonucu vakuol oluşumu veya kolloid kompozisyonundaki değişim	RA hastası. Metotreksat
6	Yoon Yang Jung ⁵⁴ 2013	TYH FA 65 Erkek 0.9 cm	TYH oranı: Büyük kısmını oluşturuyor. Fibröz kapsül ile çevrili, farklı boyutlarda belirgin intrasitoplazmik vakuol barındıran, poligonal, kompakt hücreler	Müsikarmen :+ PAS:+ TTF1:+ Tiroglobülin :+	CK7:+ CD10:- CK20:- BRAF v600E:- (PCR)	Bilgi yok	Bilgi yok İİAB sonucu: Folliküler neoplazi
7	Yoon Yang Jung ¹⁰ 2013	TYH FA 51 Kadın 1.4 cm	TYH oranı: Bilgi yok İnce fibröz kapsülle çevrili, kord benzeri şekilde dizili, mikrofolliküller yapan, büyük sitoplazmik vakuoller içeren, monoton, küçük, uniform hücre popülasyonu	Müsikarmen:+ PAS:+ Alsiyan mavis :+ Tiroglobülin:+ BRAF v600E:- (PCR)		Bilgi yok	Bilgi yok İİAB sonucu: Folliküler neoplazi şüphesi
8	Tülin Yalta ⁸ 2010	TYH FA 25 Kadın 2 cm	TYH oranı: Bilgi yok Fibröz kapsül ile çevirili, hemorajik alanlar içeren, Büyük sitoplazmik vakuoller içeren, hiperkromatik ve eksantrik nükleuslu hücreler	PAS:+ PAS-D:+ Alsiyan mavis :+ Tiroglobülin:+ Kalsitonin:-		İntrasitoplazmik müsin birikimi	Tedavi: Hemi-tiroidektomi Takip bilgisi: Yok
9	Hanni Gulwani ⁵³ 2018	Müsin üreten TYH Adenom 46 Erkek 4 cm	TYH oranı: Bilgi yok Total fibröz nkapsüle. Ekstraselüler müsin gölü.Kompakt şekilde dizili değişik boyutlarda folliküller. Mikroasiniler. Yuvarlak-oval veziküler nükleus. Hafif-orta pleomorfizm. Tek tük hiperkromatik nükleus. Bazı follikül lümeninde açık renkli kolloid.	Müsikarmen: + PASAB: + Tiroglobülin: Follikül epitel hücrelerinde pozitifken müsinöz materyalde negatif.		Müsinöz görünümdeki tiroglobülinin intraselüler akümüasyonu	Hipotiroidizm semptomları, hemitiroidektomi
10	Samia Hannachi Sassi ⁴ 2010	TYH FA 42 Erkek 2.5 cm	TYH oranı: Bilgi yok Solid ve trabeküler yapı gösteren, arada küboidal veya düz epitel ile döşeli kolloid içeren mikrofolliküller. Soluk intrasitoplazmik vakuol varlığı	PAS:+ Alsiyan mavis : - Tiroglobülin:+ PanCK:+ Vimentin:+ CK7:+ CK20:- Kromogranin:- Kalsitonin:-		İntrasitoplazmik tiroglobülin birikimi sonucu meydana gelen bir çeşit metaplazi olduğu düşünülmüş. Ayrıca, follikül formasyonu sırasında meydan gelen duraksamadan ötürü follikül epitelinde immatürlük olacağı ve bunun vimentin ara filament ekspresyonu ile belirlenleştirildiği vurgulanmış.	Bilgi yok

Tablo 1. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK/İmmünoperoksidaz Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi
11	Dina El-Sahrigy ⁴⁷ 2004	TYH FA 48 Kadın 2 cm	TYH oranı: Bilgi yok Komplet fibröz kapsül ile çevrili. İri ve eksantrik nükleuslu hücreler.	Musikarmen:+ PAS:+ PAS-D:+ Alsiyan mavisi :+ Kromogranin: - Kalsitonin: - CEA: -	Hücre dışına atım defektine bağlı intrasitoplazmik tiroglobülin birikimi veya tiroglobülinin parsiyel degradasyonuna bağlı olarak protein/polisakkarid kompleksleri birikimi	Tedavi: Hemi-tiroidektomi
12	R Vigliani ⁶ 1994 İtalyanca	TYH Adenom Erkek, 81, ?	Multinodüler tiroid parankimi	Bilgi yok	Bilgi yok	Eşlik eden faringolarin-geal karsinom
13	Makoto Mochizuki 1992 ⁹⁵	TYH benzeri hücreli benign folliküler tiroid nodülü Kadın, 46 3 cm	TYH oranı: Çoğunlukla berrak TYH benzeri hücrelerden oluşmakta. Total enkapsüle. Birbirinden farklı boyuttaki follikül ve mikroalveoler yapıardan oluşmakta Açık pembe renkte intrasitoplazmik vakuoller ve köpüksü sitoplazmalı alanlar mevcut. Mitoz ve atipi: Yok	Müsikarmen:- PAS:- Alsiyan mavisi:- Tiroglobülin:+ EM: Kistik, dilate granüllü endoplazmik retikulumlar. Follikül lümenlerindeki mikrovillus sayısı anlamlı ölçüde azalmış	Karbonhidrat içermeyen, immatür tiroglobülinin, dilate granüllü endoplazmik retikulumlarda veya golgi apparatusunda birikimi sonucu	Öteki nodül: Hyalinize alanlar, fibrotik fokus, kolesterol kristalleri, histiositik infiltrasyon
14	S Markaki ⁹⁶ 1990	TYH varyant FA Erkek, 36, Bilgi yok	Bilgi yok	Müsin boyası:+ (nötral glikoproteinler fokal olarak asidik gruplar) Tiroglobülin: +	Tiroglobülin veya kolloid ürünlerinin yıkımı	Bilgi yok
15	A J Balaton ⁹⁷ 1987 (Fransızca)	Vakuole (taşlı-yüzük) hücreli mikrofolliküler adenom	Vakuole ve mikrofolliküler yapıda hücreler. Bazı alanlarda yonca şeklinde	Bilgi yok	Follikülogenezis duraksaması	Bilgi yok
16	M Brisigotti ⁵² 1986	Tiroid bezinin müsin üreten tümörü	TYH oranı: Tümör neredeyse tamamen vakuol içeriği müsin olan TYH'lerinden oluşmakta.	PAS:+ PAS-D:+ Alsiyan mavisi (pH:2.5):+ Tiroglobülin:+	Bilgi yok	Bilgi yok

Tablo 1. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK/İmmüno-peroksidaz Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi
17	J E Alsop ⁹⁸ 1986	TYH mikrofolliküler adenom Erkek,61	Submandibüler yerleşimli nodüler ektopik tiroiddan köken aldığı belirtilmiş	Müsikarmen : - PAS: İnce granüler + PAS-D: + Alsiyen mavisi: - Kongo kırmızısı: - Tiroglobülin: + Kalsitonin: - CEA: - EMA: - Kolloidal demir: +	Fetal follikülogenezisin bozulması ya da golgi sekresyonunda fizyoloji dışı artış	Semptomsuz, kitle
18	Maria L. Carcangiu ⁴⁵ 1985	TYH veya lipoblast benzeri görünümlü benign folliküler tümör 70 Kadın	Tamamı berrak hücrelerden oluşmakta. Enkapsüle. Mikrofolliküler baskın patern. Yaygın hyalinizasyon. Damarlarda hyalinizasyon ve punktat kalsifikasyon Çok sayıda küçük vakuoller sitoplazmada dağılmış ve lipoblastı andırıyor. Bazı vakuoller neredeyse tüm sitoplazmayı kaplayacak kadar büyük ve TYH görünüm yapıyor. Çoğu vakuol granüler veya homojen soluk eozinofilik materyal içermekte. İnvazyon: yok	Mayer'in müsikarmeni: Zayıf pozitif PAS: + PAS-D :+ Tiroglobülin: Kuvvetli pozitif.	Tiroglobülin birikimi	Tiroidektomi 3 sene sonra iyi ve sağ
19	Maria L. Carcangiu ⁴⁵ 1985	TYH veya lipoblast benzeri görünümlü benign folliküler tümör 50 Kadın	%80'i berrak hücrelerden oluşmakta. Anekapasüle ancak iyi sınırlı. Mikrofolliküler baskın patern Mikrofolliküler baskın patern. Yaygın hyalinizasyon. Damarlarda hyalinizasyon ve punktat kalsifikasyon Çok sayıda küçük vakuoller sitoplazmada dağılmış ve lipoblastı andırıyor. Bazı vakuoller neredeyse tüm sitoplazmayı kaplayacak kadar büyük ve TYH görünüm yapıyor. Çoğu vakuol granüler veya homojen soluk eozinofilik materyal içermekte. İnvazyon: yok	Mayer'in müsikarmeni: Zayıf pozitif PAS: + PAS-D :+ Tiroglobülin: Kuvvetli pozitif.	Tiroglobülin birikimi	Lobektomi 1 yıl sonra iyi ve sağ
20	Claude Rigaud ⁹⁹ 1985	Tiroid bezinin müsin üreten mikrofolliküler adenomu 30 Kadın 2 cm	Neredeyse tamamen ince kapsül ile örtülü. Dominant olarak nestler ve kolonlar halinde sıkıca paketlenmiş soluk boyanan hücrelerden oluşuyor. Hücreler büyük santral vakuol ve eksantrik yerleşimli nükleus içermekte (TYH). Atipi ve anormal mitotik aktivite yok. Fibröz değişiklikler mevcut. Ödem ve kapiller hemoraji mevcut. Kapsüller veya vasküler invazyon yok.	Tiroglobülin: + Kalsitonin: - CEA: -	Eklenecek makaleye erişemedim	TT Öiroid İİAB: Malign hücre görülmedi Yaklaşık 3 yıldır sağ ve sağlıklı

Tablo 4. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi
1	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH NIFTP 61 Kadın 4.5 cm	TYH oranı: %10-30, enkapsüle, nest ve traküler yapılar mevcut. Dejeneratif değişiklikler mevcut. Ekstraselüler mûsin ve psödoinklüzyon: Yok. Pleomorfizm: Orta Groove: Ender Selülarite: Yüksek. Kolloid: Az Sitoplazma: Orta genişlikte Kromatin: Soluk Nükleol: Küçük	Müsikarmen:- PAS:- PAS-D:- Alsiyen mavisi:+ Tiroglobülin:+	TTF1:+ THYR:+ PAX8:+ CDX2:- PDX1:- RAS:-	Tamamlayıcı tiroidektomi + RAI Takip: Bilgi yok İİAB sonucu: FNŞ/FN
2	Nada A. Farhat ¹⁰ 2017	TYH NIFTP 70 Kadın 0.9 cm	TYH oranı: <%10, enkapsüle, nest ve traküler yapılar mevcut. Dejeneratif değişiklikler var. Ekstraselüler mûsin ve psödoinklüzyon: Yok. Pleomorfizm: Orta Groove: Ender Selülarite: Düşük. Kolloid: Az Sitoplazma: Orta genişlikte Kromatin: Soluk Nükleol: Küçük	Müsikarmen:- PAS:+ D-PAS:+ Alsiyen mavisi:- Tiroglobülin:+	TTF1:+ THYR:+ PAX8:+ CDX2:- PDX1:- RAS:-	Tamamlayıcı tiroidektomi + RAI Takip: Bilgi yok İİAB sonucu: ÖBA

Tablo 5. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler karsinom ve taşlı yüzük hücreli papiller karsinom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi	
1	Martin Hysek ¹³ 2019	TYH Minimal invaziv FTK 71 Erkek 3.8 cm	TYH oranı: %>50 SRC, balon benzeri intrasitoplazmik dilatasyon Mikrofolliküler Dejeneratif Değ. Kapsül var Minimal kapsül invazyonu	PAS: Negatif D-PAS: Negatif Tiroglobülin:+ MUC5AC: Zayıf+	TTF1:+ THYR:+ PAX8:+ CDX2:- PDX1:-	DDR2 ve SMAD4 (İntronik tek nükleotid polimorfizm) Tamamlayıcı tiroidektomi + RAİ	Tamamlayıcı tiroidektomi + RAİ Genel Durum İyi. Klinik takip zamanı: Bilinmiyor İİAB sonucu: FNŞ/FN
2	Martin Hysek ¹³ 2019	TYH Minimal invaziv FTK 51 Erkek 2.2 cm	TYH oranı: %30-50 Sitoplazmik vakuolizasyon Mikrofolliküler Dejeneratif Değ. Kapsül var	PAS: Negatif Tiroglobülin:+ PTEN:+	TTF1:+ THYR:+ PAX8:+ CDX2:- PDX1:-	ALK (Tek nükleotid polimorfizm) PTEN (intronik mutasyon)	Tamamlayıcı tiroidektimi + RAİ Takip: Bilgi yok İİAB sonucu: ÖBA KLT, Kolesterol granülomu
3	C.Eric Freitag ¹⁰⁰ 2019	TYH FTK, minimal invaziv, vasküler invazyon 32 Kadın 2.7 cm	TYH oranı: Bilgi yok Enkapsüle, baskın olarak nested patern. Nadir mikrofolliküller patern. Dağınık halde ince vaskülarizasyon. Küçük ve çok sayıda intrasitoplazmik vakuol Belirgin mitoz yok Fokal hücrel atipi	Müsikarmen: - Alsiyen mavisi: - Tiroglobülin: + TTF-1: + CD10: -	Bilgi yok	İİAB sonucu: FNŞ/FN 30 mCi I-131 6 ay içinde rekürrens veya metastaza dair bulgu yok	
4	Alfredo E. Romero-Rojas ¹¹ 2013	Taşlı yüzük hücreli FTK 62 Kadın 7.9 cm	TYH oranı: >%99 (neredeyse tamamen) Enkapsüle, vasküler stroma çevresinde kohesiz berrak granüler sitoplazma Çevre parankimde hiperplastik TYH az miktarda hücre	Müsikarmen:- Alsiyan mavisi:- PAS:- D-Pas:- Tiroglobülin:+	TTF1:+ CK7:+ E-cadherin:+ BCL2:+ CDX2:- Sinaptofizin:- CK20:- Kromogranin:- Kalsitonin:- S-100:-	Bilgi yok	Cerrahi ve medikal (levotiroksin) 12 ay sonunda hastalıksız sağ kalım mevcut. İİAB: Bilgi yok

Tablo 5. Literatürdeki taşlı yüzük hücreli folliküler karsinom ve taşlı yüzük hücreli papiller karsinom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Olgu No	İlk Yazar/ Yayın Yılı	Tanı Yaş Cinsiyet Boyut	Morfolojik Özellikler	Histokimya İHK Moleküler Elektron Mikroskopi	İleri Sürülen Gelişim Mekanizması	Klinik Özellikler Ek Bilgi
5	Sören Schröder ⁵ 1985	(TYH'li) Oksifiilk enkapsüle PTK 17 Kadın 3.5 cm	Enkapsüle tümör. Kapsüle fokal infiltrasyon mevcut. Dominant patern papiller ve solid. Oksifilik hücreleri destekleyen neoplastik papillalar mevcut. Çok sayıda hücrede nükleusu periferite iten intrasitoplazmik vakuoller mevcut.	Müsin: + Tiroglobülin: + EM incelemede tümöral hücrelerin, çok sayıda mitokondri, küçük lizozomlar, endoplazmik granüllü retikulum sistemaları ve sitoplazmik veziküller içerdikleri görüldü. Hücrelerin %60'dan fazlasında intraselüler lümen mikrovilluslar ile kaplı.	Folikülogenezis duraksaması	Hemitiroidi omi. 2.6 yıl ardından asemptomatik
6	Grace C.H.Yang ⁵¹ 2011	TYH'li müsinöz FVPTK 75 Erkek	Tümöral hücrelerin çoğu TYH'li görünüme sebep olacak şekilde sitoplazmik müsin ile distandü. Lümeninde müsin varlığı ve komşu kolloidde yoğun müsin varlığı mevcut. Arka planda 'fluffy' müsin mevcut. Neoplastik hücre nükleusları, küçük, oval, açık renkli kromatin içermekte ve pinpoint nükleol yanı sıra ender psödoinklüzyonlar mevcut.	Müsikarmen: + Alsiyen mavisi/PAS: + Tiroglobülin: + TTF-1:+	Tiroid epitel hücrelerinin, meydana gelen neoplastik transformasyon esnasında, müsin üretimi ilişkili genlerin aktivasyonu sebebiyle paradoksal endokrin ve ekzokrin müsin sekresyonuna imkân tanınması	Total tiroidektomi
7	Carl Morrison ¹⁰¹ 2001	Metastatik müsinöz papiller tiroid karsinomu 66 Erkek	Dört kez nüks gerçekleştiren ve nodal metastaz yapan PTK olgusunda, servikal lenf nodundan gerçekleştirilen İİAB smearlarında Romanovsky ve Papanicolaou boyasında TYH ve targetoid hücreler görülmüş. Sayıları ve boyutları değişken, intrasitoplazmik vakuoller mevcut. Kimi vakuol içerisinde Diff-Quik ile yoğun metakromatik boyanma özelliği gösteren globüller mevcut. Doku kesitlerinde ise yaygın sitoplazmik vakuolizasyon (hatta liposarkomu andıran alanlar) mevcut. Kimi sitoplazmik vakuol içerisinde eozinofilik globüler inklüzyonlar bulunmakta.	Müsikarmen: + PAS: + PAS-D: + Alsiyen mavisi: + panCK: + Tiroglobülin: + Kalsitonin: -	İntraselüler müsin üretimi	10 yıl önce TT. 3 kez RAİ tedavisi almış. İki kez servikal lenf nodu eksizyonu. Dört kez nüks.

2.4. Tiroid Neoplazilerinde Seçilmiş Bazı Histokimyasal Belirteçler

Her ne kadar, özel boyalar olarak bilinen histokimyasal belirteçler, iyi diferansiye tiroid tümörlerinin tanısal incelemesinde nadiren³⁵ kullanılsa da bazı durumlarda (örneğin; intraselüler ya da ekstraselüler mûsin varlığının incelenmesi vb.) kullanımları faydalıdır.

2.4.1. Periodik Asit Schiff (PAS)

Sıklıkla karaciğer olmak üzere, kalp ve iskelet kası gibi karbonhidrattan zengin dokulardaki glikojen ve karbonhidratı tespit etmek için kullanılır.¹⁰² Ek olarak bazal membranın kalınlığının değerlendirilmesinde ve bazı mantar türlerinin tespitinde faydalıdır.¹⁰³ Polisakkaridler, glikojen ve asidik mûsin magenda, çekirdekler ve zemin ise mavi renkte boyanır.^{102,103} Tiroid bezi follikül lümenleri içerisindeki glikoprotein materyal (kolloid) PAS ve alsıyan mavisi ile pozitifdir.³²

2.4.2. Periodik Asit Schiff-Diastaz (PAS-D)

Mûsin ve glikojen arasındaki ayrım PAS tekniği ile yapılamadığından glikojenin sindirimi gerekmektedir.¹⁰³ Bu yöntemde diastaz ve alfa amilaz ile glikojenin sindirimi sağlanarak glikojen dokudan uzaklaştırılır.¹⁰² Eğer materyal glikojen ise yıkanacağından ötürü boyanma gerçekleşmezken, mukopolisakkarid ve mûsin dokuda kalır.^{102,103} PAS pozitif, glikojen olmayan materyal (diastaza dirençli) parlak kırmızı boyanırken, PAS pozitif glikojen (diastaza duyarlı) materyalde boyanma olmaz.¹⁰² Başka bir deyişle eğer materyal PAS pozitif PAS-D negatif ise glikojendir.¹⁰² Bazı depo hastalıklarında birikimin gösterilmesinde ve mantar hiflerinin gösterilmesinde faydalıdır.¹⁰³ Tiroid bezinde rezorpsiyon vakuollerini belirginleştirir.

2.4.3. Mayer'in Mûsikarmen Boyası

Özellikle epitelyal mûsinler için spesifiktir.¹⁰³ Karboksillenmiş ve nötral mûsinlerde pozitif sonuç verirken, sülfatlanmış mûsinlerde negatif sonuç verir.¹⁰² Gastrointestinal sistemin adenokarsinomlarının tanısında ve kapsüllü mantarların saptanmasında yardımcıdır.¹⁰³ Mûsin pembe/kırmızı, çekirdek mavi/siyah boyanırken kalan dokular açık sarı renkte boyanır.¹⁰³

Follikül lümenleri içerisindeki kolloid genellikle homojen görünüme sahip olmasına karşın bazı durumlarda partikül benzeri yumaklar içerebilir, daha koyu eozinofilik veya daha bazofilik boyanma paterni gösterebilir.³² Bu görünümle aktif folliküllerde daha sık karşılaşılr. Ancak bunun artmış tiroid hormon sentez aktivitesine mi bağlı olduğu yoksa nonspesifik bir

artefakt mı olduğu bilinmemektedir.³⁶ Bazı folliküllerde, kolloid daha amfofilik veya bazofilik boyanma özelliği gösterebilir. Bu görünümün, tiroglobülin molekülündeki artmış asidik grup miktarına bağlı olduğu düşünülmektedir.³² Bu durumun ileri örneklerinde intralüminal materyal müsin benzeri görünüm alabilir.³²

2.5. Tiroid Neoplazilerinde Seçilmiş Bazı İmmünohistokimyasal Belirteçler

Yeni biyobelirteçlerin ortaya çıkmasıyla birlikte tiroid lezyonlarında immünohistokimyasal uygulamalar giderek daha sık şekilde uygulanır hale gelmiştir.² Hemen hemen diğer tüm cerrahi patoloji alanlarında olduğu gibi, tiroid bezinin de düzgün şekilde patolojik değerlendirmesinin yapılabilmesi, temel olarak hematoksilin & eozin (H&E) boyalı preparatların incelenmesine dayanır. Ancak, tiroid bezinin taklitçi lezyonlarının birbirinden ayrımı, altta yatan tümör gelişim mekanizmaları, olası sendromik birliktelikler ve ailesel kalıtım durumlarının tespiti ile meydana gelen gen alterasyonlarını ortaya koymak için kullanılabilirler.

Sonuç olarak, tiroid patolojisinde immünohistokimyasal belirteçler, lezyonların biyolojik özelliklerine dair ipuçlarını saptamamızı sağlayarak hasta yönetiminin ayrılmaz bir parçası olan doğru tanı, prognoz ve genetik triajın sağlanmasında bize yardımcı olur.

TYH (vakuole sitoplazmalı) tiroid bezi lezyonlarında tanı, prognoz ve hasta yönetimi açısından anlamlı olan ve/veya olabilecek immünohistokimyasal belirteçlerden seçilmiş olan bazılarına ait bilgiler aşağıdaki konu başlıklarında irdelenecektir.

2.5.1. Tiroglobülin

Tiroglobülin insan vücudundaki en büyük proteinlerden biri olup sadece tiroid follikül epitel hücrelerince sentezlenir.² Tiroid bezinde iyodinize olarak T3 ve T4'e dönüştürülür.³² Bu özelliklerinden ötürü tiroid follikül epitel hücre belirteçlerinden birisi olarak kullanılır.²

İmmünohistokimyasal olarak tiroglobülin, hem follikül epitel hücrelerinin sitoplazmasında hem de follikül lümenindeki kolloidde pozitifdir.³⁵ Özellikle onkositik tümörlerde perinükleer yerleşimli, yoğun granüler depozitler halinde de pozitiflik gözlemlenebilir.²

Tiroid bezi için en spesifik belirteç olmasına karşın komşu doku alanlarında diffüzyon tipi boyanma yaptığı bilinip, değerlendirilirken bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Şüpheli lezyonun tiroid kökenini kanıtlamak için TTF-1 ve PAX8 ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

2.5.2. TTF-1 (Tiroid Transkripsiyon Faktör-1)

Aynı zamanda *TTF1*, *NKX2-1* ve *T/EB* isimleriyle de bilinen tiroid transkripsiyon faktörü-1 (*TTF-1*), tiroglobülin ve tiroid peroksidaz genlerinin promotor bölgelerine bağlanabilme özelliğine sahip bir transkripsiyon faktörünü kodlar.³⁶ Tiroid bezinin normal embriyolojik gelişimi için gereklidir.³²

En yaygın kullanılan tiroid follikül epitel hücre belirteçlerinden birisi olup normal tiroitlerde ekspresyon gösterir.³⁶ Tiroglobülinle karşılaştırıldığında, tiroid bezi için daha az spesifiktir. Çünkü TTF-1 immünreaktivitesi sadece tiroid bezine sınırlı değildir. Başta solunum yolu epitel ve akciğer adenokarsinomu olmak üzere, Wilms tümöründe³³, neoplastik ve normal kadın genital sisteminde,³³ çeşitli lokalizasyonlara ait küçük hücreli karsinomlarda da pozitifliği izlenebilir.³⁶

Folliküler adenom, iyi diferansiye folliküler karsinom, az diferansiye karsinom gibi follikül epitel hücresi kökenli lezyonlarda ve daha az oranda olmak üzere anaplastik karsinom, mukoepidermoid karsinom ve SMECE olgularında ekprese olur.² Aynı zamanda C hücrelerinde de pozitif reaksiyon gösterir.³⁶ Dolayısıyla MTK'lar da TTF-1 immünhistokimyasal belirteci ile pozitiftir.¹⁰⁴

2.5.3. PAX8 (Paired Box Gen 8)

PAX8 geni, *TTF1* ile sinerjik etki gösteren bir transkripsiyon faktör ailesini kodlar.³⁶ *PAX8* geni ve ürünü olan transkripsiyon faktörleri tiroid bezinin embriyolojik dönemdeki fizyolojik gelişimi için gereklidirler.³²

Tiroid bezi folliküler farklılaşmasını kanıtlamak için kullanılan belirteçlerden birisidir.³⁶ *PAX8*, hem normal hem de neoplastik follikül epitel hücre nükleuslarında pozitiftir.³³ Her ne kadar literatürde MTK olgularının bir kısmında zayıf şekilde ekspresyon gösterdiği bildirilmiş² olsa da bu durumun, kullanılan antikorun klonalitesi ya da tümör içinde sıkışmış follikül epitel hücrelerinin bulunduğu durumlardaki yanlış yorumlama sonucu meydana geldiği düşünülmektedir.¹⁰⁵

Böbrek tümörleri, over neoplazileri, endometrioid karsinom ve seminom gibi başka anatomik bölgelere ait tümörlerde de ekspresyonu gösterebileceğinden değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır.² Ayrıca poliklonal *PAX8* antikorunun çok sayıda organda non-spesifik

boyanma gerçekleştirdiği bilinmektedir.¹⁰⁵ Bu sebeplerle tiroid lezyonlarının ayırıcı tanısını yaparken monoklonal PAX8 antikorunun kullanılması önemlidir.¹⁰⁵

2.5.4. HBME-1 (Hector Battifora Mesothelial Cell Epitope-1)

Aslen mezotel hücre mikrovilluslarına karşı geliştirilmiş olan bir antikor olup, normal tiroid dokusu ve benign tiroid lezyonlarında immünreaktivite vermemesi beklenir.³⁶

PTK'ların benign taklitçilerinden ayrımında en faydalı biyobelirteçlerden birisidir.^{106,107} PTK'nın benign papiller hiperplaziden ayrımında hem galektin-3 hem de CK19'dan daha yüksek spesifiteye sahiptir.³⁶ Membranöz reaktivitesi, malignite açısından en anlamlı olan boyanma paterni olup, folliküler varyanttan ziyade, genellikle konvansiyonel PTK'larda gözlenir.¹ Membranöz ve/veya apikal (lüminal) boyanma paterni hemen tüm klasik PTK olgularında gözlenir.³⁵

Folliküler adenomlarda düşük oranda da olsa pozitif olabileceği bilinmeli ve değerlendirirken dikkatli olunup, daima, mikroskopik morfolojik bulgular göz önüne alınmalıdır.³⁶

2.5.5. Galektin-3

Hücre adezyonu ve diğer bazı hücrel mekanizmalarda görevli olan β -galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir parçasıdır.³⁶

Papiller karsinomların benign taklitçilerinden ayrımında faydalıdır.¹⁰⁷ Ancak tümör dışı tiroid patolojilerinde de pozitiflik gösterebildiği ve tiroid bezi tümörlerinin tanınmasında düşük spesifiteye sahip olabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁶ Bu yüzden, her zaman, mikroskopik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Klasik varyant PTK ve metastaz yapmış/yapmamış invaziv tip FVPTK olgularında, non-metastatik enkapsüle FVPTK olgularına kıyasla daha yüksek oranda ekspresyonu gözlenir.¹

Galektin-3 ekspresyonunun anlamlı olabilmesi için hem nükleer hem de sitoplazmik boyanma gözlenmelidir.¹⁰⁸ Tek başına granüler sitoplazmik boyanma sıklıkla onkositik sitoplazmalı hücrelerde izlenir ve gözardı edilmelidir.³⁶ Ayrıca folliküler karsinom, folliküler adenom ve makrofajlarda da pozitiflik gösterebileceği bilinmelidir.³⁶ MTK olgularının da yaklaşık %25'inde pozitifdir.³⁵

2.5.6. CK19 (Sitokeratin19)

Düşük molekül ağırlıklı bir sitokeratindir.³⁶ Sitoplazmik ve membranöz dağılım gösterir.³⁶

Tiroid tümörlerinde, *CK19* gen overekspresyonunu saptamada, moleküler tekniklerle karşılaştırıldığında, immünohistokimyasal uygulamanın spesifitesi daha düşüktür.³⁶ Yine de PTK'ların benign taklitçilerinden ayırımında faydalıdır.¹⁰⁷ Ancak, kronik lenfositik tiroidit (KLT) gibi non-neoplastik tiroid patolojilerinde immünreaktivite gösterebileceği bilinmelidir.¹⁰⁹

Özellikle folliküler adenomlarda yaygın şekilde ekspresyonu gözlenebildiğinden, PTK'ların ayırıcı tanısında kullanımında dikkatli olunmalıdır.¹ Ayrıca, hiperplastik nodüllerde ve normal tiroid dokusunda da pozitiflik gösterebildiği bilinmektedir.^{107,109}

2.5.7. CD56 (Yüzey Farklılaşma Antijeni 56)

CD56 (NCAM) bir nöranal hücre adhezyon molekülü olup normal tiroid follikül epitel hücreleri ve benign tiroid nodüllerinde ekspresyon göstermektedir.¹¹⁰ CD56 ekspresyon kaybı, PTK'yı diğer follikül epitel hücre kökenli lezyonlardan ayırmada faydalıdır.^{111,112} Tiroid bezinin papiller morfoloji gösteren hiperplazilerinde membranöz ekspresyonu korunurken, PTK'larda boyanma kaybı mevcuttur.¹¹³ Klasik ve infiltratif özellikler gösteren folliküler varyant PTK'larda, öteki PTK histolojik subtiplerine (tall cell, Warthin-benzeri, kribriform-morüler) ve NIFTP olgularına göre CD56 ekspresyonunun daha fazla kaybolduğunu gösteren çalışma mevcuttur.⁷¹

2.5.8. Siklin-D1

Hücre siklusunun sağlıklı şekilde sürdürülebilmesinde siklin bağımlı kinazlar büyük öneme sahiptir. *CCND1* geni tarafından kodlanan 36-kd ağırlığındaki bir protein olan siklin-D1, bu regülatör kompleks moleküler sistemin bir parçası olup hücrenin G1-S fazları arasındaki geçişini düzenler.¹¹⁴

Tiroid tümörlerinde ekspresyonunun tümör progresyonu üzerinde etkisi olduğu ve prognostik öneme sahip olabileceğini gösteren veriler mevcuttur.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Çeşitli çalışmalarda, tiroid bezi tümörlerinde artmış siklin-D1 üretiminin, lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.^{119,120}

2.5.9. ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz)

Anaplastik lenfoma kinaz (*ALK*), ilk kez anaplastik büyük hücreli lenfoma olgularında, kromozom 2p23 bölgesinde yerleşik olan bir protein tirozin kinaz geni olarak keşfedilmiştir.¹²¹⁻¹²³ *ALK* tirozin kinaz reseptörü veya CD246 olarak da bilinen bu enzimin, hücrel gelişim ve proliferasyonda görevli olarak intraselüler iletişimde rol oynadığı bilinmektedir.¹²⁴

ALK geninin, lenfoma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, nöroblastoma, inflamatuvar myofibroblastik tümör, melanom, glioblastom, meme kanseri, over kanseri ve astrositom gibi çeşitli tümörde mutasyona uğrayarak onkojenik özellik kazandığı bilinmektedir.¹²¹⁻¹²³ Bu onkojenik özelliğini, diğer genlerle füzyon yaparak, nokta mutasyonları yoluyla ya da overekspresyon mekanizmalarıyla kazanmaktadır.¹²³

Tümörlerin genomik özelliklerini belirlemeye yönelik gerçekleştirilen Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi kapsamında, PTK'ların %1'inden azında *ALK* gen füzyonları tespit edilmiştir.¹²⁵ Özellikle iyonize radyasyon maruziyeti sonrasında gelişen (Hiroshima ve Çernobil bölgeleri) tiroid karsinomlarında, *ALK* mutasyonlarının sıklığı, sporadik tiroid karsinomu olgularıyla karşılaştırıldığında çok daha yüksektir.¹²⁵ Ek olarak, solid-trabeküler varyant PTK'larda, *ALK* mutasyonuna artmış sıklıkta rastlanır.¹²²

ALK mutasyonlarının tespiti, tedavi yöntemi seçiminde de faydalı olabilir. Literatürde, *ALK* yeniden düzenlenmesi tespit edilen bir anaplastik tiroid karsinomlu hastanın uygulanan krizotinib tedavisine mükemmel yanıt verdiği belirtilmiştir.¹²² Özellikle radyoaktif iyot tedavisine refrakter hastaların tedavisinde, *ALK* inhibitörlerinin kullanımı konusunda umut vadeden veriler mevcuttur. Özellikle daha agresif seyirli olan dediferansiye tiroid kanserlerinde, *ALK* geninin, striatin (*STRN*) geni ile füzyonu saptanmış ve aktivitesinin *ALK* inhibitörleri aracılığıyla bloke edilebileceği gösterilmiştir.¹²⁶ *STRN* yanısıra *EML4*'ün de, tiroid tümörlerinde, *ALK* için başka bir füzyon partneri olduğu, moleküler yöntemlerle ortaya koyulmuş ve immünohistokimyasal olarak da bu aktivitenin gösterilebileceği saptanmıştır.¹²⁷

2.5.10. PTEN (10. Kromozomda Delesyona Uğrayan Fosfataz ve Tensin Homoloğu)

PTEN, fosfotidil inozitol 3 kinaz (PIK3K) ve AKT ile birlikte hücrel homeostaziste kilit rol oynayan bir tümör süpresör genidir.¹²⁸ Ek olarak, hücre göçü, hücre boyutunun düzenlenmesi, kemotaksis gibi çeşitli temel hücrel mekanizmalarda rol oynadığı bilinmektedir.¹²⁸

Tiroid bezinde, folliküler adenomların %5 kadarında *PTEN* gen mutasyonu tespit edilmiştir.¹ Ayrıca, iyi diferansiye folliküler karsinomların %5-10'unda, anaplastik karsinomların %6-16'sında *PTEN* mutasyonları saptanmıştır.³⁶ FTK'lardaki *PTEN* mutasyonları, sıklıkla egzon 5 ve 7 bölgelerini etkileyen küçük frameshift mutasyonlarıdır.³⁶ Bu mutasyonlar sonucunda, *PTEN* protein fonksiyonunda kayıp gerçekleşir.

PTEN hamartoma tümör sendromu (PHTS), *PTEN* genindeki inaktive edici germline mutasyon sonucu meydana gelir.¹ PHTS hastalarında folliküler adenom sıklığı artmıştır.¹³⁸ PHTS zemininde gelişen folliküler adenomlar spontan şekilde gelişen akranlarına nazaran daha genç hastalarda ve sıklıkla multifokal, bilateral yerleşimli olarak gözlenir.¹ Bu mutasyon, genellikle konvansiyonel tipteki folliküler adenomlarda görülür. Ancak, berrak hücreli adenom ve lipoadenomlarda da gözlenebileceği belirtilmiştir.¹²³ İmmünohistokimyasal *PTEN* kaybının varlığı, ileri moleküler araştırmaların yapılacağı potansiyel PHTS olgularının önseçimini gerçekleştirmede oldukça faydalıdır.^{129,130}

PTEN tümör süpresör geninde meydana gelen germline inaktive edici mutasyonlar sonucunda, çocukluk döneminde Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, erişkin dönemde ise Cowden sendromu gibi çeşitli hastalıkları içeren tablolar meydana gelebilir.^{131,132}

Cowden sendromu, otozomal dominant şekilde kalıtsal geçiş gösteren ve farklı lokalizasyonlara ait artmış karsinom insidansı yanı sıra tiroid bezinde de artmış FTK ve FVPTK insidansı görülen bir hastalıklar bütünüdür.¹ Başta, tümör süpresör *PTEN* geni olmak üzere bir kaç gendeki germline mutasyon ile karakterizedir.¹ Bu hastalarda özellikle meme, kolon, endometrium, böbrek ve tiroid karsinomlarının gelişim riski artmıştır.^{39,129,133}

Bilinen *PTEN* mutasyonu olan erişkin ve çocuk yaştaki olgularda tiroid karsinomu insidansı %80'leri bulabilmekteyken (en sık PTK olmak üzere) diğer tiroid patolojilerine de normal popülasyonla karşılaştırıldığında artmış oranda rastlanılır.^{131,134} Çeşitli çalışmalarda bu sendroma sahip hastaların tiroid bezlerinde berrak hücre değişikliklerinin gözlenebildiği bildirilmiştir.^{39,129}

2.5.11. NTRK (Aktive Edici Nörotrofik Reseptör Kinaz)

NTRK geni, reseptör kinaz ailesinin bir üyesi olup tropomyozin reseptör kinaz-A (Trk-A), tropomyozin reseptör kinaz-B (Trk-B) ve tropomyozin reseptör kinaz-C (Trk-C) transmembran reseptör kinazlarını kodlayan sırasıyla; *NTRK1*, *NTRK2* ve *NTRK3* genlerinden

oluşur.¹³⁵ Embriyonel hayatta nöronal farklılaşma, aksonal büyüme gibi fonksiyonlarda rol alır.¹³⁶ İlk olarak 1986 yılında, kolorektal karsinomdaki gen füzyonunun keşfinin ardından, meme karsinomları, servikal karsinomlar, yüksek dereceli gliomlar, melanomlar, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları ve pediatrik sarkomlar¹³⁷ gibi çeşitli tümörde 80'nin üstünde füzyon partneri tanımlanmıştır.¹³⁶ *NTRK1*, *NTRK2* ve *NTRK3* genlerinin füzyonları Trk reseptör overekspresyonuna yol açarak onkogenik etki gösterir.¹³⁵ Bu proteinlerin füzyonları kanser hücre proliferasyonuna ve bazı diğer onkogenik altyolakların aktivasyonuna yol açabilir.

Tiroid karsinomlarında nadir olarak *NTRK* rearanjmanları saptanabilir.¹³⁸ *BRAF* V600E benzeri moleküler imza taşıyan PTK'lar içerisinde, *NTRK1/3* füzyonları gösteren olgular saptanmıştır.¹³⁹ Nadiren, diğer papiller karsinom varyantları, az diferansiye karsinom, ve anaplastik tiroid karsinomu olgularında *NTRK* mutasyonu saptanmıştır.¹³⁵ Ayrıca, FVPTK'ların %1.01 ile %8.33 arasında değişen oranlarda *ETV6-NTRK3* gen rearanjmanları gösterebilecekleri bildirilmiştir.¹⁴⁰ Bu tümörlerin karakteristik şekilde mikst folliküler ve papiller büyüme paterni gösteren, sıklıkla onkositik ve berrak hücreli/sitoplazmik vakuole değişim içeren, nükleer özelliklerinin bazı alanlarda PTK açısından çok çarpıcı, bazı alanlarda ise oldukça silik olduğu, lokorejyonel şekilde daha agresif davranan ve uzak metastaz yapabilen tümörler oldukları bildirilmiştir.¹⁴¹

Potansiyel onkogenik aktivitelerinden ötürü, *NTRK* füzyonları terapötik hedefler açısından incelenmiştir.¹³⁵ *NTRK* rearanjmanı gösteren solid tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere hedefe yönelik çeşitli tirozin kinaz inhibitör tedavilerin ortaya çıkmasının ardından, potansiyel tedavi adaylarının belirlenebilmesi adına, içlerinde pan-TRK immünohistokimyasal incelemesinin de yer aldığı birtakım çalışmalar yapılmıştır.¹³⁷ Pan-TRK antikoru, Trk-A, Trk-B ve Trk-C'nin C terminal domainini tanır. *NTRK 1/2/3* füzyonu gösteren tümörlerin tespitinde faydalıdır.¹³⁵ İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK ekspresyonunun *NTRK* mutasyonunu gösterme açısından %75 sensitif, %95.9 spesifik olduğu tespit edilmiştir.¹³⁵

2.5.12 NRAS (Nöroblastoma RAS Viral Onkojen Homoloğu)

NRAS, hücre sinyal iletiminde görevli, *RAS* onkojen ailesinin bir üyesidir. GTP'ye bağlanarak hem MAPK hem de AKT yollarını aktive eder.¹⁴² Özellikle malign melanom, kolon karsinomları, konjenital melanositik nevüsler ve *BRAF* inhibitörleriyle tedavi görmüş kutanöz skuamöz hücreli karsinom olgularında mutasyonları saptanmış olup, hastaların

prognozunu tahmin etmede ve endotelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleriyle tedaviye yanıtı öngörmeye faydalı olabileceği bilinmektedir.¹⁴²⁻¹⁴⁵

RAS onkogenlerinin (*K-RAS*, *H-RAS*, *N-RAS*) aktivasyonu follikül epitel hücre kökenli tiroid tümörlerinde saptanmıştır.¹⁴⁶ Folliküler adenomların yaklaşık olarak %30'unda RAS ailesi genlerinde mutasyon gözlenir.¹ RAS mutasyonunun varlığı neoplastik bir sürecin varlığını kanıtlar nitelikte olmasına karşın folliküler adenomu folliküler karsinomdan ayırmada faydasızdır.³⁶ Bu ayırım klasik histomorfolojik invazyon bulgularına dayanılarak yapılmalıdır.

NIFTP olgularında en sık karşılaşılan genetik anormallik RAS mutasyonlarıdır.¹⁴⁷ Bunlar içerisinde de en yaygın olanı *N-RAS* mutasyonlarıdır.^{59,148-150} Benzer şekilde, folliküler tiroid karsinomlarında da en yaygın şekilde gözlenen hotspot mutasyonu *NRAS* geni kodon 61 mutasyonu olup bunu sıklık sırasına göre *HRAS* geni kodon 61 mutasyonu ve *KRAS* gen mutasyonları takip eder.¹²³ Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde gelişen tümörlerde, kodon 61 mutasyonu sıklığının artmış olduğu bilinmektedir.¹⁵¹ Folliküler karsinomların yaklaşık olarak yarısında mutasyonu mevcut olup, tiroid bezi folliküler karsinogenezinde muhtemelen ilk meydana gelen başlatıcı olay olduğu düşünülmektedir.³⁶

Ayrıca, PTK olgularının bir kısmında ve tiroid bezinin mukoepidermoid karsinomunda da mutasyonu bildirilmiştir.¹²³

2.5.13. SDHB (Süksinat Dehidrogenaz B)

Süksinat dehidrogenaz (SDH), sitrik asit döngüsünde, süksinatın fumarata oksidasyonunu katalizleyen ve elektron transport zinciri sistemine katılan bir enzim kompleksidir. SDH, mitokondri iç membranında lokalize olup dört farklı subüniteye sahiptir; SDHA, SDHB, SDHC ve SDHD. Farklı subünitelerin mutasyonları Leigh sendromu, gastrointestinal stromal tümörler (GIST), renal hücreli karsinom, böbrek onkositomu, papiller tiroid karsinomu, nöroblastoma ve seminom gibi farklı patolojilere yol açabilir.¹⁵²

SDHB immünohistokimyasal boyası, *SDHB*, *SDHC* ve *SDHD* mutasyonu kaynaklı feokromositoma ve paragangliomaların tespitinde yararlıdır.¹⁵² SDHB immünohistokimyasal boyasındaki kayıp, *SDH* gen mutasyonları (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* ve *SDHAF2*) kaynaklı, kalıtsal paraganglioma sendromları şüphesine sahip hastalarda, ileri genetik testlerin yapılması gereken olguların seçiminde yardımcıdır.³⁵

Tiroid dışı neoplazilerin baskın olduğu ve tiroid bezinde berrak hücreli değişimin gözlenebileceği Cowden-benzeri sendromlu hastalarda, *SDHB* ve *SDHD* genlerinde mutasyonlar meydana gelebilir.³⁵ Bu genler, Cowden sendromu ilişkili genler olarak kabul edilmektedirler.³⁵

Normal tiroid parankiminin matür adipöz doku tarafından, arada bir kapsül olmaksızın diffüz şekilde infiltrasyonu ile karakterize, ‘tiroidin diffüz lipomatozisi’ lezyonunda, immünohistokimyasal olarak SDHB ekspresyon kaybı gösterilmiştir.¹⁵³

2.5.14. AMA (Anti Mitokondriyal Antikor)

Onkositik karakterinden şüphe duyulan, borderline tiroid tümörlerinde immünohistokimyasal olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.¹⁵⁴ Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal çalışmalarda, onkositik tümörlerdeki sitoplazmik granüler boyanma paterninin, sitoplazmada yerleşik bol miktardaki mitokondriden kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, tiroid bezine ait sitolojik materyallerde pozitifliğinin onkositik morfolojiyi destekleyen bir bulgu olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁵ Rutin H&E kesitlerde tanınması zor fokal onkositik değişimin belirginleştirilmesinde faydalı olabilir. Ancak, normal tiroid bezi de dahil çok sayıda tiroid patolojisinde pozitif olabileceği unutulmamalıdır.¹⁵⁶

2.5.15. GRIM-19

GRIM-19 geni, Hürthle hücreli tümörlerde mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genlerden (oksidatif fosforilasyon [OXPHOS] genleri) birisidir.¹⁵⁷ *GRIM-19* geni apoptozu kolaylaştırması yanısıra mitokondriyal membran potansiyelinin korunmasında da görevlidir.³⁶ *GRIM-19* genindeki mutasyonlar sonucu genin tümör süpresör özelliğini kaybederek, onkositik özellikler gösteren karsinomlardaki tümörögenezise katkı sağladığı düşünülmektedir.³⁶

GRIM-19 nükleer geni (*NDUFA13*) tarafından kodlanan mitokondriyal kompleks I subünitesi mutasyonları, onkositik tiroid tümörleri için günümüz itibarıyla spesifik olduğu bilinen tek nükleer gen mutasyonudur.¹ Onkositik folliküler karsinomlar ve onkositik varyant PTK’larda mutasyonları saptanmıştır.¹⁵⁸

2.5.16. Adipofilin

Perilipin-2 olarak da bilinen adipofilin, lipid metabolizmasında düzenleyici göreve sahip bir protein olup çeşitli hücre tiplerinde lipid akümülayonunu gösteren spesifik bir immünhistokimyasal belirteç olarak da kullanılmaktadır.¹⁵⁹

İntrasitoplazmik lipid damlacıklarının yüzeyindeki bir proteine karşı reaksiyon gösteren monoklonal bir antikor olup, içeriklerindeki lipid vakuelleri nedeniyle berrak hücreli değişim gözlenen sebase adenomlar, sebase karsinomlar, ksantelazmalar, ksantogranülomlar, ksantomlar gibi cilt patolojilerinin hemen tamamında, malign melanomlar,¹⁶⁰ akciğer adenokarsinomları ve renal hücreli karsinomların¹⁶¹ ise bir kısmında pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir.

Tiroid bezi ilişkili patolojilerde uygulandığı bir çalışmada, bazı papiller karsinom olgularında, keskin sınırlara sahip sitoplazmik baloncuk benzeri multivakuolizasyon alanlarında pozitif reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁶²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olguların ve İncelenecek Dokuların Seçimi

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde retrospektif bir laboratuvar çalışması olarak planlandı ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı (Karar no:2020/21).

Hastanemiz patoloji laboratuvarında 2011-2019 yılları arasında incelenmiş taşlı yüzük hücreli (vakuole sitoplazmalı) morfolojiye sahip tiroid tümörlerine otomasyon sistemi taranarak ulaşıldı. On sekiz yaş altı hastalar, gebeler, parafin blokların hastaya teslim edildiği olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu kıstaslar dışında kalan 37 olguya ait 45 tümör çalışmaya dahil edildi.

3.2. Doku Mikrodizini (TMA) Bloğunun Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait H&E boyalı kesitler lam arşivinden çıkarılarak yeniden değerlendirildi. Taşlı yüzük hücreli (vakuole sitoplazmalı) morfolojinin en iyi temsil edildiği lamlar üzerinde iki alan belirlenerek işaretlendi. İlgili lamlara ait %10 formalinde fikse parafine gömülü dokulardan 2 mm çaplı deri punch biyopsi aleti yardımıyla elde edilen 90 adet kor Tablo 6'da gösterilen şablona uygun olacak şekilde haritalanarak iki farklı alıcı parafin bloğa manuel olarak dizildi (Resim 1). İmmünohistokimyasal çalışmaların değerlendirilmesi ve yorumlanmasında yardımcı olması için örneklemeye mümkün olduğunca tümörle birlikte çevre tiroid parankimi de katılmaya çalışıldı.

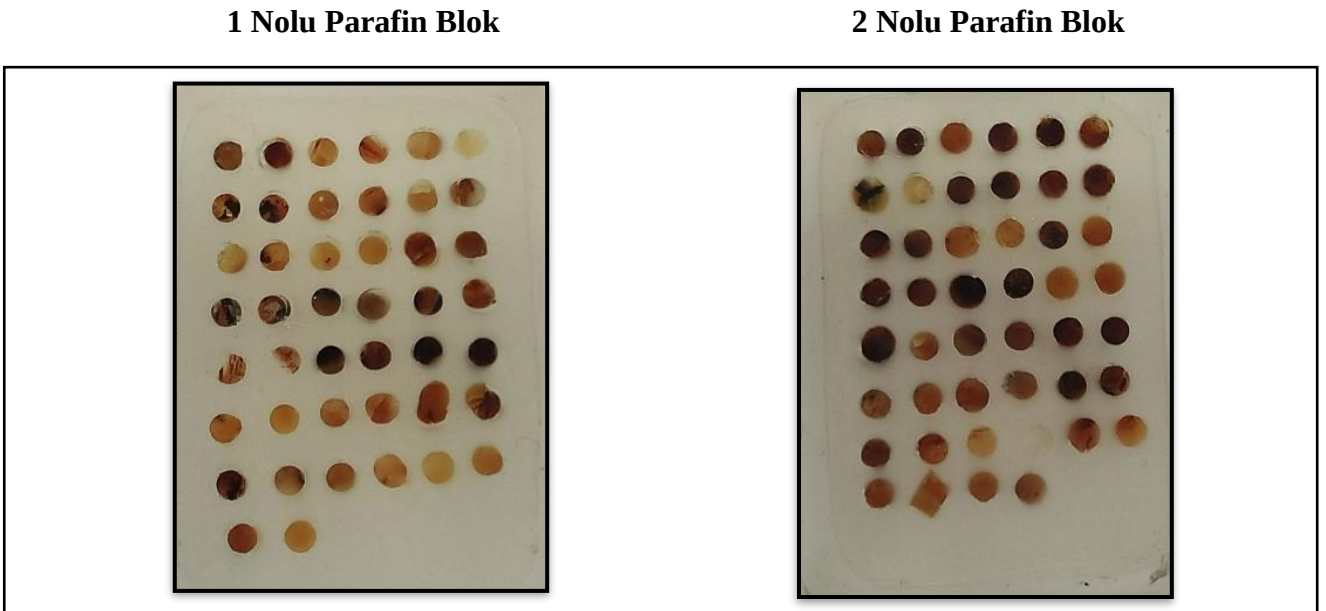
İmmünohistokimyasal ve histokimyasal boyamalar için oluşturulan bloklardan, (+) yüklü lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan ilk ve son kesitler H&E ile boyanarak tekrar değerlendirildi. Kesitlerin incelenmesi sonrası iki hastaya ait yeterince temsil edilmeyen tümörler çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 6. TMA şablonu (ilk sayılar hasta numaralarını göstermekte, ikinci sayılar, eğer varsa, aynı hastaya ait diğer taşlı yüzük hücreli nodülü temsil etmektedir.)

1 Nolu Parafin Blok*						2 Nolu Parafin Blok*					
1	1	2	2	3	3	18	18	19	19	20	20
4	4	5	5	6	6	21	21	22	22	23	23
~~7-X*~~	~~7-X*~~	8	8	9	9	24	24	25	25	26-1	26-1
~~10-X*~~	~~10-X*~~	11-1	11-1	11-2	11-2	26-2	26-2	27-1	27-1	27-2	27-2
12-1	12-1	12-2	12-2	13-1	13-1	28	28	29	29	30	30
13-2	13-2	14-1	14-1	14-2	14-2	31	31	32	32	33-1	33-1
15-1	15-1	15-2	15-2	16	16	33-2	33-2	34	34	35	35
17	17					36	36	37	37		

*Çalışma dışı bırakılan olgular

Resim 1. Hazırlanan TMA blokları



3.3. Klinikopatolojik Değerlendirme

Hastaların cinsiyetleri, tanı esnasındaki yaşları, klinik ön tanıları, ameliyat öncesi tiroid ince iğne aspirasyon sitoloji (İİAS) sonuçları, uygulanan ameliyat yöntemi, takip süreleri, aldıkları tedaviler, radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks durumları, mortaliteleri ve hastanın eşlik eden diğer tümörlerine ait olan klinik bilgilerine hastane otomasyon sistemi taranarak erişildi.

Ayrıca, olguların tiroidektomi materyallerinin ağırlıkları, tümörün tipi, çapı, taşlı yüzük hücreli komponentin tümör içerisinde kapladığı alanın oranı, tümörün lokalizasyonu, yapısal özellikleri (büyüme paterni, nodül içi dejenerasyon, onkositik hücre, vakuol içi pigmentasyon, ve tümör içi eşlik eden normal tiroid follikül varlığı), fokalitesi, enkapsülasyon durumu, kapsül özellikleri, invaziv büyüme paterni (tümör kapsül ve parankim invazyonu, lenfatik, vasküler, perinöral invazyon), cerrahi sınırların durumu, mitoz ve pleomorfizm varlığı, tümörü oluşturan hücrelerin nükleer detayları ve çevre tiroid parankim özellikleri değerlendirildi. Çalışmanın konusunu oluşturan ilgili tümör nodülleri makroskopik değerlendirme esnasında komplet şekilde örneklenmişti.

Çalışmaya dahil edilen tümörleri oluşturan follikül epitel hücrelerinin nükleusları NIFTP'nin tanımlandığı orijinal makaleye³ uygun olarak değerlendirildi ve toplam skor hesaplandı.

Olguların patolojik TNM evreleri en güncel Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) Kanser Evreleme Kılavuzuna¹⁶³ göre belirlendi.

Taşlı yüzük hücreli (vakuole sitoplazmalı) tümörlere tanı verilirken öncelikle halihazırdaki en güncel Dünya Sağlık Örgütü Endokrin Sistem Tümörleri Sınıflamasında (DSÖ, 2017, 4. Baskı)¹ yer alan tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, ilgili tümörlere, taşlı yüzük hücreli folliküler adenom (TYH FA), taşlı yüzük hücreli folliküler tiroid karsinomu (TYH FTK) tanıları verildi. Ayrıca, bu tanı gruplarına ait olmayan vakalar içerisinden revize NIFTP kriterlerine⁶¹ uygun olanlara taşlı yüzük hücreli papiller-benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazmı (TYH NIFTP) ve bunlar içerisinde tümör çapı ≤ 1 cm olanlara TYH mikro-NIFTP tanıları verildi. Papiller tiroid karsinomu tanı kriterlerine (nükleer kriterler) uygun invaziv tümörlere taşlı yüzük hücreli papiller tiroid karsinomu (TYH PTK) ve bunlar içerisinde

tümör çapı ≤ 1 cm olanlara taşlı yüzük hücreli papiller mikrokarsinom (TYH PMK) tanıları verildi.

3.4. İmmünohistokimyasal ve Histokimyasal Belirteçlerin Seçimi

Taşlı yüzük hücreli morfolojiye sahip bu tümörlerin hücre kökenini kesinleştirmek ve olası metastazlardan ayırmak için tiroglobülin, TTF-1 ve PAX8 uygulandı. Biyolojik davranışlarını kestirebilmek için tiroid follikül epitel kökenli benign proliferasyonların malign olanlardan ayırımında kullanılan HBME-1, Galektin-3, CK19, CD56, Siklin-D1 immünohistokimyasal boyaları uygulandı. Moleküler fizyopatogenezlerini aydınlatılabilmek, olası sendromik/ailesel birliktelikleri saptamayabilmek ve genetik triaj için ALK, PTEN, NTRK, NRAS, SDHB boyaları uygulandı. Onkositik fenotip varlığını belirlemek için AMA ve GRIM-19 uygulandı. İntrasitoplazmik vakuole ve taşlı yüzük hücreli görünümün sebebini ortaya koymak için PAS, PAS-D ve müsikarmen histokimyasal boyaları yanısıra adipofilin immünohistokimyasal boyası uygulandı (Tablo 8).

3.5. Histokimyasal Çalışmalar ve Değerlendirilmeleri

Doku mikrodizin çalışmasıyla oluşturulan bloktan alınan kesitlere manuel olarak PAS, PAS-D ve Mayer'in müsikarmen histokimyasal boyaları uygulandı. PAS için karaciğer ve iskelet kası, PAS-D için karaciğer ve serviks, Mayer'in müsikarmen boyası için kolon ve ince bağırsak dokuları pozitif kontrol olarak kullanıldı. PAS için magenta, PAS-D için parlak kırmızı, müsikarmen için koyu kırmızı renk pozitif boyanma olarak kabul edildi.

3.6. İmmünohistokimyasal Çalışmalar

TMA bloklarından elde edilen kesitler; klon, kaynak, katalog numarası, üretici bilgileri Tablo 7'de verilen primer antikolarla (Tiroglobülin, TTF-1, Anti-PAX8, HBME-1, galektin-3, CK19, CD56, anti-siklin D1, ALK, PTEN, NTRK [panTRK], Anti-NRAS (Mutated Q61R), Anti-SDHB, AMA [(Mitochondria Ab-2)], GRIM-19, adipofilin) yine aynı tabloda belirtilen uygulama protokollerine uyacak şekilde, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya boyama cihazı kullanılarak (Roche, Ventana, Benchmark, XT, USA) boyandı. Pozitif kontrol olarak Tablo 7'de belirtilen dokular kullanıldı. Sonuçlar Olympus BX51 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Tablo 7. Çalışmadaki immünohistokimyasal analizlerde kullanılan primer antikorlara ait klon, kaynak, katalog numarası, üretici bilgileri, uygulama protokolleri (dilüsyon, inkübasyon süresi) ve kullanılan pozitif kontrol dokuları

Primer Antikor	Dilüsyon/ İnkübasyon Süresi	Klon	Kaynak	Katalog Numarası/ Üretici	Pozitif Kontrol
Tiroglobülin	Kullanıma Hazır/32 dk	2H11+6E1	Mouse Monoklonal IgG1/Kappa	340M-18 Cell Marque	Tiroid dokusu
TTF-1	Kullanıma Hazır/32dk	SPT24	Mouse Monoklonal IgG1/Kappa	PA0364 Leica	Tiroid dokusu
Anti-PAX8	Kullanıma Hazır/88 dk	MRQ-50	Mouse Monoklonal IgG	363M-18 Cell Marque	Tiroid dokusu
HBME-1	Kullanıma Hazır/32 dk	HBME-1	Mouse Monoklonal IgM/k	283M-18 Cell Marque	Papiller tiroid karsinomu
Galektin-3	Kullanıma Hazır/32 dk	9C4	Mouse Monoklonal IgG1	255M-18 Cell Marque	Papiller tiroid karsinomu
CK19	Kullanıma Hazır/32 dk	A53-B/A2.26	Mouse Monoklonal IgG2a/Lambda	319M-18 Cell Marque	Papiller tiroid karsinomu
CD56	Kullanıma Hazır/32 dk	MRQ-42	Rabbit Monoklonal IgG1	156R-98 Cell Marque	Tiroid dokusu
Anti-Siklin D1	Kullanıma Hazır/60 dk	SP4-R	Rabbit Monoklonal	Ventana Roche	Tonsil
ALK	Kullanıma Hazır/32 dk	5A4	Mouse Monoklonal IgG1	PA0831 Leica	Moleküler yöntemlerle ALK mutasyonu kanıtlanmış anaplastik diffüz büyük B hücreli lenfoma
PTEN	Kullanıma Hazır/60 dk	SP218	Rabbit Monoklonal IgG	Spring Bioscience Roche	Endotel (internal), endometrial intraepitelyal neoplazi (negatif kontrol)
NTRK	1:500/60 dk	EPR17341	Rabbit Monoklonal IgG	ab181560 Abcam	Beyin
Anti-NRAS (Mutated Q61R)	1:100 / 60 dk	SP174	Rabbit Monoklonal IgG	ab227658 Abcam	Moleküler yöntemlerle NRAS Q61 mutasyonu kanıtlanmış konjenital nevüs
Anti-SDHB	1:100	EPR13042(B)	Recombinant Rabbit Monoklonal IgG	ab178423 Abcam	Endotel (internal), karaciğer
AMA (Mitochondria Ab-2)	1:200	MTC02	Mouse Monoklonal IgG1	Thermo Scientific	Karaciğer
GRIM-19	1:100	F-10	Mouse Monoklonal Monoklonal IgG1	SC-365978 Santa Cruz	Özofagus
Adipofilin	1:100 44 dk	-	Tavşan Poliklonal	393A-18 Cell Marque	Deri

3.6.1. İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Çalışmada uygulanan immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirme kriterleri ve yorumlama şemaları Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tiroglobülin¹⁶⁴ için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi ve boyanma paterninin vakuollerle ilişkisi irdelendi. TTF-1, PAX8,^{165,166} ve PTEN¹³⁰ için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. CK19,¹⁰⁷ ve AMA¹⁶⁷ için sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. HBME-1,¹⁰⁷ ALK,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ NRAS^{169,170} ve adipofilin^{160,171} için sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Galektin-3,^{106,107} ve GRIM-19 için sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma pozitif kabul edildi.¹⁷²⁻¹⁷⁴

CD56 için membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Literatürde CD56 ve tiroid bezi tümörleri arasındaki ilişkiyi araştıran diğer çalışmalarda kullanılan kriterlere uygun olacak şekilde tümör hücrelerinde %10’dan az boyanma izlenen durumlarda CD56 ile kayıp olduğu (CD56 negatif) kabul edildi.^{111,112,175}

Siklin-D1 için sadece nükleusa spesifik ve çevreden belirgin şekilde ayrı boyanma anlamlı kabul edildi. Literatürde, siklin-D1 ve tiroid bezi tümörleri arasındaki ilişkiyi araştıran diğer çalışmalarda kullanılan kriterlere^{115,117-120,176} uygun olacak şekilde pozitif boyanan hücre yüzdesine göre yarı-niceliksel skorlama gerçekleştirildi. Buna göre %1’ den az hücrede boyanma izlenen olgular skor 0, %1 ila %10 arasındaki hücrede boyanma izlenen olgular skor +1, %11 ile %50 arasında hücrede boyanma olan olgular skor +2, %50’ nin üzerinde hücrede boyanma izlenen olgular skor +3 kabul edildi.

PTEN için nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Tümör hücrelerinin tamamında boyanma kaybı olan durumlarda PTEN ile kayıp olduğu kabul edildi.¹³⁰ NTRK için çevre dokuyla belirgin kontrast gösteren sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma pozitif kabul edildi.¹⁷⁷ SDHB için granüler sitoplazmik boyanma pozitif (intakt ekspresyon) kabul edildi.^{35,153}

CK19, AMA ve GRIM19 immünohistokimyasal boyaları tümörde heterojen şekilde boyanma paterni gösterdikleri için boyanma şiddeti dört kategoride, boyanma yaygınlığı ise beş kategoride değerlendirilerek total boyanma skoru hesaplandı. Total boyanma skoru 1 ve daha yüksek olan olgular pozitif kabul edildi (Tablo 9).

Tablo 8. Çalışmada uygulanan immünohistokimyasal belirteçlerinin boyanması beklenen hücre kompartmanları, değerlendirme ve yorumlamalarını içeren şema

Belirteç	Değerlendirme	Yorum		Boyanması Beklenen Hücre Kompartmanı
Tiroglobülin	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Sitoplazma
		Negatif	Boyanma yok	
TTF-1	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Nükleus
		Negatif	Boyanma yok	
PAX8	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Nükleus
		Negatif	Boyanma yok	
HBME-1	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Sitoplazma/Hücre membranı
		Negatif	Boyanma yok	
Galektin-3	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Sitoplazma/Nükleus
		Negatif	Boyanma yok	
CK19	Boyanma yaygınlık ve şiddeti	Pozitif	Total boyanma skoru ≥ 1	Sitoplazma
		Negatif	Total boyanma skoru < 1	
CD56	Boyanma yaygınlığı	Kayıp var (Negatif)	$< \%10$	Hücre membranı
		Kayıp yok (Pozitif)	$> \%10$	
Siklin-D1	Boyanma yaygınlığı	0	Boyanma $< \%1$	Nükleus
		+1	Boyanma $\%1 - \%10$	
		+2	Boyanma $\%11 - 50$	
		+3	Boyanma $> \%51$	
ALK	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Sitoplazma/Nükleus
		Negatif	Boyanma yok	
PTEN	Var/Yok	Kayıp yok (intakt)	Boyanma var	Sitoplazma/Nükleus
		Kayıp var	Boyanma yok	
NTRK	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Sitoplazma/Nükleus
		Negatif	Boyanma yok	
NRAS	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Hücre membranı/Sitoplazma
		Negatif	Boyanma yok	
SDHB	Var/Yok	Kayıp yok (intakt)	Boyanma var	Sitoplazma
		Kayıp var	Boyanma yok	
AMA	Boyanma yaygınlık ve şiddeti	Pozitif	Total boyanma skoru ≥ 1	Sitoplazma
		Negatif	Total boyanma skoru < 1	
GRIM-19	Boyanma yaygınlık ve şiddeti	Pozitif	Total boyanma skoru ≥ 1	Sitoplazma/Nükleus
		Negatif	Total boyanma skoru < 1	
Adipofilin	Var/Yok	Pozitif	Boyanma var	Membran /Sitoplazma
		Negatif	Boyanma yok	

Tablo 9. CK19, AMA ve GRIM-19 immünohistokimyasal belirteçlerinin değerlendirilmesinde kullanılan boyanma şiddet, yaygınlık ve toplam skor şeması

Boyanma Şiddeti Skoru	Boyanma Şiddeti
0	Boyanma yok
1	Hafif şiddette boyanma mevcut
2	Orta şiddette boyanma mevcut
3	Kuvvetli şiddette boyanma mevcut
Boyanma Yaygınlığı Skoru	Boyanma Yüzdesi
0	<%1
1	%1-25
2	%26-50
3	%51-75
4	%76-100
Total Boyanma Skoru	(Boyanma Şiddeti Skoru, Boyanma Yaygınlığı Skoru)
0	(0,0) (1,0)
1	(1,1)
2	(1,2) (2,1)
3	(1,3) (3,1)
4	(1,4) (2,2)
5	(2,3) (3,2)
6	(2,4)
7	(3,3)
8	(3,4)

3.7. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package For Social Sciences, Version 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı.

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası dağılım vb.) uygulandı. Kategorik değişkenler için yüzde değerleri ve frekans tabloları hazırlandı. İki bağımsız grubun ortalaması karşılaştırmak için normal dağılıma uyan veriler için Student's *t* test, uymayanlar için Mann Whitney *U* test kullanıldı. Grup sayısının ikiden çok olduğu numerik bağımsız değişken gruplarında normal dağılım ve gruplar arası varyans eşitliği/homojenliği sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi uygulandı. Grup sayısının ikiden çok olduğu numerik bağımsız değişken gruplarının

normal dağılıma uymadığı durumlarda Kruskal Wallis analizi gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan durumlarda ardıl (post-hoc) analizler yapıldı. Ardıl analizlerde normallik ve homojenliğin sağlandığı durumlarda Tukey, sağlanmadığı durumlarda Games-Howell testleri kullanıldı. Bağımsız kategorik verilerin karşılaştırılması için ise Ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Klinik Özellikler

Hastaların 26'sı kadın (%74.3), 9'u erkekti (%25.7). Hastaların tanı esnasındaki yaşları 35 ile 69 arasında değişmekte olup ortalama ve standart sapması $56,91 \pm 8,13$ olarak hesaplandı.

Hastaların 7'sinde klinik ön tanı multinodüler guatr (%20), 2'sinde malignite şüphesi (%5.7), iken 26'sında klinik ön tanı mevcut değildi (%74.3). Ameliyat öncesi ilgili nodüllerden gerçekleştirilen tiroid İİAS sonuçları 5 olguda benign sitoloji (%14,3), 1 olguda önemi belirsiz atipi (%2.9), 2 olguda malignite şüpheli (%5.7) şeklinde yorumlanmışken, 27 olguda İİAS bilgisi mevcut değildi (%77.1).

Hastaların tamamında ameliyat yöntemi olarak total tiroidektomi tercih edilmişti. Hastalardan 2'si (%5.7) konsültasyon olgusuydu. Hiçbir hastada santral ve/veya lateral boyun lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı.

Hastaların tamamının klinik kontrollerine ulaşılmış olup takip süreleri 24 ay ile 114 ay arasında değişmekteydi. Takip süresinin ortalama ve standart sapması $66.82 \text{ ay} \pm 22.56 \text{ ay}$ olarak hesaplandı.

25 hastada total tiroidektomiye ek olarak radyoaktif iyot-131 (RAİ) tedavisi (%71.4) uygulanmıştı. Hastaların klinik takiplerinde hiçbir olguda biyokimyasal ve/veya radyolojik nüks, lokal veya uzak metastaz saptanmamıştı. Hastalardan biri serebrovasküler olay (SVO) nedeniyle, bir diğeri ise pankreatobiliyer sistem kökenli malignitenin yaygın metastazları sonucu ex olmuştu (%5.7).

Çalışmamızın konusunu oluşturan tiroid tümörlerine ek olarak hastaların birinde eşlik eden kolon adenokarsinomu ve mide lenfoması, birinde uterus leiomyomu, birinde mide yerleşimli grade 2 nöroendokrin tümör ve birinde paratiroid hiperplazisi/adenomu mevcuttu.

Hastalara ait klinik özellikler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların (olguların, n=35) klinik özellikleri

Hastaların Klinik Özellikleri	Hasta (Olgu) Sayısı (n=35) (%)
<u>Cinsiyet</u>	
Kadın	26 (%74.3)
Erkek	9 (%25.7)
<u>Tanı Esnasındaki Yaş</u> (Ortalama $\pm$ standart sapma, minimum-maksimum)	56.91 $\pm$ 8.13 (35-69)
<u>Klinik Ön Tanı</u>	
Multinodüler guatr (MNG)	7 (%20)
Malignite şüphesi	2 (%5.7)
Bilgi yok	26 (% 75.3)
<u>İİAS Sonucu</u>	
Benign sitoloji	5 (%14.3)
ÖBA	1 (%2.9)
Malignite şüpheli	2 (%5.7)
Bilgi yok / mevcut değil	27 (%77.1)
<u>Ameliyat Yöntemi</u>	
Total tiroidektomi	35 (%100)
Santral/lateral boyun lenf nodu diseksiyonu	0 (%0)
<u>Klinik Takip Süresi, ay</u> (Ortalama $\pm$ standart sapma, minimum-maksimum)	66.82 ay $\pm$ 22.56 (24-114)
<u>Tedavi</u>	
Yalnızca total tiroidektomi (TT)	12 (%34.2)
TT+Radyoaktif iyot (I-131) tedavisi	23 (%65.8)
<u>Nüks/Lokal-Uzak Metastaz</u>	
Var	0
Yok	35
<u>Mortalite</u>	
Sağ	33 (%94.3)
Ölüm (Hastalığa bağlı nedenler)	0
Ölüm (Diğer nedenler)	2 (%5.7)

Hastaların Klinik Özellikleri	Hasta (Olgu) Sayısı (n=35) (%)
<u>Eşlik Eden Tümörler</u>	
Kolon adenokarsinomu+ Mide lenfoması	1
Uterus leiomyomu	1
Gastrik G2 nöroendokrin tümör	1
Paratiroid hiperplazisi/adenomu	1

4.2. Patolojik Özellikler

4.2.1. Taşlı Yüzük Hücreli Tümörlerde Görülebilen Genel Makroskopik ve Mikroskopik Morfolojik Özellikler

Makroskopik olarak, TYH tiroid tümörleri çıplak gözle farkedilemeyecek kadar küçük ya da santimetrelerce büyüklüğe ulaşan boyutlarda olabilir. Kesit yüzleri çevre tiroid parankiminden daha soluk, açık sarı ya da kahverenkli-krem renkli olabilir. Nodüllerin merkezi periferine kıyasla daha çökük görümlü ve şeffaf izlenebilir. İçerisinde kistik dejenerasyon, kanama alanları ve hyalinizasyonla uyumlu renk değişiklikleri gözlenebilir. Bazı nodüllerin kapsüllerinde kalsifikasyon bulunabilir. Nodüller elastik kıvamlı ve iyi sınırlı olup çevre tiroid parankiminden kolaylıkla sıyrılabilirler (Resim 2).

Mikroskopik olarak tümörlerin tamamı ince ya da kalın, total ya da parsiyel fibröz kapsül ile çevrili idi (Resim 3). Tümörlerden bir tanesinde kapsül içi kalsifikasyon gözlemlendi (Resim 4). Bazı tümörlerde lezyonu çevreleyen ve kapsül gibi gözlenen kalın cidarlı vasküler yapılar gözlemlendi. Malign olguların tümünde tümör kapsül invazyonu mevcuttu (Resim 5). Vasküler ve lenfatik invazyon, olguların hiçbirinde görülmedi.

Düşük büyütmelerde, kapsüle yakın alanlarda hiperselülarite ve kalabalıklaşma izlenirken nodüllerin merkezlerine yakın iç kısımlarında ödemli, gevşek, hiposelüler görünüm ve dejeneratif değişim dikkati çekti (Resim 6). Özellikle santrale yakın alanlarda belirgin hyalinize stroma, fibrozis yanı sıra geniş konjesyone vasküler yapılar göze çarpmaktaydı (Resim 7).

Nodüllerde baskın olarak papatya tarlasını andıran mikrofolliküler büyüme paterni seçilmekteydi (Resim 8). Arada tek tek saçılan ve ikili-üçlü hücre kümeleri görülmekteydi

(Resim 9). Tümörlerden yalnızca bir tanesinde abortif papilla mevcuttu (Resim 10). Tümörlerin bir kısmı içerisinde eşlik eden/sıkışmış normal andıran folliküller mevcuttu (Resim 11).

Neoplastik folliküllerin lümenlerinde genellikle kolloid yoktu. Varsa bile az miktarda ve açık renkliydi. Yer yer bazofilik ve yoğun kolloidin de rastlandığı folliküller mevcuttu (Resim 8).

Neoplastik follikül epitel hücrelerinin nükleus toplam skorları 0 ile 3 arasında değişmekteydi (Resim 14, 15, 16). Olguların önemli bir kısmında nükleer irileşme (Resim 16, 17), düzensiz nükleer kontürler (Resim 14, 16, 17), oluk (groove) varlığı (Resim 18), periferik kromatin marjinasyonu (Resim 17) ve periferik yerleşimli mikronükleoller izlendi. Papiller büyüme paterni gösteren olgu dışında (Resim 18) psödoinklüzyon görülmedi.

Büyük büyütmelelerde, tümöral hücrelerin sitoplazmaları içinde vakuolizasyon izlendi (Resim 8, 9). Sitoplazmalarında tek bir büyük vakuol bulunan follikül epitel hücreleri taşlı yüzük benzeri görünüme neden olurken (Resim 3, 9, 15), multivakuole olanlar lipoblast/sebase bez hücresi/sabun köpüğü benzeri morfolojiye sahipti (Resim 16, 17). Vakuoller ince bir membran ile çevrili ve berraktı (Resim 16, 21). Nadiren vakuol içi soluk eozinofilik sekret saptandı (Resim 20, 21).

Olguların bir kısmında, tümöral hücrelerde fokal de olsa onkositik değişim (belirgin hücresel sınırlara sahip poligonal şekilli, geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı, yuvarlak-oval nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler) gözlemlendi (Resim 12).

Bazı vakuollerin içerisinde altın sarısı-kahverengi tozsuz pigment birikimi izlendi (Resim 17, 18).

Olgulardan yalnızca birinde genellikle perinükleer, bazıları intrasitoplazmik ve vakuol içi yerleşimli, nükleustan küçük boyutlu, düzgün ve keskin sınırlı, H&E ile homojen pembe renkte boyanan damlacıklar görüldü (Resim 19).

Tümörlerin hiçbirinde mitoz, atipi ve belirgin pleomorfizm yoktu. Olguların bir kısmında çevre tiroid parankiminde endokrin atipi izlendi (Resim 13).

4.2.2. Olgu (Hasta) Bazlı Patolojik Özellikler

Olguların tiroidektomi materyallerinin makroskopik ağırlığı 23 gr ile 328 g arasında değişmekte olup ortalama ve standart sapması $65.52 \text{ gr} \pm 57.62 \text{ g}$ olarak hesaplandı.

Çevre tiroid parankimi bulguları bakımından incelendiklerinde, olguların 1'inde düzenli yapı (%2.9), 3'ünde atrofi bulguları (%9.1), 34'ünde folliküler nodüler hastalık (FNH) (%97.1), 7'sinde kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) (%20), 2'sinde non-spesifik lenfositik tiroidit (%5.7), 1'inde De Quervain tiroiditi (%2.9), 16'sında endokrin atipi (%45.7), 10'unda peritiroidal lenf nodu varlığı (%28.6), 9'unda solid hücre yuvası/yuvaları varlığı (%25.7), 9'unda paratiroid bezi/bezleri varlığı (%25.7), 1'inde timus varlığı (%2.9), 3'ünde parankim içi adipöz metaplazi varlığı (%8.6) tespit edildi. Olguların hiçbirinde çevre tiroid parankiminde reaktif veya neoplastik C hücre hiperlazisi mevcut değildi.

Olguların 29'unda tiroid parankimi içerisinde başka taşlı yüzük hücreli nodül (%82.8) mevcuttu.

Malign olgular (TYH PMK, TYH PTK ve TYH FTK, $n=5$) patolojik evreleri bakımından incelendiğinde, 2 olgu pT1a (%40), 1 olgu pT1b (%20), 1 olgu pT2 (%20), 1 olgu pT3a (%20) olarak değerlendirildi. Malign olan 5 olgunun hiçbirinde radyolojik veya klinik lokorejyonel lenf nodu metastazı bulgusu (pN0b) mevcut değildi (%100).

Olguların 12'sinde (%34.2) multifokalite mevcuttu. Bu tümörlerin, 1'i hyalinize trabeküler tümör, 1'i lokal invaziv folliküler varyant PTK, 2'si folliküler varyant PTK, 1'i onkositik folliküler varyant PTK, 1'i onkositik solid varyant PMK, 1'i onkositik folliküler varyant PMK, 5'i folliküler varyant PMK idi. Ayrıca, olgulardan 1'inde tiroid parankimi içerisine pankreatobiliyer sistem karsinom metastazı mevcuttu.

Olgulara ait patolojik özellikler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=35) patolojik özellikleri

Olguların Patolojik Özellikleri	Olgu (Hasta) Sayısı n=35 (%)
<u>Makroskopik Ağırlık, g</u> (ortalama ± standart sapma, minimum-maksimum)	65.52 ± 57.62 (23-328)
<u>Cevre Tiroid Parankimi</u>	
Foliküler Nodüler Hastalık	34 (%97.1)
Endokrin Atipi	16 (%45.7)
Kronik Lenfositik Tiroidit	7 (%20)
Non-Spesifik Lenfositik Tiroidit	2 (%5.7)
De Quervain Tiroiditi	1 (%2.9)
Solid Hücre Yuvası/Yuvaları	9 (%25.7)
Parankim içi adipöz metaplazi	3 (%8.6)
Atrofi Bulguları	3 (%8.6)
C Hücre Hiperplazisi	0 (%0)
Lenf Nodu Varlığı (Peritiroidal)	10 (%28.6)
Paratiroid Bezi/Bezleri Varlığı	9 (%25.7)
Timus Varlığı	1 (%2.9)
Düzenli Yapı	1 (%2.9)
<u>Eşlik Eden Başka Taşlı Yüzük Hücreli Nodül</u>	
Var	29 (%82.8)
Yok	6 (%17.2)
Patolojik Evre (Sadece malign olgular için, n=5)	
<u>Primer Tümör (pT)</u>	
pTX	0 (%0)
pT0	0 (%0)
pT1	3 (%60)
pT1a	2 (%40)
pT1b	1 (%20)
pT2	1 (%20)
pT3	1 (%20)
pT3a	1 (%20)

Olguların Patolojik Özellikleri	Olgu (Hasta) Sayısı n=35 (%)
pT3b	0 (%0)
pT4	0 (%0)
pT4a	0 (%0)
pT4b	0 (%0)
<u>Bölgesel Lenf Nodları (pT)</u> (Sadece malign olgular için, n=5)	
pNX	0 (%0)
pN0	0 (%0)
pN0a	0 (%0)
pN0b*	5 (%100)
pN1	0 (%0)
pN1a	0 (%0)
pN1b	0 (%0)
*N0b: Radyolojik veya klinik olarak lokorejyonel lenf nodu metastazına dair bulgu saptanmaması	
<u>Metastaz (pM)</u> (Sadece malign olgular için, n=5)	
Mx	5 (%100)
M0	0 (%0)
M1	0 (%0)
<u>Eşlik Eden Primer Tiroid Malign Neoplazi</u>	
Var	11 (%31.4)
Yok	24 (%68.6)

4.2.3. Taşlı Yüzük Hücreli Tümör (Nodül) Bazlı Patolojik Özellikler

4.2.3.1. Histopatolojik Özellikler

Tümörler tanı kategorileri bakımından incelendiğinde, 5 tümör TYH folliküler adenom (%11.6), 15 tümör TYH mikro-NIFTP (%34.9), 17 tümör TYH NIFTP (%39.5), 2 tümör TYH PMK (%4.7), 3 tümör THY PTK (%7), 1 tümör TYH FTK (%2.3) tanısı aldı.

Tümörlerin çapı 0.4 cm ile 9 cm arasında değişmekte olup ortalama ve standart sapması $1.76 \text{ cm} \pm 1.51 \text{ cm}$ olarak hesaplandı.

Tümörlerdeki TYH alan yüzdesi %30 ile %100 arasında değişmekte olup ortalama ve standart sapması 77.21 ± 21.72 olarak hesaplandı.

Tümörlerin 24'ü sağ lobta (%55.8), 2'si isthmusta (%4.7), 17'si sol lobta (%39.5) yerleşikti.

Kapsül özellikleri bakımından incelendiklerinde tümörlerin 28'i total enkapsüle (%65.1), 15'i parsiyel enkapsüleydi (%34.9). Anenkapsüle tümör mevcut değildi (%0). Tümörlerin 29'unun kapsülü ince (%67.4), 6'sının kalın (%14), 7'sinin yer yer ince yer yer kalın (%16.3) iken 1'inin kapsülünün kalın kalsifiye (%2.3) olduğu saptandı.

İnvazivlik açısından incelendiklerinde tümörlerin 6'sı kapsül invazyonu (%14) gösterirken, hiçbirisi vasküler, lenfatik veya perinöral invazyon göstermemekteydi.

Tümörlerin hiçbirinde cerrahi sınır pozitifliği ve/veya ekstratiroidal yayılım mevcut değildi (%0).

Tümör nodüllerinin özellikleri bakımından incelendiklerinde, 34 nodülde mikrofolliküler büyüme paterni baskınken (%75.9), 1 nodülde mikst (mikro, normo ve makrofolliküler) büyüme paterni baskındı (%2.3). 8 nodülde %30'dan az alan kaplayan fokal solid alan varlığı izlendi (%22.8). 24 olguda tümör nodülü içerisinde eşlik eden normal görünümde follikül varlığı saptandı (%55.8). Tümör nodüllerinin 8'i içerisinde onkositik morfolojide hücre varlığı (%18.6) izlenirken, 18'inde sitoplazmik vakuoller içerisinde altın-sarı renkli pigmentasyon izlendi (%41.9). Tümör nodüllerin tamamında dejenerasyon bulguları (ödem, hyalinizasyon, dilate vasküler yapılar, konjesyon vb.) mevcuttu. Tümöral hücrelerde pleomorfizm ve/veya mitoz izlenmedi.

Tümörü oluşturan hücreler nükleer özellikleri bakımından irdelendiklerinde, nükleer irileşme tümörlerin 40'ında (%90.9) izlenirken nükleer elongasyon ve kalabalıklaşma hiçbirinde

izlenmedi (%0). Boyut ve şekil özellikleri puan ortalaması 0.91 olup standart sapması ± 0.29 olarak hesaplandı. Nükleer karakteristikleri bakımından tümörlerin 38'inde irregüler kontürler (%86.4), 37'sinde oluk/groove (%84.1) ve 1'inde psödoinklüzyon (%2.3) izlendi. Nükleer membran düzensizlikleri nükleer puan ortalaması 0.88 olup standart sapması ± 0.32 olarak hesaplandı. Nükleus karakteristikleri bakımından tümörlerin 27'sinde kromatin marjinasyonu (%61.4) izlenirken hiçbirinde optik berrak nükleus varlığı izlenmedi (%0). Kromatin karakteristikleri nükleer puan ortalaması 0.65 olup standart sapması ± 0.48 olarak hesaplandı. Tümörlerin tamamında belirgin eozinofilik nükleol varlığı izlendi.

TYH tümörlerin (nodüllerin, $n=43$) histopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Taşlı yüzük hücreli tümörlerin (nodüllerin, $n=43$) patolojik özellikleri

TYH (Vakuole Sitoplazmalı) Tümörlerin Klinikopatolojik Özellikleri	Nodül Sayısı $n=43$ (%)
<u>Cinsiyet</u>	
Erkek	10 (%23.3)
Kadın	33 (%76.7)
<u>Tanı</u>	
TYH FA	5 (%11.6)
TYH mikro-NIFTP	15 (%34.9)
TYH NIFTP	17 (%39.5)
TYH PMK	2 (%4.7)
TYH PTK	3 (%7.0)
TYH FTK (minimal invaziv)	1 (%2.3)
<u>Tümör Çapı, cm</u> (Ortalama $\pm$ standart sapma, minimum-maksimum)	1.76 cm $\pm$ 1.51 cm (0.4 cm - 9.0 cm)
<u>TYH Alan Oranı, %</u> (Ortalama $\pm$ standart sapma, minimum-maksimum)	%77.21 $\pm$ %21.72 (%30-%100)
<u>Yerleşim</u>	
Sağ lob	24 (%55.8)
İsthmus	2 (%4.7)
Sol lob	17 (%39.5)

TYH (Vakuole Sitoplazmalı) Tümörlerin Klinikopatolojik Özellikleri	Nodül Sayısı n=43 (%)
<u>İnvaziv Büyüme Paterni</u>	
Tümör kapsül invazyonu	6 (%14.0)
Vasküler invazyon	0 (%0)
Lenfatik invazyon	0 (%0)
Perinöral invazyon	0 (%0)
<u>Kapsül Özellikleri</u>	
Enkapsülasyon	
Total enkapsüle	28 (%65.1)
Parsiyel enkapsüle	15 (%34.9)
Anenkapsüle	0 (%0)
Kapsül Karakteristiği	
İnce kapsüllü	29 (%67.4)
Kalın kapsüllü	6 (%14)
Yer yer ince yer yer kalın	7 (%16.3)
Kalın kalsifiye kapsüllü	1 (%2.3)
<u>Cerrahi Sınır Pozitifliği</u>	0 (%0)
<u>Ekstratiroidal yayılım</u>	0 (%0)
<u>Tümör Nodülünün Özellikleri</u>	
Büyüme Paterni	
Mikrofolliküler baskın	34 (%75.9)
Mikst (mikro, normo ve makrofolliküler)	1 (%2.3)
Fokal solid alan varlığı (%30'un altında)	8 (%22.8)
Nodüle Eşlik Eden Normal Follikül	
Var	24 (%55.8)
Yok	19 (%44.2)
Onkositik Hücre Varlığı	8 (%18.6)
Sitoplazmik Vakuol İçi Pigmentasyon Varlığı	18 (%41.9)
Nodül İçi Dejenerasyon Bulguları	43 (%100)

TYH (Vakuole Sitoplazmalı) Tümörlerin Klinikopatolojik Özellikleri	Nodül Sayısı n=43 (%)
<u>Nükleer Özellikler</u>	
Boyut ve Şekil (Ortalama skor, SD)	0.91 ± 0.29
Nükleer irileşme varlığı	40 (%90.9)
Kalabalıklaşma varlığı	0 (%0)
Elongasyon varlığı	0 (%0)
Nükleer Membran Düzensizlikleri (Ortalama skor, SD)	0.88 ± 0.32
İrregüler kontürlerin varlığı	38 (%86.4)
Oluk (groove) varlığı	37 (%84.1)
Psödoinklüzyon varlığı	1 (%2.3)
Kromatin karakteristikleri (Ortalama skor, SD)	0.65 ± 0.48
Kromatin marjinasyonu varlığı	27 (%61.4)
Optik berrak nükleus varlığı	0 (%0)
Toplam nükleer skoru (Ortalama skor, SD)	2.49 ± 0.79

4.3. Histokimyasal Bulgular

Tümörlerin 15'inde (%34.9) seyrek şekilde, bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisinde müsikarmen, PAS ve PAS-D ile pozitif damlacık şeklinde materyal birikimi görüldü (Resim 22, 23). Tümör içi normal tiroid follikülleri ve çevre tiroid follikülleri içerisindeki kolloid PAS ve PAS-D ile pozitif, müsikarmen ile genelde negatifti (açık sarı renk). Bazı vakuollerin içerisinde izlenen altın sarısı-kahverengi tozsu pigment ve yalnızca bir olguda izlenen homojen eozinofilik damlacık müsikarmen, PAS ve PAS-D ile negatifti (Resim 19).

Müsikarmen, PAS ve PAS-D ile pozitif vakuol içi materyal bulunduran tümörlerden 2'si TYH FA (%13.3), 6'sı TYH mikro-NIFTP (%40), 6'sı TYH NIFTP (%50), 1'i TYH PMK (%6.7) idi. Tümör tanı grupları ile musikarmen pozitif vakuol içi materyal varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.905$)

4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.4.1. Tiroid Follikül Epitel Hücre Belirleyici İmmünohistokimyasal Belirteçlere Ait Bulgular

4.4.1.1 Tiroglobülin

Çalışmadaki tüm tümörler tiroglobülin ile pozitif (%100) (Resim 25). Tiroglobülin follikül lümenindeki kollidde ve vakuole sitoplazmaya sahip hücrelerin vakuol membranlarının çevresinde lineer biçimde pozitiflik göstermekteydi. Bazı hücrelerde vakuol içerisinde dense damlacıklar şeklinde tiroglobülin ile pozitif boyanma mevcuttu (Resim 24). Bu alanların, H&E kesitlerde, vakuoller içerisinde eozinofilik sekret bulunan tümöral hücrelere ait olduğu gözlemlendi.

4.4.1.2 Tiroid Transkripsiyon Faktör-1 (TTF-1)

Tümörleri oluşturan hücrelerin tamamı TTF1 ile pozitif (%100). (Resim 25). Çevre tiroid parankimi/nodül içi normal tiroid follikülleriyle tümör hücrelerinin boyanma karakteristikleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

4.4.1.3 Paired Box Gene 8 (PAX8)

Tümörleri oluşturan hücrelerin tamamı PAX8 ile pozitif (%100). (Resim 25). Çevre tiroid parankimi/nodül içi normal tiroid follikülleriyle tümör hücrelerinin boyanma karakteristikleri arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

4.4.2. Tiroid Bezinde Benign/Malign Folliküler Epitelyal Proliferasyonların Ayrımı ve Biyolojik Davranışını Öngören İmmünohistokimyasal Belirteçlere Ait Bulgular

4.4.2.1. Hector Battifora mesothelial-1 (HBME-1)

HBME-1 ile pozitif olgu saptanmadı (%0). (Resim 26).

4.4.2.2. Galektin-3

Galektin-3 ile pozitif olgu saptanmadı (%0). (Resim 26).

4.4.2.3. Sitokeratin (CK 19)

Tümörlerden 7'si CK19 ile pozitif (%16.3), 36'sı negatif (%83.7) (Resim 27). Tümörlerin tamamındaki CK19 toplam skor ortalaması ve standart sapması 0.30 ± 0.83

(minimum-maksimum: 0-4), boyanma yaygınlığı skoru ortalaması ve standart sapması 0.21 ± 0.51 , boyanma şiddeti skoru ortalaması ve standart sapması 0.33 ± 0.71 olarak hesaplandı. CK19 ile çevre tiroid parankiminde ve nodüllerin içerisindeki kist epitelinde de pozitiflik saptandı.

4.4.2.4. CD56

Olguların hiçbirinde CD56 ile ekspresyon kaybı saptanmadı (Resim 28). CD56 boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapması tümörlerin tümü için 90.12 ± 17.26 olarak hesaplandı.

4.4.2.5. Siklin-D1

Siklin-D1 pozitiflik yaygınlığı, farklı olgularda, %1 ile %90 arasında değişmekteydi (Resim 29). Tümörlerin 22'si siklin-D1 ile skor +1 (%51.2), 15'i +2 (%34.8), 6'sı +3 (%14)'ti. Tümörlerin tamamındaki siklin-D1 toplam skor ortalaması ve standart sapması 0.30 ± 0.83 , boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapması 24.81 ± 25.48 olarak hesaplandı.

Çevre tiroid follikül epitel hücreleri ve nodül içinde sıkışmış normal tiroid follikül epitel hücrelerinin hiçbirinde siklin-D1 ile pozitiflik gözlenmedi (Resim 29).

4.4.3. Tiroid Bezinde Moleküler Fizyopatogenez/Genetik Alterasyon ve Sendromik Ailesel Birliktelikleri Öngören İmmünohistokimyasal Belirteçlere Ait Bulgular

4.4.3.1. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

ALK ile pozitif olgu saptanmadı (%0). (Resim 30).

4.4.3.2. PTEN

Olguların 1'i hariç tamamı PTEN ile immünohistokimyasal olarak pozitif. Pankreatobiliyer sistem kökenli malignitenin tiroid bezine metastaz yaptığı olguda PTEN ile immünohistokimyasal olarak total kayıp saptandı (Resim 31).

4.4.3.3. NTRK (Pan-TRK)

NTRTK ile pozitif olgu saptanmadı (%0) (Resim 30).

4.4.3.4. NRAS

NRAS ile pozitif olgu saptanmadı (%0) (Resim 30).

4.4.3.5. SDHB

SDHB kaybı saptanan olgu yoktu (%0) (Resim 32).

4.4.4. Onkositik Fenotip Varlığı İlişkili İmmünohistokimyasal Belirteçlere Ait Bulgular

4.4.4.1. GRIM-19

Çalışmadaki tümörlerden 16'sı GRIM-19 ile pozitif (%37.2), 27'si negatifti (%62.8) (Resim 33). Tüm tümörlerdeki toplam skor ortalaması ve standart sapması 1.33 ± 1.44 (minimum-maksimum: 0-5), boyanma yaygınlığı skoru ortalaması ve standart sapması 0.72 ± 1.12 , boyanma şiddeti skoru ortalaması ve standart sapması 0.56 ± 0.82 olarak hesaplandı.

4.4.4.2. Antimitokondriyal Antikor (AMA)

Çalışmadaki tümörlerden 12'si AMA ile pozitif (%27.9), 31'i negatifti (%72.1) (Resim 33). Tüm tümörlerdeki toplam skor ortalaması ve standart sapması 0.58 ± 1.40 (minimum-maksimum: 0-7), boyanma yaygınlığı skoru ortalaması ve standart sapması 0.37 ± 0.72 , boyanma şiddeti skoru ortalaması ve standart sapması 0.44 ± 0.82 olarak hesaplandı.

4.4.11. Adipofilin

Adipofilin ile pozitif olgu saptanmadı (%0) (Resim 30). Ek olarak, tümörü oluşturan hücreler yanı sıra çevre tiroid parankimi ve nodül içi normal tiroid follikül epitel hücrelerinin hiçbir hücrel kompartmanında adipofilin ile pozitiflik saptanmadı.

4.5. Taşlı Yüzük Hücreli Tümör Nodüllerinin Tanıları

Taşlı yüzük hücreli tümörlerin tanı gruplarına göre ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri aşağıdaki başlıklar altında incelenecektir. Hastalardan (olgulardan), 1'inde hem TYH-NIFTP hem TYH PTK, 1'inde hem TYH mikro-NIFTP hem TYH FA, 1'inde hem TYH-FTK hem TYH PTK mevcuttu.

4.5.1. Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Adenom

Bu tümörlerin tamamının çalışma öncesindeki tanıları da TYH FA idi.

Çalışmadaki tümörlerden 5'i (%11.6) TYH FA tanısı aldı (Resim 8, 13, 14). Bu tümörler 4 farklı hastaya aitti (bir hastadan iki farklı kor alındı). İnvaziv büyüme özellikleri göstermeyen ve toplam nükleer skoru 0 veya 1 olan tümörler bu tanı kategorisine dahil edildi. Nükleer skoru

0 olan tek bir tümör mevcuttu. Tümörlerden sadece 1'i erkek olguda gözlenirken kalanları kadın olgularda gözlemlendi. Tümörlerden yalnızca birinin boyutu 1 cm'nin altındaydı. Taşlı yüzük hücreli alan oranı %30 ile %90 arasında değişmekteydi. Mikrofolliküler büyüme paterni baskındı. Tümörlerin 4'ünde (%75) çevre tiroid parankiminde endokrin atipi mevcuttu. Tümörlerde ve çevre tiroid parankiminde papillalı lezyon görülmedi.

Olguların tamamında tedavi olarak yalnızca total tiroidektomi uygulanmış olup ortalama 85 ay olan klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks veya metastaz lehine bulgu saptanmadı. Olguların klinik takiplerinde mortalite izlenmedi.

TYH FA'ların detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 13'de verilmiştir.

4.5.2. Taşlı Yüzük Hücreli mikro-NIFTP

Bu tümörlerin tamamının, çalışma öncesindeki tanıları, enkapsüle non-invaziv folliküler varyant PMK idi.

Çalışmadaki tümörlerden 15'i TYH mikro-NIFTP (%34.9) tanısı aldı (Resim 3). NIFTP şartlarını yerine getiren 1 cm ve altındaki boyuta sahip tümörler bu tanı kategorisine dahil edildi. Bu tümörler 13 farklı hastaya aitti (iki hastadan iki farklı kor alındı). Olguların 2'sinde (%13.3) tümör içi onkositik hücre mevcuttu. Tümörlerde ve çevre tiroid parankiminde papillalı lezyon görülmedi.

Olguların 5'ine (%38.5) yalnızca total tiroidektomi, 8'ine (%61.5) ise total tiroidektomiye ek olarak RAI tedavisi uygulanmıştı. Bu olguların takip süreleri 52-88 ay arasında değişmekte olup (ortalama: 66.43 ay) klinik takiplerinde, radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks ya da metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

RAI tedavisi uygulanan olgular eşlik eden diğer primer tiroid malign neoplazileri açısından incelendiklerinde 2'sinde FVPTK, 2'sinde FVPMK mevcuttu. Kalan 4 olgunun tamamı, NIFTP tanı kriterlerinin DSÖ Endokrin Tümörler Sınıflandırması kitabında yayınlanmasından önce tanı almıştı. Olguların klinik takiplerinde yalnızca bir olguda mortalite meydana gelmiştir (serebrovasküler olaya bağlı).

TYH mikro-NIFTP'lerin detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 14'de verilmiştir.

4.5.3. Taşlı Yüzük Hücreli NIFTP

Bu tümörlerin tamamının, çalışma öncesindeki tanıları enkapsüle, non-invaziv folliküler varyant PTK idi.

Çalışmadaki tümörlerden 17'si TYH NIFTP (%39.5) tanısı aldı (Resim 15). Bu tümörler 17 farklı hastaya aitti. NIFTP tanı şartlarını yerine getiren 1 cm üstünde boyuta sahip tümörler bu tanı kategorisine dahil edildi. Tümörlerin içerisinde ve çevre tiroid parankiminde papillalı lezyon görülmedi. Olguların 5'inde (%29.4) tümör içi onkositik hücre mevcuttu.

Olguların 6'sına (%35.3) yalnızca total tiroidektomi, 11'ine (%64.7) ise total tiroidektomiye ek olarak RAİ tedavisi uygulanmıştı. Bu olguların takip süreleri 24-113 ay arasında değişmekte olup (ortalama: 64.18 ay) klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks ya da metastaz lehine bulgu saptanmamıştır. RAİ tedavisi uygulanan olgular eşlik eden diğer primer tiroid neoplazileri açısından incelendiklerinde 1'inde lokal invaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, 1'inde onkositik folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, 1'inde hyalinize trabeküler tümör mevcuttu. Kalan 8 olgunun tamamı, NIFTP tanı kriterlerinin DSÖ Endokrin Tümörler Sınıflandırması kitabında yayınlanmasından önce tanı almıştı. Olguların klinik takipleri sırasında yalnızca bir olguda pankreatobiliyer sistem kökenli malignitenin tiroid bezini de içeren yaygın metastazlarına bağlı mortalite meydana gelmiştir.

TYH NIFTP olgularından birinde PTEN immünohistokimyasal boyasında negatiflik (kayıp) izlendi. Bu olgu 67 yaşında bir erkek hastaya ait olup total tiroidektomi materyali ağırlığı 328 gr idi. Hastanın tiroid bezi sağ lobunda 3.7 cm çaplı, %95 oranında TYH içeren, total olarak ince bir kapsül ile çevrili, mikrofolliküler büyüme paterni gösteren, total nükleer skoru 3 olan non-invaziv tümör mevcuttu. Parankim içerisinde eşlik eden başka TYH nodüller de mevcuttu. Neoplastik hücreler, tiroglobülin, TTF-1 ve PAX8 ile pozitif, HBME-1, galektin3, CK19, ALK, NTRK, NRAS, AMA, GRI19 ve adipofilin ile negatifti. CD56 ve SDHB ile boyanma kaybı yoktu. Siklin-D1 +1 (%3) pozitif. Çevre tiroid parankiminde folliküler nodüler hastalık mevcuttu. Ayrıca aynı lobda, büyüğü 1cm, küçüğü 0.3 cm boyutlu, 3 adet, yaygın kanama ve nekroz gösteren multifokal karsinom metastazı saptandı. Bu odakları oluşturan hücreler iri, pleomorfik, hiperkromatik, bazıları multipl nükleuslara sahip, bazıları iri pembe nükleollü, geniş eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak, poligonal ya da iğsi görünümlüydü. Mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında 6-7 idi. Tümör hücreleri antijenik olarak CK7, CK19, poliklonal CEA

ve vimentin ile diffüz ve kuvvetli, MUC5AC ve MUC2 ile fokal pozitif, TTF-1, PAX8, CD45 (LCA), CK20, CK5/6, p40, p63, CD34, S100, D2-40, CDX2, NapsinA, sinaptofizin, CD68, aktin, myeloperoksidaz, desmin, Alfa-fetoprotein, CD30, PLAP, MOC31, CD117, β HCG, inhibin ve HMB45 ile negatifti. Ki-67 proliferasyon indeksi %80'nin üzerindeydi. Tiroglobülin, CD31 ve Faktör VIIIa ile artefaktüel diffüzyon boyanması izlendi. Radyolojik görüntülemeler, morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla birlikte değerlendirildiğinde pankreatobiliyer sistem kökenli karsinom metastazı düşünüldü. Ayrıca hastanın, bu tümörün beynin metastazı ile uyumlu bulguları mevcuttu. Hasta tanı tarihinden 1 ay sonra ex oldu.

TYH NIFTP'lerin detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 15'de verilmiştir.

4.5.4. Taşlı Yüzük Hücreli Papiller Mikrokarsinom

Bu tümörlerin, tamamının, çalışma öncesindeki tanıları enkapsüle lokal invaziv folliküler varyant PMK idi.

Çalışmadaki tümörlerden 2'si TYH PMK (%4.7) tanısı aldı (Resim 18). Bu tümörler 2 farklı hastaya aitti. İnvaziv büyüme özelliği gösteren (sadece kapsül invazyonu), toplam nükleer skoru 2 veya 3 olan, 1 cm ve altındaki boyuta sahip tümörler bu tanı kategorisine dahil edildi. Olgulardan birinde tümör içerisinde fokal olarak abortif papilla yapısı izlendi. Aynı olguda psödoinklüzion da görüldü.

Olguların klinik takip süresi ortalama 65.50 ay olan klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nükse ya da metastaza dair bulgu saptanmamıştır. Bu olguların klinik takiplerinde yalnızca bir olguda SVO'ya bağlı mortalite gözlemlendi.

TYH PMK'ların detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 16'da verilmiştir.

4.5.5. Taşlı Yüzük Hücreli Papiller Tiroid Karsinomu

Bu tümörlerin, tamamının, çalışma öncesindeki tanıları PTK idi.

Çalışmadaki tümörlerden 3'ü TYH PTK (%7.0) tanısı aldı (Resim 17). Bu tümörler 3 farklı hastaya aitti. İnvaziv büyüme paternine sahip toplam nükleer skoru 2 veya 3 olan, 1 cm üstünde boyuta sahip tümörler bu tanı kategorisine dahil edildi. Tümörlerde ve çevre tiroid parankiminde papilla içeren lezyon görülmedi.

Olguların tamamında total tiroidektomiye ek olarak RAİ tedavisi uygulanmış olup ortalama 61.67 ay olan klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks ya da

metastaza dair bulgu saptanmamıştır. Bu olguların birinde multifokal onkositik folliküler varyant PTK ile birlikte çalışmaya ayrıca dahil ettiğimiz TYH NIFTP de mevcuttu. Bir diğerinde ise yine çalışmaya dahil ettiğimiz TYH FTK mevcuttu. Olguların klinik takiplerinde, yalnızca bir olguda mortalite meydana gelmişti. (SVO'dan ötürü)

TYH PTK'ların detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 16'da verilmiştir.

4.5.6. Taşlı Yüzük Hücreli Folliküler Tiroid Karsinomu

Bu tümörün çalışma öncesindeki tanısı FTK idi.

Çalışmadaki tümörlerden 1'i TYH FTK (%2.3) tanısı aldı (Resim 5). İnvaziv büyüme özelliği gösteren (sadece minimal kapsül invazyonu), toplam nükleer skoru 1 olan tümör bu tanı kategorisine dahil edildi. Tümörde ve çevre tiroid parankiminde papiller yapı içeren nodül görülmedi.

Olguda total tiroidektomiye ek olarak radyoaktif iyot-131 tedavisi uygulanmış olup ortalama 62 ay süreli klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks veya metastaza dair bulgu saptanmamıştır. Bu olguda ise eşlik eden ve çalışmaya dahil ettiğimiz TYH PTK mevcuttu. Olgunun klinik takiplerinde sağ olup, biyolojik/radyolojik nüks ya da metastaza dair bulgu izlenmemiştir.

TYH FTK'nın detaylı klinikopatolojik özellikleri toplu olarak Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 13. Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)				
		1 (1)	5 (5)	14 (12)	17 (14)	18 (14)
Klinik Temel Özellikler	Tümör tanısı	TYH FA	TYH FA	TYH FA	TYH FA	TYH FA
	Yaş, Cinsiyet, Yerleşim	59, Erkek, Sağ lob	45, Kadın, İsthmus	47, Kadın, Sağ lob	44, Kadın, İsthmus	44, Kadın, Sol lob
	Klinik ön tanı, İİAS sonucu	Malignite şüphesi, malignite şüpheli	MNG, bilgi yok	Bilgi yok, bilgi yok	Malignite şüphesi, malignite şüpheli	Malignite şüphesi, malignite şüpheli
	Ameliyat yöntemi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi
	Makroskopik ağırlık, g	23gr	74gr	46gr	30gr	30gr
	Tümör çapı, cm	1.1cm	1.4cm	1.8cm	0.9cm	1.8cm
	TYH alan oranı, %	%70	%30	%90	%70	%60
	Kapsül özelliği	Parsiyel enkapsüle, ince	Total enkapsüle, kalın	Total enkapsüle, ince	Parsiyel enkapsüle, ince	Total enkapsüle, ince
İnvaziv Büyüme	Tümör kapsül invazyonu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Vasküler invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Lenfatik invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Perinöral invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Tümör Nodülü Özellikleri	Tümör büyüme paterni	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın
	Nodül içi dejenerasyon	Var	Var	Var	Var	Var
	Nodül içi eşlik eden normal folliküller	Var	Var	Var	Var	Var
	Nodül içi onkositik hücre	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
	Sitoplazmik vakuol içi pigmentasyon	Var	Var	Var	Yok	Yok
	Pleomorfizm/Mitoz	Yok/Yok	Yok/Yok	Yok/Yok	Yok/Yok	Yok/Yok

Tablo 13. Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)				
		1 (1)	5 (5)	14 (12)	17 (14)	18 (14)
Nükleer Özellikler	Toplam nükleer skor	1	1	0	1	1
	Boyut ve şekil	1	0	0	0	0
	Nükleer membran düzensizlikleri	0	1	0	1	1
	Kromatin karakteristikleri	0	0	0	0	0
	Nükleol	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik
	Eşlik eden başka TYH nodül	Yok	Var	Var	Var	Var
	Çevre tiroid parankimi	FNH, NSLT	FNH, endokrin atipi	FNH, endokrin atipi	FNH, endokrin atipi	FNH, endokrin atipi
	Eşlik eden diğer primer tiroid malign neoplazisi	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Histokimya	Müskarmen (vakuol içi)	+	-	-	+	-
	PAS (vakuol içi)	+	-	-	+	-
	PAS-D (vakuol içi)	+	-	-	+	-
İmmünohistokimya	Tiroglobülin	+	+	+	+	+
	TTF-1	+	+	+	+	+
	PAX8	+	+	+	+	+
	HBME-1	-	-	-	-	-
	Galektin-3	-	-	-	-	-
	CK19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,3)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)
	CD56 (Boyanma yüzdesi)	+ (kayıp yok, %100)	+ (kayıp yok, %100)	+ (kayıp yok, %100)	+ (kayıp yok, %100)	+ (kayıp yok, %100)
	Siklin-D1 (Boyanma yüzdesi)	+1 (%5)	+1 (%5)	+1 (%10)	+2 (%20)	+2 (%45)
	ALK	-	-	-	-	-

Tablo 13. Taşlı yüzük hücreli folliküler adenom olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)				
	1 (1)	5 (5)	14 (12)	17 (14)	18 (14)
PTEN	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)
NTRK	-	-	-	-	-
NRAS	-	-	-	-	-
SDHB	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)	+ (kayıp yok)
AMA (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)
GRIM19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	+ (1,1,1)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+ (3,3,1)
Adipofilin	-	-	-	-	-
Diğer Klinik Özellikler	Klinik Takip Süresi	114 ay	86 ay	75 ay	75 ay
	Tedavi Yöntemi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi
	Nüks/Lokal-Uzak Metastaz	Yok	Yok	Yok	Yok
	Mortalite Durumu, Eşlik Eden Diğer Tümör	Sağ, gastrik G2 nöroendokrin tümör	Sağ, mevcut değil	Sağ, mevcut değil	Sağ, mevcut değil

Tablo 14. Taşlı yüzük hücreli mikro-NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)														
		4 (4)	8 (8)	11 (11)	12 (11)	13 (12)	20 (15)	27 (22)	29 (24)	30 (25)	33 (27)	36 (29)	38 (31)	39 (32)	40 (33)	41 (33)
Klinik Temel Özellikler	Tümör tanısı	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP	TYH Mikro-NIFTP
	Yaş, Cinsiyet, Yerleşim	63, Erkek, Sol lob	62, Kadın, Sağ lob	50, Kadın, Sağ lob	50, Kadın, Sağ lob	47, Kadın, Sağ lob	44, Kadın, Sağ lob	66, Kadın, Sağ lob	62, Erkek, Sağ lob	55, Kadın, Sağ lob	66, Kadın, Sağ lob	62, Kadın, Sol lob	63, Erkek, Sol lob	61, Kadın, Sağ lob	56, Erkek, Sağ lob	56, Erkek, Sağ lob
	Klinik ön tanı, İİAS sonucu	MNG, Bilgi yok	MNG, Bilgi yok	MNG, Bilgi yok	MNG yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Benign sitoloji	MNG, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Benign sitoloji	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Önemi belirsiz atipi	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok
	Ameliyat yöntemi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi
Makroskopik ağırlık, gr		36	58	52	52	46	36	96	48	25	140	24	74	128	60	60
Tümör çapı, cm		1.0	0.8	0.7	1.0	0.9	0.8	0.9	1.0	1.0	0.9	0.7	0.7	0.8	0.5	0.4
TYH alan oranı		%95	%30	%30	%90	%85	%55	%80	%80	%90	%90	%85	%80	%90	%100	%90
Kapsül özelliği*		TE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	PE, ince	TE, İnce	PE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	TE, İnce	PE, İnce	TE, ince	PE, İK
İnvaziv Büyüme	Tümör kapsül invazyonu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Vasküler invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Lenfatik invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Perinöral invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 14. Taşlı yüzük hücreli mikro-NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)														
		4 (4)	8 (8)	11 (11)	12 (11)	13 (12)	20 (15)	27 (22)	29 (24)	30 (25)	33 (27)	36 (29)	38 (31)	39 (32)	40 (33)	41 (33)
Tümör Nodülü Özellikleri	Tümör büyüme paterni**	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF	MF + FS	MF	MF	MF + FS	MF + FS	MF + FS	MF
	Nodül içi dejenerasyon	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
	Nodüle içi eşlik eden normal folliküller	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
	Nodül içi onkositik hücre	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Sitoplazmik vakuol içi pigmentasyon	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Nükleer özellikler	Pleomorfizm/Mitoz	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok
	Toplam nükleer skor	2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3	2	3	2	2
	Boyut ve şekil	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Nükleer membran düzensizlikleri	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Kromatin karakteristikleri	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
Nükleol***		BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE
Eşlik eden başka TYH nodül		Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var
Çevre tiroid parankimi****		FNH, EA, LN	FNH,	FNH, EA, LN	FNH, EA, LN	FNH, EA,	FNH, EA, PTG	FNH, EA,	FNH,	FNH, SCN	FNH, EA, PAM	FNH, KLT, SCN, LN	FNH, SCN	FNH, NSLT, PAM	FNH, EA,	FNH, EA,
Eşlik eden diğer primer tiroid malign neoplazisi		Yok	Var, FVPM K	Var, FVPT K	Var, FVPT K	Var, FVPT K	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var, FVPM K	Var, FVPM K	Var, FVPM K	Var, FVPM K	Var, FVPM K

Tablo 14. Taşlı yüzük hücreli mikro-NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)														
		4 (4)	8 (8)	11 (11)	12 (11)	13 (12)	20 (15)	27 (22)	29 (24)	30 (25)	33 (27)	36 (29)	38 (31)	39 (32)	40 (33)	41 (33)
Histokimya	Müskarmen (vakuol içi)	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
	PAS (vakuol içi)	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
	PAS-D (vakuol içi)	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-
İmmünohistokimya	Tiroglobülin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	TTF-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	PAX8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	HBME-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Galektin3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CK19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+	+	+	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)
	CD56 (boyanma yüzdesi)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		(kayıp yok, %80)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %95)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %80)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %50)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %95)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %70)	(kayıp yok, %50)
	Siklin-D1 (boyanma yüzdesi)	+1 (%10)	+2 (%50)	+1 (%5)	+1 (%6)	+1 (%3)	+3 (%60)	+2 (%20)	+1 (%5)	+3 (%80)	+2 (%35)	+3 (%80)	+1 (%5)	+1 (%10)	+2 (%25)	+2 (%20)
	ALK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PTEN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)
	NTRK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NRAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
SDHB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	

Tablo 14. Taşlı yüzük hücreli mikro-NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)														
		4 (4)	8 (8)	11 (11)	12 (11)	13 (12)	20 (15)	27 (22)	29 (24)	30 (25)	33 (27)	36 (29)	38 (31)	39 (32)	40 (33)	41 (33)
Diğer Klinik Özellikler	AMA (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	+ (2,1,2)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+ (1,1,1)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+ (1,1,1)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)
	GRIM19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+ (2,2,1)	- (1,1,1)	+ (2,1,2)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	+ (2,1,2)
	Adipofilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Klinik Takip Süresi (ay)	88	Takip yok	76	76	75	75	72	69	63	62	59	56	55	52	52
	Tedavi Yöntemi	+RAI	TT	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	TT	TT	+RAI	+RAI	TT	TT	+RAI	+RAI	+RAI
	Nüks/Lokal-Uzak Metastaz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Mortalite Durumu, Eşlik Eden Diğer Tümör	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ,	Sağ,	Sağ, tip 2 DM, parkinson on	Sağ,	Sağ, kolon karsinomu, gastrik lenfoma	Sağ,	Sağ,	Sağ,	Sağ,	Sağ, kronik sialoadenit	Sağ, bilinmiyor	Sağ, bilinmiyor

* TE: Total enkapsüle, PE: Parsiyel enkapsüle, İK: Yer yer ince yer yer kalın kapsül

** MF: Mikrofolliküler baskın büyüme paterni, FS: Fokal solid alan (<%30)

*** BE: Belirgin ve eozinofilik nükleol

**** EA: Endokrin atipi, LN: Peritiroidal lenf nodu varlığı, PTG: Paratiroid bezi varlığı, PAM: Parankim içi adipöz metaplazi

Tablo 15. Taşlı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)																
		2 (2)	3 (3)	6 (6)	9 (9)	16 (13)	19 (15)	21 (16)	22 (17)	23 (18)	24 (19)	26 (21)	28 (23)	34 (27)	35 (28)	42 (34)	43 (35)	45 (37)
Klinik Temel Özellikler	Tümör tanısı	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP	TYH NIFTP
	Yaş, Cinsiyet, Yerleşim	52, Kadın, Sağ lob	63, Kadın, Sol lob	35, Kadın, Sol lob	58, Kadın, Sağ lob	69, Kadın, Sol lob	44, Kadın, Sol lob	63, Kadın, Sol lob	59, Erkek, Sağ lob	57, Kadın, Sol lob	49, Erkek, Sol lob	54, Kadın, Sağ lob	61, Kadın, Sol lob	66, Kadın, Sağ lob	67, Erkek, Sağ lob	44, Kadın, Sol lob	57, Kadın, Sağ lob	50, Erkek, Sağ lob
	Klinik ön tanı, İİAS sonucu	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	MNG, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	MNG, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, BS	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, BS	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, BS	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, Bilgi yok	Bilgi yok, BS	Bilgi yok, Bilgi yok
	Ameliyat yöntemi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Konsültasyon	Total tiroidektomi	Konsültasyon
Makroskopik ağırlık, g		43	51	62	46	64	36	36	172	42	50	30	48	140	328	Bilgi yok	50	Bilgi yok
Tümör çapı, cm		4.7	1.3	3.7	2.8	1.5	2.0	1.1	9.0	2.7	2.1	1.3	2.0	1.1	3.7	2.5	1.5	1.9
TYH alan oranı		%40	%40	%60	%50	%90	%80	%90	%70	%70	%50	%100	%50	%100	%95	%95	%100	%95
Kapsül özelliği*		TE, İnce	PE, İnce	TE, Kalın	TE, Kalın	TE, İnce	PE, İnce	PE, İnce	TE, Kalın	PE, İnce	TE, İnce	PE, İnce	PE, İnce	TE, Kalın	TE, İK	TE, İK	TE, İK	TE, İK
İnvaziv Büyüme	Tümör kapsül invazyonu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Vasküler invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Lenfatik invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Perinöral invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Tümör	Tümör büyüme paterni**	MF	MF	MF + FS	MF	MF	MF + FS	MF	MF	MF	MF + FS	MF + FS	MF	MF	MF	MF	MF	MF
	Nodül içi dejenerasyon	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	0	Var

Tablo 15. Taşı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)																
	2 (2)	3 (3)	6 (6)	9 (9)	16 (13)	19 (15)	21 (16)	22 (17)	23 (18)	24 (19)	26 (21)	28 (23)	34 (27)	35 (28)	42 (34)	43 (35)	45 (37)
Nodüle içi eşlik eden normal folliküller	Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok
Nodül içi onkositik hücre	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Sitoplazmik vakuol içi pigmentasyon	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Pleomorfizm/ Mitoz	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok
Nükleer özellikler	Toplam nükleer skor	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Boyut ve şekil	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Nükleer membran düzensizlikleri	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Kromatin karakteristikleri	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nükleol***	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE	BE
Eşlik eden başka TYH nodül	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Yok	Var	Yok
Çevre tiroid parankimi****	DY	FNH,	FNH, KLT, EA, PTG, LN	FNH, LN	FNH, PTG	FNH, EA, PTG	FNH, PTG, LN	FNH, SCN, PTG, LN	FNH, KLT, PAM, SCN, PTG	FNH, KLT, SCN	FNH, EA, DQT, PTG, LN	FNH,	FNH, EA, PAM	FNH,	FNH, KLT, EA, AB	FNH, LN	FNH, KLT, EA, SCN, AB
Eşlik eden diğer primer tiroid malign neoplazisi*****	Yok	Yok	Yok	Var, OSVİ PMK	Var, OFVP TK	Yok	Var, LİFV PTK	Yok	Yok	Var, HTT	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Müsikarmen (vakuol içi)	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-

Tablo 15. Taşlı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)																
	2 (2)	3 (3)	6 (6)	9 (9)	16 (13)	19 (15)	21 (16)	22 (17)	23 (18)	24 (19)	26 (21)	28 (23)	34 (27)	35 (28)	42 (34)	43 (35)	45 (37)
PAS (vakuol içi)	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
D-PAS (vakuol içi)	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Tiroglobülin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TTF-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PAX8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HBME-1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Galektin3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CK19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	(1,1,1)	(2,1,2)	(0,1,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(4,2,2)	(0,0,0)	(0,0,0)
CD56 (boyanma yüzdesi)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %60)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %95)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %30)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %100)	(kayıp yok, %95)	(kayıp yok, %70)
Siklin-D1 (boyanma yüzdesi)	+3	+3	+2	+1	+1	+1	+2	+2	+2	+2	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
	(%80)	(%90)	(%15)	(%1)	(%10)	(%10)	(%50)	(%50)	(%35)	(%30)	(%5)	(%5)	(%3)	(%3)	(%10)	(%3)	(%3)
ALK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PTEN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp var)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)
NTRK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NRAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SDHB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)	(kayıp yok)
AMA (Total skor, boyanma)	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	(5,3,2)	(1,1,1)	(1,1,1)	(0,0,0)	(1,1,1)	(0,0,0)	(0,0,0)	(3,1,3)	(7,3,3)	(0,0,0)	(1,1,1)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)

Tablo 15. Taşlı yüzük hücreli NIFTP olgularının ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)																
		2 (2)	3 (3)	6 (6)	9 (9)	16 (13)	19 (15)	21 (16)	22 (17)	23 (18)	24 (19)	26 (21)	28 (23)	34 (27)	35 (28)	42 (34)	43 (35)	45 (37)
Diğer Klinik Özellikler	yaygınlık ve şiddeti)																	
	GRIM19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
		(3,3,1)	(0,0,0)	(5,3,2)	(0,0,0)	(0,0,0)	(3,3,1)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(3,3,1)	(0,0,0)	(0,0,0)	(0,0,0)	(3,1,3)	(2,1,2)	(2,1,2)
	Adipofilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Klinik Takip Süresi (ay)	113	109	82	76	75	75	39	24	74	73	72	70	62	1	51	50	45
Tedavi Yöntemi	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	TT	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	+RAI	TT	+RAI	+RAI	+RAI
Nüks/Lokal-Uzak Metastaz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Mortalite Durumu, Eşlik Eden Diğer Tümör	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ,	Sağ,	Sağ, tip 2 DM, parkinson	Sağ,	Sağ	Sağ,	Sağ,	Sağ, PTG hiperplazisi/adenomu	Sağ, leiomyom	Sağ	Ex, pankreatobiliyer sistem beyin metastazı	Sağ	Sağ	Sağ	

* Total enkapsüle, PE: Parsiyel enkapsüle, İK: Yer yer ince yer yer kalın kapsül

** Mikrofolliküler baskın büyüme paterni, FS: Fokal solid alan (<%30)

*** Belirgin ve eozinofilik nükleol

**** DY: Düzenli yapı, EA: Endokrin atipi, LN: Peritiroidal lenf nodu varlığı, PTG: Paratiroid bezi varlığı, PAM: Parankim içi adipöz metaplazi, SCN: Solid hücre yuvası, DQT: De Quervain tiroiditi

***** OSVİPMK: Onkositik solid varyant insidental papiller mikrokarsinom, OFVPTK: Onkositik folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, LİFVPTK: Lokal invaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, HTT: Hyalinize trabeküler tümör

Tablo 16. Taşlı yüzük hücreli PTK, PMK olguları ve FTK olgusunun ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler		Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)					
		15 (13)	25 (20)	37 (30)	32 (26)	44 (36)	31 (26)
Klinik Temel	Tümör tanısı	TYH PTK	TYH PMK	TYH PMK	TYH PTK	TYH PTK	TYH FTK (Minimal İnvaziv)
	Yaş, Cinsiyet, Yerleşim	69, Kadın, Sağ Lob	66, Kadın, Sol Lob	61, Kadın, Sağ Lob	64, Kadın, Sağ Lob	58, Kadın, Sağ Lob	64, Kadın, Sol Lob
	Klinik ön tanı, İİAS sonucu	Bilgi Yok	MNG Bilgi Yok	Bilgi Yok	Bilgi Yok	Bilgi Yok	Bilgi Yok
	Ameliyat yöntemi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi	Total tiroidektomi
Makroskopik ağırlık, gr		64	40	46	66	38	66
Tümör çapı, cm		1.3	1.0	0.6	3.0	4.0	1.6
Patolojik evre		pT1bNxMx	pT1aNxMx	pT1aNxMx	pT2	pT3a	pT2, Nx, Mx
TYH alan oranı		%95	%95	%100	%95	%70	%100
Kapsül özelliği		Parsiyel enkapsüle, ince	Parsiyel enkapsüle, ince	Total enkapsüle, kalın kalsifiye	Total enkapsüle, yer yer ince yer yer kalın	Total enkapsüle, kalın	Parsiyel enkapsüle, Yer yer ince yer yer kalın
İnvaziv Büyüme	Tümör kapsül invazyonu	Kapsül invazyonu var. Ötekiler yok	Kapsül invazyonu var. Ötekiler yok	Kapsül invazyonu var. Ötekiler yok	Kapsül invazyonu var. Ötekiler yok	Kapsül invazyonu mevcut, diğerleri: yok	Kapsül invazyonu mevcut, diğerleri: yok
	Vasküler invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Lenfatik invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
	Perinöral invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Tümör Nodülü	Tümör büyüme paterni	Mikrofolliküler baskın (%30'dan az solid alanlar var)	Mikrofolliküler baskın (%30'dan az solid alanlar var)	Mikro normo makro folliküler ve papiller büyüme paterni	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın	Mikrofolliküler baskın
	Nodül içi dejenerasyon	Var	Var	Var	Var	Var	Var
	Nodüle içi eşlik eden normal folliküller	Yok	Evet	Yok	Yok	Mevcut	Yok

Tablo 16. Taşlı yüzük hücreli PTK, PMK olguları ve FTK olgusunun ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)					
	15 (13)	25 (20)	37 (30)	32 (26)	44 (36)	31 (26)
Nodül içi onkositik hücre	0	0	0	0	0	0
Sitoplazmik vakuol içi pigmentasyon	1	1	1	1	0	1
Pleomorfizm/ Mitoz	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok	Yok/ Yok
Toplam nükleer skor	3 (1+1+1)	3 (1+1+1)	3 (1+1+1)	3 (1+1+1)	3 (1+1+1)	1 (0+1+0)
Boyut ve şekil	1	1	1	1	1	0
Nükleer membran düzensizlikleri	1	1	1 (psödoinklüzyon mevcut)	1	1	1
Kromatin karakteristikleri	1	1	1	1	1	0
Nükleol	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik	Belirgin, eozinofilik
Eşlik eden başka TYH nodül)	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Çevre tiroid parankimi*	FNH, Paratiroid Bez Varlığı	FNH, Paratiroid Bez Varlığı	FNH, Endokrin Atipi, Solid Hücre Yuvası/Yuvaları	FNH, KLT, Endokrin Atipi, Paratiroid Bez Varlığı	FNH, Endokrin Atipi, Solid Hücre Yuvası/Yuvaları, Atrofi, Paratiroid Bez Varlığı	FNH, KLT, Endokrin Atipi, Paratiroid Bez Varlığı
Eşlik eden diğer primer tiroid malign neoplazisi	Var, multifokal onkositik folliküler varyant, PTK, 2.0 cm ve TYH NIFTP, 1.5 cm	Yok	Var, multifokal onkositik folliküler varyant, PMK, 0.2 cm	Var, TYH FTK (minimal invaziv), 1.6 cm	Yok	Var, TYH PTK, 3.0 cm, kapsül invazyonu
Müsikarmen (vakuol içi)	-	+	-	-	-	-
PAS (vakuol içi)	-	+	-	-	-	-
D-PAS (vakuol içi)	-	+	-	-	-	-

Tablo 16. Taşlı yüzük hücreli PTK, PMK olguları ve FTK olgusunun ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)					
	15 (13)	25 (20)	37 (30)	32 (26)	44 (36)	31 (26)
Tiroglobülin	+	+	+	+	+	+
TTF-1	+	+	+	+	+	+
PAX8	+	+	+	+	+	+
HBME-1	-	-	-	-	-	-
Galektin3	-	-	-	-	-	-
CK19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	- (0,0,0)	+(1,1,1)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)	- (0,0,0)
CD56 (boyanma yüzdesi)	+(kayıp yok, %100)	+(kayıp yok, %80)	+(kayıp yok, %95)	+(kayıp yok, %100)	+(kayıp yok, %90)	+(kayıp yok, %100)
Siklin-D1 (boyanma yüzdesi)	+2 (%40)	+1 (%5)	+3 (%60)	+2 (%15)	+1 (%5)	+2 (%40)
ALK	-	-	-	-	-	-
PTEN	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)
NTRK	-	-	-	-	-	-
NRAS	-	-	-	-	-	-
SDHB	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)	+(kayıp yok)
AMA (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	-(0,0,0)	+(2,1,2)	-(0,0,0)	- (0,0,0)	-(0,0,0)	+(1,1,1)
GRIM19 (Total skor, boyanma yaygınlık ve şiddeti)	+(3,3,1)	- (0,0,0)	+(1,1,1)	- (0,0,0)	+(2,1,2)	+(3,3,1)
Adipofilin	-	-	-	-	-	-

Tablo 16. Taşlı yüzük hücreli PTK, PMK olguları ve FTK olgusunun ayrıntılı klinikopatolojik özellikleri

Klinikopatolojik Özellikler	Tümör/Nodül No (Olgu/Hasta No)					
	15 (13)	25 (20)	37 (30)	32 (26)	44 (36)	31 (26)
Klinik Takip Süresi (ay)	75	73	58	62	48	62
Tedavi Yöntemi	TT**+RAI	TT**+RAI	TT**	TT**+RAI	TT**+RAI	TT**+RAI
Nüks/Lokal-Uzak Metastaz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Mortalite Durumu, Eşlik Eden Diğer Tümör	Sağ, bilinmiyor	Ex, serebrovasküler olay	Sağ, bilinmiyor	Sağ, bilinmiyor	Sağ, bilinmiyor	Sağ, bilinmiyor

* FNH: Folliküler nodüler hastalık, KLT: Kronik lenfositik tiroidit

** TT: Total tiroidektomi

4.6. İstatistiki İlişkiler

4.6.1. Tümör Tanıları Bazlı Klinikopatolojik Özellikler ve İstatistiki İlişkiler

TYH FA, TYH mikro-NIFTP, TYH PMK, TYH PTK ve TYH FTK tanı gruplarının, cinsiyete, tanı esnasındaki yaşa, taşlı yüzük hücreli komponent oranına, tümör çapına, total tiroidektomi materyali ağırlığına, tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı incelenerek aralarındaki ilişki araştırıldı.

Tanı grupları arasında, cinsiyetler ($p=0.931$, Tablo 17), tanı anındaki yaş ortalamaları ($p=0.072$, Tablo 18), taşlı yüzük hücreli komponent ortalamaları ($p=0.144$, Tablo 19), total tiroidektomi materyali ağırlıkları ($p=0.454$, Tablo 20), tümör nodülü içi onkositik hücre varlığı ($p=0.873$, Tablo 21) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi.

Tümörlerin çap ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 22, tümörlerin tanılarının hastaların takip sürelerine göre dağılımı Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 17. Tümörlerin tanılarının cinsiyete göre dağılımı ($n=43$ $p=0.931$)

Tanı	Kadın	Erkek	Total
TYH FA	4 (%75)	1 (%25)	5 (%11.6)
TYH mikro-NIFTP	9 (%60)	6 (%40)	15 (%34.9)
TYH NIFTP	13 (%76.5)	4 (%23.5)	17 (%39.5)
TYH PMK	2 (%100)	0 (%0)	2 (%4.7)
TYH PTK	3 (%100)	0 (%0)	3 (%7.0)
TYH FTK	1 (%100)	0 (%0)	1 (%2.3)
Toplam	32 (%76.7)	11 (%23.3)	43

Tablo 18. Tümörlerin tanılarının tanı esnasındaki yaşa (yıl) göre dağılımı ($n=43$, $p=0.072$)

Tanı	Ortalama Yaş, yıl $\pm$ Standart Sapma	Minimum Yaş, yıl	Maksimum Yaş, yıl
TYH FA	47.80 $\pm$ 6.38	44	59
TYH mikro-NIFTP	57.53 $\pm$ 7.03	44	66
TYH NIFTP	55.76 $\pm$ 9.22	35	69
TYH PMK	63.50 $\pm$ 9.22	35	69
TYH PTK	63.67 $\pm$ 5.50	58	69
TYH FTK	64	64	64

Tablo 19. Tümörlerin tanılarının taşlı yüzük hücreli komponent oranına (%) göre dağılımı ($n=43$, $p=0.144$)

Tanı	Ortalama TYH komponent oranı, % ± Standart Sapma	Minimum TYH komponent oranı, %	Maksimum TYH komponent oranı, %
TYH FA	64.00 ± 21.90	30	90
TYH mikro-NIFTP	78.00 ± 21.94	30	100
TYH NIFTP	75 ± 22.56	40	100
TYH PMK	97.50 ± 3.53	95	100
TYH PTK	86.67 ± 14.13	70	95
TYH FTK	100	100	100

Tablo 20. Tümörlerin tanılarının total tiroidektomi materyali ağırlığına (g) göre dağılımı ($n=43$, $p=0.454$)

Tanı	Ortalama TT materyal ağırlığı, g ± Standart Sapma	Minimum ağırlık, g	Maksimum ağırlık, g
TYH FA	40.6 ± 20.48	23	74
TYH mikro-NIFTP	62.33 ± 34.41	24	140
TYH NIFTP	79.87 ± 79.35	30	328
TYH PMK	43 ± 4.24	40	46
TYH PTK	56 ± 15.62	38	66
TYH FTK	66	66	66

Tablo 21. Tümörlerin tanılarının tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı ($n=43$, $p=0.873$)

Tanı	Onkositik Hücre Var	Onkositik Hücre Yok
TYH FA	1 (%20)	4 (%80)
TYH mikro-NIFTP	2 (%13.3)	13 (%86.7)
TYH NIFTP	5 (%29.4)	12 (%70.6)
TYH PMK	0 (%0)	2 (%100)
TYH PTK	0 (%0)	3 (%100)
TYH FTK	0 (%0)	1 (%100)
Total	8 (%18.6)	35 (%81.4)

Tablo 22. Tümörlerin tanıların tümör çapına (cm) göre dağılımı (n=43)

Tanı	Ortalama Tümör Çapı, cm $\pm$ Standart Sapma	Minimum Çap, cm	Maksimum Çap, cm
TYH FA	1.4 $\pm$ 0.40	0.9	1.8
TYH mikro-NIFTP	0.80 $\pm$ 0.18	0.4	1.0
TYH NIFTP	2.64 $\pm$ 1.92	1.1	9.0
TYH PMK	0.80 $\pm$ 0.28	0.6	1.0
TYH PTK	2.76 $\pm$ 1.36	1.3	4.0
TYH FTK	1.60	1.60	1.60

Tablo 23. Tümörlerin tanıların hastaların takip sürelerine (ay) göre dağılımı (n=42)

Tanı	Ortalama Takip Süresi, ay $\pm$ Standart Sapma	Minimum Takip Süresi, ay	Maksimum Takip Süresi, ay
TYH FA	85.00 $\pm$ 16.89	75	114
TYH mikro-NIFTP	66.43 $\pm$ 11.00	52	88
TYH NIFTP	64.18 $\pm$ 27.77	24	113
TYH PMK	65.50 $\pm$ 10.60	58	73
TYH PTK	61.67 $\pm$ 13.50	48	75
TYH FTK	62	62	62

4.6.2. Tümörlerin Biyolojik Davranışlarına Göre Klinikopatolojik Özellikler ve İstatistiki İlişkiler

Çalışmadaki tümörler biyolojik davranışlarına göre, benign (TYH FA), düşük malignite potansiyelli (TYH mikro-NIFTP ve TYH NIFTP) ve malign (TYH PMK, TYH PTK ve TYH FTK) şeklinde gruplandırılarak bu tanı kategorilerinin cinsiyete, tanı esnasındaki yaşa, taşlı yüzük hücreli komponent oranına, tümör çapına, total tiroidektomi materyali ağırlığına, tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı incelenerek aralarındaki ilişki araştırıldı.

Bu tanı kategorileri arasında cinsiyetler ($p=0.428$), tümörlerin çap ortalamaları ($p=0.800$), total tiroidektomi materyalleri ağırlık ortalamaları ($p=0.229$), tümör nodülü için onkositik hücre varlığı ($p=0.486$) arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı anındaki ortalama yaşları ve standart sapmaları, benign kategoride 47.80 ± 6.38 , düşük malignite potansiyelli kategoride 56.59 ± 8.19 ve malign kategoride 63.67 ± 3.83 olarak hesaplandı. Bu kategoriler arasında tanı anındaki yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.007$). Yapılan ardıl testte (post-hoc) malign kategorisindeki tanı anındaki yaş ortalamaları benign kategoriden ortalama 15.87 yıl daha yüksek olup bu farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.006$).

Tümörlerin içerdikleri taşlı yüzük hücreli komponent ortalamaları ve standart sapmaları, benign kategoride $\%64.00 \pm \%21.90$, düşük malignite kategoride $\%76.41 \pm \%21.96$ ve malign kategoride $\%92.50 \pm \%11.29$ olarak hesaplandı. Bu kategoriler arasında tümörlerin içerdikleri taşlı yüzük hücreli komponent ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.030$). Yapılan ardıl testte (post-hoc) malign kategorisindeki tümörlerin içerdikleri taşlı yüzük hücreli komponent ortalamaları düşük malignite potansiyelli kategoriden ortalama $\%28.50$ daha yüksek olup bu farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.046$).

4.6.3. Tümörlerin Tanıları Bazlı İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Ekspresyon Özellikleri ve İstatistiki İlişkiler

TYH FA, TYH mikro-NIFTP, TYH PMK, TYH PTK ve TYH FTK tanı gruplarının, CK19, AMA ve GRIM-19 immünohistokimyasal belirteçlerinin total skor ortalamaları ve standart sapmalarına göre dağılımı incelenerek aralarındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca yine bu tanı gruplarının CD56 ve siklin-D1 boyanma yaygınlık yüzdeleri ve standart sapmalarıyla birlikte siklin-D1 boyanma skoruna göre dağılımları ve aralarındaki ilişki araştırıldı. Diğer immünohistokimyasal belirleyeciler (HBME-1, ALK, NTRK, NRAS, SDHB, adipofilin) ile farklı tümör tanı grupları arasında bir farklılık gözlenmediği için bu belirteçler değerlendirmeye alınmadı. PTEN kaybı sadece bir TYH NIFTP olgusunda mevcuttu.

Tanı grupları ile CK19 total skor ortalamaları ($p=0.687$), AMA total skor ortalamaları ($p=0.186$), GRIM-19 total skor ortalamaları ($p=0.256$), CK19 pozitif/negatifliği ($p=0.643$), AMA pozitif/negatifliği ($p=0.144$) ve GRIM-19 pozitif/negatifliği ($p=0.361$) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla; tablo 24 ve 25). CD56 boyanma yaygınlığı ortalaması ($p=0.687$), siklin-D1 boyanma yaygınlığı ortalaması ($p=0.877$) ve siklin D1 boyanma skorları ortalaması ($p=0.773$) dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi (sırasıyla; tablo 26, 27 ve 28).

Tablo 24. Tümörlerin tanıların CK19, AMA ve GRIM-19 total skor ortalamasına göre dağılımı (n=43, CK19 için p=0.687, AMA için p=0.186, GRIM-19 için p=0.256)

Tanı	CK19 Total Skor Ortalaması ± Standart Sapma	AMA Total Skor Ortalaması ± Standart Sapma	GRIM-19 Total Skor Ortalaması ± Standart Sapma
TYH FA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.30 ± 0.58
TYH mikro-NIFTP	0.33 ± 0.72	0.27 ± 0.59	1.00 ± 0.33
TYH NIFTP	0.41 ± 1.06	1.06 ± 2.04	1.71 ± 0.49
TYH PMK	0.50 ± 0.70	1.00 ± 1.41	1.00 ± 0.00
TYH PTK	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	2.50 ± 0.70
TYH FTK	0.00	1.00	3.00
Toplam	0.30 ± 0.83	0.58 ± 1.40	1.33 ± 1.44

Tablo 25. Tümörlerin tanıların CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğine göre dağılımı (n=43, CK19 için p=0.643 AMA için p=0.144 GRIM-19 için p=0.361)

Tanı	CK19 Pozitif	CK19 Negatif	AMA Pozitif	AMA Negatif	GRIM-19 Pozitif	GRIM-19 Negatif
TYH FA	0 (%)	5 (%100)	0 (%)	5 (%100)	2 (%40)	3 (%60)
TYH mikro-NIFTP	3 (%20)	12 (%80)	3 (%20)	12 (%80)	3 (%20)	12 (%80)
TYH NIFTP	3 (%17.6)	14(%82.4)	7 (%41.2)	10(%58.8)	7 (%41.2)	10(%58.8)
TYH PMK	1 (%50)	1 (%50)	1 (%50)	1 (%50)	1 (%50)	1 (%50)
TYH PTK	0 (%)	3 (%100)	0 (%)	3 (%100)	2 (%66.7)	1 (%33.3)
TYH FTK	0 (%)	1 (%100)	1 (%100)	0 (%)	1 (%100)	0 (%)
Toplam	7 (%16.3)	36(%83.7)	12(%27.9)	31(%72.1)	16(%37.2)	27(%62.8)

Tablo 26. Tümörlerin tanıların CD56 boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapmasına göre dağılımı, % (n=43, p=0.687)

	TYH FA	TYH mikro- NIFTP	TYH NIFTP	TYH PMK	TYH PTK	TYH FTK	Toplam
CD56, %	88.00 ± 17.88	88.00 ± 18.10	91.18 ± 19.56	87.5 ± 10.60	96.67 ± 5.77	100	90.12 ± 17.26

Tablo 27. Tümörlerin tanıların siklin-D1 boyanma yaygınlığı ortalama ve standart sapmasına, göre dağılımı, % ($n=43$, $p=0.877$)

	TYH FA	TYH mikro- NIFTP	TYH NIFTP	TYH PMK	TYH PTK	TYH FTK	Toplam
Siklin-D1,	17.00 ±	27.60 ±	23.71 ±	32.50 ±	20.00 ±		24.81 ±
%	16.80	27.31	28.15	38.89	18.02	40	25.48

Tablo 28. Tümörlerin tanıların siklin-D1 boyanma skoru ortalama ve standart sapmasına göre dağılımı ($n=43$, $p=0.773$)

	TYH FA	TYH mikro- NIFTP	TYH NIFTP	TYH PMK	TYH PTK	TYH FTK	Toplam
Siklin-D1	1.40 ±	1.73 ±	1.53 ±	2.00 ±	1.67 ±		1.40 ±
	0.54	0.79	0.71	1.41	0.57	2	0.54

4.6.4. İmmünohistokimyasal Belirleyicilerin Ekspresyonları ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisi

CK19, AMA ve GRIM-19 immünohistokimyasal belirteçlerinin total skor ortalamaları ve standart sapmalarının, CD56 ve siklin-D1 boyanma yaygınlık yüzdeleri ve standart sapmalarının ve siklin-D1 boyanma skorunun cinsiyete, tanı esnasındaki yaşa, taşlı yüzük hücreli komponent oranına, tümör çapına, total tiroidektomi materyali ağırlığına, tümör içi onkositik hücre varlığına göre dağılımı incelenerek aralarındaki ilişki araştırıldı. Diğer immünohistokimyasal belirteçler (HBME-1, ALK, NTRK, NRAS, SDHB, adipofilin) ile farklı tümör tanı grupları arasında boyanma farklılığı gözlenmediği için bu belirteçler değerlendirmeye alınmadı. PTEN kaybı sadece bir TYH NIFTP olgusunda mevcuttu.

Erkek ve kadın cinsiyeti ile CK19 pozitif/negatifliği ($p=0.172$), AMA pozitif/negatifliği ($p=0.237$) ve GRIM-19 pozitif/negatifliği ($p=0.276$), tümör nodülü içi onkositik hücre varlığı ile CK19 pozitif/negatifliği ($p=0.106$), AMA pozitif/negatifliği ($p=0.189$) (Tablo 29), GRIM-19 pozitif/negatifliği ($p=0.642$) (Tablo 30) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi.

Tablo 29. CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğinin tümörlerin cinsiyetlerine göre dağılımı (n=43)

İmmünohistokimya		Kadın	Erkek	Total	p
CK19	Pozitif	7 (%21.2)	0 (%0)	7 (%16.3)	0.172
	Negatif	26 (%78.2)	10 (%100)	36 (%83.7)	
AMA	Pozitif	11 (%33.3)	1 (%10)	12 (%27.9)	0.237
	Negatif	22 (%66.7)	9 (%90)	31 (%72.1)	
GRIM-19	Pozitif	14 (%42.4)	2 (%20)	16 (%37.2)	0.276
	Negatif	19 (%57.6)	8 (%80)	27 (%62.8)	

Tablo 30. CK19, AMA ve GRIM-19 pozitif/negatifliğinin onkositik hücre varlığına göre dağılımı (n=43)

İmmünohistokimya		Onkositik Hücre Var	Onkositik Hücre Yok	Total	p
CK19	Pozitif	3(%37.5)	4 (%11.4)	7 (%16.3)	0.106
	Negatif	5 (%62.5)	31 (%88.6)	36 (%83.7)	
AMA	Pozitif	4 (%50)	8 (%22.9)	12 (%27.9)	0.189
	Negatif	4 (%50)	27 (%77.1)	31 (%72.1)	
GRIM-19	Pozitif	3 (%37.5)	13 (%37.1)	16 (%37.2)	0.642
	Negatif	5 (%62.5)	22 (%62.9)	27 (%62.8)	

5. TARTIŞMA

Tiroid kanseri, endokrin sistemin en yaygın görülen malignitesi olup, önümüzdeki on yıllarda insidansının giderek artması beklenmektedir.^{1,178-183} Öteki organ sistemlerinde olduğu gibi, tiroid bezinin de mikroskopik morfolojik görünümüleri birbirinden oldukça farklı, çok sayıda tümörü tanımlanmıştır.¹

Bu morfolojik görünümlerden biri olan tiroid bezindeki berrak hücreli değişiklikler, folikül epitel kökenli tiroid karsinomları (onkositik olanlar da dahil) ve medüller tiroid karsinomlarında tariflenmiştir.^{45,80,82,84} Berrak hücrelerden oluşan follikül epitel kökenli tiroid tümörlerinin ultrastrüktürel incelemeleri sonucunda bu görünümün mitokondrilerin dilatasyonuna bağlı geliştiğini düşündürecek bulgular izlenmiştir.^{36,45} Bu değişikliğin AMA ile de tespit edilebileceği belirtilmiştir.⁴⁶

Çalışmamızın konusunu oluşturan TYH/vakuole sitoplazmalı tümörler, vakuolize sitoplazmalarının sebep olduğu berraklıktan ötürü, kimi yazarca, ‘tiroid bezinin berrak hücreli lezyonları’ konu başlığı altında incelenmiştir.⁴⁵ Ancak, gerçekleştirilen araştırmalar sonucunda elde edilen veriler, bu lezyonların gelişim mekanizmalarının, berrak hücreli lezyonlardan farklılık gösterdiğine işaret etmektedir. Tiroid bezinde TYH görünümünün oluşumunda, intrasitoplazmik vakuoller içerisinde, glikojen, tiroglobülin, kolloid, lipid veya müsin gibi çeşitli maddelerin birikimi sorumlu tutulmuştur.^{1,33,44} Araştırmacılar bazıları ise bu durumun bir çeşit metaplastik transformasyon olduğunu öne sürmüştür.⁸² Ultrastrüktürel yöntemlerle gerçekleştirilen bir çalışmada, bu sitoplazmik vakuollerin mikrovilluslar ile döşeli boşluklar şeklinde gözüksükleri saptanmıştır.⁵ Bu görünüm, embriyolojik follikül oluşum basamaklarını taklit ettiğinden,¹⁸⁴ tiroid bezinde TYH görünümünün, follikülogenezis basamaklarındaki duraksamaya bağlı geliştiği de savunulmuştur.⁵ Kimi araştırmacı ise, bu morfolojinin önceden var olan iyi diferansiye tiroid karsinomunun dediferansiasyonu sonucu oluştuğunu iddia etmiştir.¹⁸⁵ Farklı çalışmalarla da teyit edildiği üzere, tiroid bezindeki TYH/vakuolize sitoplazmalı görünüm, berrak hücreli görünüm ile farklı oluşum mekanizmalarına sahiptir. Dolayısıyla, TYH tiroid tümörleri berrak hücreli tümörler grubunda sınıflandırılmamalıdır.

Literatürde, TYH tiroid tümörleri, TYH FA, TYH NIFTP, TYH PTK ve TYH FTK tanıları ile bildirilmiştir.^{4,5,8,10,11,13,47,48,53,96,98,186} Çalışmalarda, TYH morfolojisindeki tümöral hücrelerin PTK nükleer özelliklerine sahip olmadığı ve non-invaziv olduğu durumlarda TYH

FA tanısı verilmiştir.^{4,6,8,10,12,47,48,53,54,94,96,98,186} Tanı alan tümöral nodüller, genelde, çevre tiroidden kolaylıkla ayırt edilebilen yapısal ve morfolojik farklılık göstermektedir. Bu özellikleri nedeniyle, bu lezyonların, poliklonal nodülden ziyade, benign monoklonal nodül (folliküler adenom) oldukları düşünülebilir.¹⁸⁷ Ancak bu ayrımın histolojik düzeyde yapılması imkansız olup rutin pratikte gerekli de değildir.¹⁸⁷ NIFTP tanı şartlarını yerine getiren tümörlerde TYH görünüm izlendiğinde ise TYH-NIFTP tanısı verilmiştir.¹⁰ TYH morfolojisindeki tümöral hücrelerin PTK nükleer özelliklerine sahip olmadığı ancak invaziv özellikler gösterdikleri durumda ise TYH FTK tanı kategorisi kullanılmıştır.^{1,9,11,13} Her ne kadar, kimi yazarca, bu tanım için karsinomu meydana getiren hücrelerin >%75'inden fazlasında TYH morfolojinin görülmesi gerektiği belirtilmiş olsa da³⁶ literatürde daha az oranda (%30-%50) TYH komponent içeren TYH FTK olguları da bildirilmiştir.¹³ Son olarak, DSÖ Endokrin Tümörler Sınıflandırmasında yer almamasına karşın, literatürde, TYH morfolojide alanlar içeren ve PTK için anlamlı nükleer özelliklere sahip, oldukça sınırlı sayıda TYH PTK olgusu tanımlanmıştır.^{5,51}

İntrasitoplazmik vakuollerin, nükleusu hücre membranına sıkıştırması sonucu ortaya çıkan TYH görünüm, tiroid bezinin, benign ve malign, primer ve sekonder çeşitli neoplazileri yanı sıra^{1,5,7-10,12,13,36,45,47-49,54,74,77,78,80-82,84,94-96,98,185,186,188-191} Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı ve RAI tedavisi sonrası gibi neoplastik olmayan durumlarda da karşılaşılabilen bir bulgudur.^{33,36,146}

Bu lezyonlarla karşılaşan bir patoloğun, ayırıcı tanısında, oldukça geniş yelpazede dağılan, tümöral ve tümör dışı lezyonu aklına getirmesi gereklidir. Sadece taşlı yüzük hücreli ve/veya vakuole sitoplazmalı görünüm değil, berrak/şeffaf hücreli görünümün izlendiği durumlar da muhakkak ayırıcı tanıda yer almalıdır. Rutin H&E boyalı kesitlerin dikkatli şekilde incelenmesi yanı sıra gerekli ek tetkikler yardımıyla doğru tanıya gidilebilir.

Öncelikle, tiroid bezinde karşılaştığımız TYH görünümün, rezorpsiyon vakuelleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Rezorpsiyon vakuelleri, biyolojik olarak aktif olan follikül epitel hücrelerinin apikal uçlarına yakın yerleşimli, kolloid içi berrak boşluklardır.³²

Non-neoplastik bir diğer ayırıcı tanı ise dishormonogenetik guatrdir.³⁶ Kalıtsal sebeplerle tiroid hormonlarının yetersiz üretimine bağlı meydana gelen bu durum, çoğunlukla doğum sonrası gerçekleştirilen taramalar ve/veya hipotiroidi bulguları nedeniyle erken dönemde tespit edilir. Ancak, özellikle hafif şiddette olduğunda, yaşamın sonraki dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Literatürde, ender olarak, dishormonogenetik guatr zemininde, follikül epitel

hücrelerinde sitoplazmik berraklaşmanın ve TYH görünümünün izlenebildiği belirtilmiştir.^{5,192} Olgularımızın 16'sının (%45.7) çevre tiroid parankiminde endokrin atipi, 3'ünde atrofi bulguları (%8.7) mevcuttu. Hastaların medikal geçmişleri incelendiğinde, endokrin atipiyeye neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü, RAİ tedavisi, baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü/öyküleri mevcut değildi. Ek olarak, hastalarımızın hiçbirinde hipotiroidi gözlenmemiş olup, tamamı preoperatif dönemde ötiroid idi. Olgularımızın neredeyse yarısında, çevre tiroid parankiminde endokrin atipinin var oluşu, bu lezyonların erişkin yaşa kadar ulaşan hafif seyirli dishormonogenetik guatr zemininde gelişmiş olma ihtimallerini akla getirmektedir. Ancak, yine olgularımızda yaygın şekilde gözlenen TYH değişim, dejenerasyon bulguları ve KLT varlığı, dishormonogenetik guatr durumunda karşılaşılmaması pek beklenmeyen bulgulardır.^{33,36,192} Ne var ki, dishormonogenetik guatra neden olan gen mutasyonları açısından araştırılma yapılmaksızın bu olasılığın tamamen dışlanması mümkün değildir.

Literatürde, Graves hastalığı (diffüz hiperplazi) ve multinodüler guatr zemininde, tiroid bezinde fokal olarak TYH görünüm/sitoplazmik vakuolizasyon ve/veya berraklaşmanın görülebileceği bildirilmiştir.³⁶ Klinik olarak multinodüler guatr ile karakterize olan folliküler nodüler hastalık (FNH), kalıtsal ve edinsel çok sayıda etiyolojik sebebe bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bunlar içerisinde, tiroid follikül epitel hücrelerinde aktive edici TSH reseptör veya G protein mutasyonu aracılığıyla otonom hale gelen nodüller, T3/T4 sentezini etkileyen lahana, karnabahar gibi guatrojen besinler, tiroglobülin yıkımını bozan iyot içeren ilaçlar gibi çok sayıda etiyolojik sebep mevcuttur.¹⁹³ Olgularımızın hiçbirinde çevre tiroid parankiminde diffüz hiperplazi saptanmamış olmasına karşın neredeyse tamamında (34'ünde, %97.1) folliküler nodüler hastalık mevcuttu. Ek olarak, olguların 29'unda (%82.8) eşlik eden başka taşlı yüzük hücreli nodüller mevcuttu. Yöremiz (Doğu Karadeniz Bölgesi), bu açıdan bir endemik guatr bölgesidir.^{14,194} Ancak bu durumun, TYH görünümünün oluşumuna sebep olan mekanizmalarla potansiyel ilişkisini ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adenolipom (lipoadenom), neoplastik hücrelerin arasında dağılan, berrak sitoplazmalı matür adipositler nedeniyle ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer lezyondur.¹ Olgularımızın 3'ünde (%8.6) parankim içerisinde fokal alanlarda adipöz metaplazi izlenmiştir. Ancak, tek başına bu bulgu, tümör hücreleri arasında oldukça yaygın halde dağılmış (makroskopik incelemede, kesit yüzü lipomu andıracak derecede sarı renkli ve yağlı görünümde olmalı) matür adipositlerle karakterize adenolipom tanısı ile uyumlu değildir.

Adenolipomdan farklı olarak, lipid birikiminin intrasitoplazmik yerleşimiyle karakterize lipitten zengin hücrelerden oluşan folliküler adenomlar tanımlanmıştır.^{41,43,44} Mikroskopik incelemelerinde, lipid birikime bağlı olarak sabun köpüğü benzeri küçük sitoplazmik vezikül yapıları yanı sıra fokal olarak TYH görünümüne de sebep olabilen makroveziküller izlenebilir. Çalışmamızdaki, özellikle TYH FA olguları, tariflenen morfolojik özelliklere benzer alanlar içeriyor olsalar da adipofilin immünohistokimyasal belirteciyle negatif olmaları, içeriklerinin lipid olmadığını ve dolayısıyla bu tümörlerin lipitten zengin hücrelerden oluşan folliküler adenom tanısı ile uyumlu olmadıklarını akla getirmektedir.

Ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer benign neoplastik lezyon berrak hücreli folliküler adenomdur.¹ Bu lezyonların intrasitoplazmik lipid, glikojen ve/veya tiroglobülin birikimleri sebebiyle meydana geldikleri görüşü¹ yanı sıra, sitoplazmik mitokondrilerin masif dilatasyonu sebebiyle oluştukları görüşü de savunulmaktadır.^{45,46} Çalışmamızdaki lezyonlardan, sitoplazmalarının büyük oranda tamamen berrak veya ince granüler karakterde oluşları ve santral konumlu oval/yuvarlak şeklini koruyan küçük nükleusları (membran altında yerleşik hilal şeklini almış taşlı yüzük hücre nükleusu aksine) ile ayrılır. Berrak hücreli folliküler adenomun TYH PTK'dan ayrımı ise PTK'nın tanımı gereği bulunması şart olan karakteristik nükleer özelliklerin bu tümörde olmadığına dikkat edilerek gerçekleştirilebilir.

Tanı güçlüğüne neden olabilecek malign lezyonlar arasında, berrak hücreli varyant PTK ve berrak hücreli varyant FTK yer alır.¹ Papiller tiroid karsinomu, tüm tiroid malignitelerinin %80'ini oluşturan en sık tiroid kanseridir.¹⁹⁵ Buna karşın berrak hücreli varyant PTK oldukça nadir karşılaşılan bir tümör olup, mikroskopik incelemesinde sıklıkla eşlik eden onkositik hücreler izlenir. PTK nükleus özellikleri belirgindir. Papiller, solid veya folliküler mimari yapılanma gösterebilirler.¹ Berrak hücreli varyant FTK ise tanımı gereği tümöral hücrelerin yarısından fazlasının berrak morfolojide olması beklenen, papiller nükleer özellikler göstermeyen ve invaziv büyüme özelliği gösteren bir tümördür.^{1,81,188} Bu iki lezyon da tıpkı berrak hücreli FA'da olduğu gibi, tümöral hücrelerin geniş ve berrak sitoplazmalı oluşu ve TYH görünüm/sitoplazmik vakuolizasyon içermemeleriyle, çalışmamızdaki TYH PTK ve TYH FTK'lardan ayrılırlar.

Ayrıcı tanıda mutlaka yer alması gereken bir diğer malignite berrak hücreli varyant MTK'dır.^{1,84} C hücre kökenli bu lezyon, MTK'nın, sitoplazmaları berrak tümöral hücrelerden meydana gelişle karakterizedir. Bu tümör, özellikle folliküler formasyon oluşturduğu

durumda ayırıcı tanıda zorluğa sebep olabilir. Olguların %90'dan fazlasında stromada amiloid birikiminin izlenmesi⁴⁶ ve immünohistokimyasal kalsitonin, mCEA, INSM1, sinaptofizin, kromogranin pozitifliği, tiroglobülin ve PAX8 (monoklonal) negatifliği, ayırıcı tanıda kolaylık sağlar.^{1,2}

Tiroid bezine yakın komşuluk gösteren paratiroid bezi ve timus ilişkili lezyonlar da ayırıcı tanıda bulunmaktadır. Özellikle intratiroidal yerleşimli, merkezinde kolloid benzeri materyal bulunduran, folliküler yapılardan oluşan paratiroid lezyonlarını tiroid bezine ait TYH lezyonlardan ayırmak güç olabilir.^{1,36} Bu durumda, paratiroid lezyonlarının PTH ve GATA-3 ile pozitif, TTF-1 ve tiroglobülin ile negatif olduğunu bilmek yardımcı olacaktır.¹⁹⁶ Ek olarak, klinikteki normal kalsiyum seviyeleri varlığı paratiroid karsinom ve adenom şüphesini azaltacaktır. Ayrıca, timus lezyonlarının TdT pozitifliği, tiroglobülin negatifliğini bilmek yardımcıdır.³³

Berrak hücreli değişiklikler gösteren tiroid paragangliomaları da ayırıcı tanıda zorluk oluşturabilir. Paragangliomaya özgü Zellballen büyüme paterni, sinaptofizin, kromogranin ve tirozin hidroksilaz pozitifliği, S100 proteiniyle pozitif sustanteküler hücre ağının gösterilmesi yanı sıra TTF-1, tiroglobülin ve keratin negativitesi paraganglioma lehine değerlendirilir.^{33,35,36}

Her ne kadar bu tanı güncel DSÖ Endokrin Tümörler Sınıflandırmasında¹ yer almıyor olsa da, Farhat ve ark. tarafından TYH komponenti bulunan (tümörün %10-30'u) bir tiroid sekretuar karsinom olgusu tanımlanmıştır.¹⁰ Bu yüzden sekretuar karsinomun da TYH tiroid lezyonları ayırıcı tanısında yer alması gerekir.¹⁰ Bu olgu, TTF-1 ve tiroglobülin ile negatifken mammaglobin ile kuvvetli pozitiflik göstermiştir. Ayrıca, olguda, moleküler olarak *ETV6-NTRK3* yeniden düzenlenmesi saptanmıştır.¹⁰ Bu lezyonun tedavisinde RAI etkisiz olduğundan PTK'dan ayrımı önemlidir.¹⁰

Kanlanması bol bir endokrin organ olan tiroid bezi parankiminde, davetsiz/istenmeyen misafirler olarak karşımıza çıkabilecek sekonder maligniteler ayırıcı tanıda aklımızda bulundurmamız gereken en önemli lezyonlardır. Tiroid bezine en sık metastaz yapan organ böbrek olup bunu sırasıyla akciğer, meme ve kolon izler.¹ Daha nadir olarak, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomları, prostat, uterus, mide, pankreas kökenli tümörler, az diferansiye adenokarsinomlar ve malign melanom tiroid bezine metastaz yapabilir.¹ Daha da ötesi, bu organlardan köken alan taşlı yüzük hücreli morfolojiye sahip maligniteler tiroid bezine metastaz yaparak tiroidin primer TYH lezyonlarıyla karışabilir.^{89-91,191} Metastazın ekarte edilebilmesi

için immünohistokimyasal belirteçlerin yardımına başvurmak şarttır. Tiroid follikül epitel hücre kökenini gösteren TTF-1, tiroglobulin ve PAX8'in negatif olması durumunda, anamnez, klinik ve radyolojik bulguların eşliğinde, olası kökene yönelik ek biyobelirteçlerin kullanımı faydalı olacaktır. Ancak TTF-1 ve PAX8'in tiroid dışı diğer organ tümörlerinde de pozitiflik gösterebileceği akılda tutulmalıdır.^{1,33,36}

Literatür verileri irdelendiğinde, tıpkı diğer tiroid tümörlerinde olduğu¹ gibi, TYH'li tiroid tümörlerinin, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla izlendiği görülmüştür.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Çalışmamızdaki veriler de literatürle uyumlu olup, tüm hastaların 26'sı (%74.3) kadın, 9'u (%25.7) erkekti. Araştırmamızdaki tanı grupları ve biyolojik davranış kategorileri ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tiroid kanserlerinde yaş en önemli prognostik parametrelerden biri olup hastanın tanı anındaki yaşı, tiroid tümörlerinin klinik evrelemesinde kullanılmaktadır.^{1,163} Çalışmamızda, malign kategorideki olguların tanı anındaki yaş ortalaması benign kategorideki olgulardan istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu, beklenmedik/sürpriz bir bulgu değildir. Çünkü, yaşla birlikte artan mutasyon yükü ve DNA tamir mekanizmalarındaki bozulmalar sebebiyle, kanserlerin, yaşlı insanlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir.^{197,198}

Tiroid bezi kanserlerinde tümör boyutu arttıkça prognozun kötüleştiği ve evrenin ilerlediği bilinmektedir.^{1,163,199} Olgularımızın tümör çapları 0.4-9 cm arasında değişmekte olup (ortalaması 1.76 cm), tümör biyolojik davranış kategorileri ile tümör boyutları arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürdeki TYH tiroid tümörleri, tümör içerisinde TYH alanın kapladığı yer bakımından irdelendiklerinde, bu oranın bazı olgularda %10'nun altında, bazılarındaysa %100'e yakın olduğu görülmüştür.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Ek olarak, bazı yazarlar, TYH değişimin folliküler adenomlarda, folliküler karsinomlardan daha sık görüldüğünü belirtmiştir.⁴⁹ Olgularımızın TYH komponent oranları %30-%100 arasında değişmekteydi (ortalamaları %77.21). Malign kategorideki tümörlerin içerdikleri TYH komponent ortalamaları, düşük malignite potansiyelli kategoriden daha yüksek olup bu farklılık istatistiki olarak anlamlıydı. Ayrıca, olgularımızda karşılaştığımız en düşük TYH komponent oranı %30'du. Bu oranın, bir tiroid neoplazisini 'taşlı yüzük hücreli' olarak adlandırmak için uygun bir sınır değeri olduğunu düşünmekteyiz.

Önceleri, berrak hücreli tiroid neoplazilerinin tamamının karsinom olduğu düşünülerek ‘*berrak hücreli karsinom*’ olarak adlandırılmışlardır.^{45,82} Sonraki dönemlerde, bunun gerçeği yansıtmadığı görülmüştür.⁴⁵ Berrak hücreli değişim gösteren tiroid tümörlerinin klinik seyirlerinin, bu morfolojinin varlığı, şiddeti ya da bu değişikliğe sebep olan mekanizmalardan bağımsız şekilde, tümörün temel doğası ve sahip olduğu biyolojik özellikler ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.³³ Bu yüzden, günümüzde, spesifik ve ayrı bir antite olarak ‘*berrak hücreli karsinom*’ ifadesinin kullanılması önerilmemektedir.³³ Yine, tiroid bezinde TYH görünümünün, tek başına malignite ile ilişkili bir morfolojik bulgu olmadığı ve bilinen bir klinik öneme sahip olmadığı görüşü savunulmuştur.³⁶ Bu görüşü destekleyecek şekilde, TYH FTK’ların prognozlarının konvansiyonel FTK’lardan daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹³ TYH varlığı, vücudun diğer bölgelerinde yerleşik diğer çoğu tümörde ‘yüksek malignite’li ve kötü prognozlu lezyona işaret ediyor olsa da^{15-17,20,26,28} çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde biyolojik ve/veya radyolojik nüks ile uzak metastaz lehine bulgu saptanmamış olması ve hastalığa bağlı ölümün gerçekleşmemiş olması, tiroid patolojisinde TYH görünümünün ‘bir istisna’ olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Literatürde, TYH tiroid tümörlerinin çoğunun stromasında dejeneratif değişikliklerin (punktat kalsifikasyon, fibrozis, hemoraji, kistik değişiklikler, hyalinizasyon vb.) mevcut olduğu belirtilmiştir.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Çalışmamızdaki TYH tümörlerin tamamında, literatürle uyumlu şekilde dejeneratif değişikliklere ait bulgular mevcuttu. Bu lezyonların geneli, merkezinde ödem, hyalinizasyon ve hücreliliğin düşük olduğu, follikül epitel hücrelerinin ise periferde toplandığı nodüller şeklindedir. Bu görünüm, nodülün periferinde kanlanmanın daha iyi oluşu ile açıklanabilir.

Benign veya malign karakterlerinden bağımsız şekilde, literatürdeki TYH tümörlerden bazılarında parsiyel veya total enkapsülasyon izlenirken kimisinin anenkapsüle olduğu, kapsüllerinin ise yine kimi olguda ince kimi olguda kalın olduğu belirtilmiştir.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Çalışmamızda kapsülsüz olgu yoktu. Kapsül kalınlıkları ise değişkenlik göstermekteydi.

Literatürdeki TYH tiroid neoplazi olgularında, içlerinde mikrofolliküler, makrofolliküler, normofolliküler, solid, adasal, trabeküler, tabakasal, alveoler gibi büyüme paternlerinin de yer aldığı çok çeşitli yapısal mimari tariflenmiştir.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Çalışmamızdaki olguların büyük çoğunluğunda (%75.9) mikrofolliküler büyüme paterni

baskındı. Bir kısmında ise tümör içerisinde fokal solid alanlar izlendi (kapladığı alan %30'un altında).

Çalışmamızdaki tümörlerden 5'i (%11.6) TYH FA tanısı almıştı. Nükleer özellikleri PTK'yı andırmayan (total nükleer skoru 0 veya 1) ve invaziv büyüme özelliği göstermeyen tümörler bu tanı grubuna dahil edilmişti. Tümörlerden yalnızca 1'i erkek hastada gözlenmiş olup kalanı kadın hastalarda görülmüştü. Pubmed veritabanı aracılığıyla erişilebilen literatürde sınırlı sayıda TYH FA olgusu tanımlanmıştır.^{4,6,8,12,47,48,53,54,94,96,98,186} Farhat ve ark. tarafından gerçekleştirilen araştırmada yer alan dört TYH FA olgusundan birinde, multipleks PCR analizinde, *PTEN* delesyonu (c.90delA, alel frekansı %82) saptamıştır.¹⁰ Çalışmamızdaki TYH FA olgularının hiçbirinde *PTEN* kaybına işaret edebilecek immünohistokimyasal bulguya rastlanmadı. Yine literatürde, taşlı yüzük hücreli adenomların öteki adenomlar gibi benign seyir izledikleri belirtilmiştir.⁴⁷ Çalışmamızdaki bulgularımız da bu literatür verisiyle uyumludur. Olguların tamamında sadece cerrahi tedavi uygulanmış olup, ortalaması 85 ay olan klinik takiplerinde radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks ya da metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

Tiroid bezi tümör sınıflamasında son dönemlerde meydana gelen en önemli değişikliklerden birisi de NIFTP terminolojisinin kullanılmaya başlanmasıdır.^{1,3} Hararetli tartışmaların odağı haline gelmiş olan bu yeni terminolojik tanımlama, invaziv büyüme özelliği göstermeyen, folliküler paternli ve PTK nükleus özelliklerine sahip follikül epitel hücrelerinden oluşan neoplazileri isimlendirmek için kullanılmaktadır.^{1,3} NIFTP olarak isimlendirilmiş bu tümöre sahip hastaların daha az agresif tekniklerle tedavi edilmeleri önerilmiştir.^{1,3,60,148,200}

NIFTP terimi, orijinalinde, 1 cm'den büyük ve onkositik hücre içermeyen lezyonlar için türetilmiş olmakla birlikte benzer biyolojik davranış gösteren, daha ufak boyutlu ve onkositik hücrelerden oluşan eşdeğerleri için de kullanımı çeşitli araştırmalarla desteklenmiştir.^{64,200} Örneğin, en büyük boyutu 1 cm'den daha küçük olanlarına, NIFTP'nin diğer tanı kriterlerine uyum sağladıklarında, mikro-NIFTP ismi verilmiş ve bu tümörlerin de NIFTP gibi iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.²⁰⁰ Aynı şekilde, onkolojik morfoloji gösteren tümörler ve multifokal tümörlerin de NIFTP tanımlaması içerisine girebileceği öngörülmüştür.^{67,68} Ancak bu varyantların gerçek biyolojik doğasının anlaşılması için uzun dönemli takip verilerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.⁶⁴

Literatürdeki ilk TYH NIFTP olgusu Farhat ve arkadaşlarınca tanımlanmıştır.¹⁰ Çalışmalarında yer alan iki TYH NIFTP olgusundan birinde, nodülü oluşturan hücrelerin %10-

30 arası, diğesinde ise %10'undan azının TYH morfolojide olduğı bildirilmiştir. Biz de halihazırdaki bu literatür verilerine dayanarak, NIFTP tanı şartlarını yerine getiren TYH tümörlerimizi, TYH mikro-NIFTP ve TYH NIFTP şeklinde isimlendirmeyi uygun gördük. Çalışmamızda çoğunluğu oluşturan bu tanı grubu, toplamda 32 tümör (%74.4) içermektedir. Bunlardan, tümör boyutu 1 cm ve altında olan 15'i (%34.9) TYH mikro-NIFTP, 1 cm üstünde olan 17'si (%39.5) TYH NIFTP tanıları almıştır. Bu tanıları alan tümörlerimizin tamamı, NIFTP orijinal ve revize tanı kriterlerine^{3,61} uygun olacak şekilde, enkapsüle, noninvaziv, folliküler büyüme paterni gösteren, PTK nükleer özelliklerine (nükleer skor 2 ya da 3) sahip olan ve TYH içeren olgulardan oluşmaktaydı. NIFTP tanısı için tek bir olgun papiller yapının dahi mevcut olmaması gerekmektedir.³ Çalışmadaki NIFTP olgularımızın hiçbirinde, tümör içerisinde olgun papilla varlığı veya psammom cismi izlenmedi. Olguların 8'inde, tümör nodülü içerisinde kapladığı alan %30'u aşmayan, solid büyüme paterni mevcuttu.

İmmünohistokimyasal boyaların NIFTP'de kullanımlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, galektin-3 ve HBME-1 antijenlerinden her ikisinin de hem FVPTK hem de NIFTP'de eksprese olabileceği saptanmış ve bu iki tanıyı birbirinden ayırmada faydasız olduğu sonucuna ulaşılmıştır.⁷⁰ Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde galektin-3 veya HBME-1 ile pozitiflik saptanmadı. Literatürde, immünohistokimyasal CD56 ekspresyonunun, NIFTP olgularında, klasik varyant PTK'lar ve infiltratif özellikler gösteren FVPTK'lara göre daha fazla korunmuş olduğu saptanmıştır.⁷¹ Olgularımızın tamamında CD56 ekspresyonu korunmuş olup yaygın kayıp izlenmemiştir.

NIFTP'lerin, sıklıkla KVPTK'larda görülen *BRAF* V600E mutasyonu aksine, diğer folliküler arşitektüre sahip tiroid neoplazilerinde olduğu gibi *RAS*-benzeri moleküler imzaya sahip olduğu tespit edilmiştir.^{59,201} NIFTP olgularının %30-%54'ünde *RAS* mutasyonları saptanmış olup içlerinde en sık karşılaşılanı *NRAS* mutasyonudur.⁶⁴ Saliba ve ark. tarafından gerçekleştirilen ve tiroid tümörlerinde *NRAS* Q61R immünohistokimyasal belirtecini kullanımı irdeleyen bir çalışmada, boyayı uyguladıkları NIFTP olgularının %41.8'inde pozitiflik saptanmıştır.²⁰² Ancak çalışmamızdaki NIFTP olgularından hiçbirinde, *NRAS* mutasyonunun varlığını destekleyecek bir immünohistokimyasal bulguya (*NRAS* pozitifliğine) rastlanılmamıştır. Yine de, immünohistokimyasal yöntemlerin, tüm mutant olguları (moleküler olarak kanıtlanmış) %100 isabetli şekilde yakalayamayacağı bilinmektedir.²⁰² Ek olarak, literatürdeki TYH NIFTP olgularından birinde, önemi tam bilinmeyen, düşük frekanslı *FGFR3*

mutasyonu (%6 alel sıklığı) tespit edilmiştir.¹⁰ Çalışmamızdaki TYH NIFTP olgularımızdan birinde PTEN ile immünohistokimyasal olarak komplet kayıp saptandı. Bu olguda mikroskopik incelemesinde, ince kapsül ile çevrili, %95 oranında TYH alan içeren, mikrofolliküler büyüme paterni gösteren, total nükleer skoru 3 olan, invaziv özellik göstermeyen tümör mevcuttu. Ek olarak, NIFTP ile aynı lobda yerleşik ve tesadüfen saptanan, büyüğü 1cm, küçüğü 0.3 cm boyutlu, 3 adet metastatik karsinom odağı saptandı. İmmünohistokimyasal bulgularla, olguda ön planda, pankreatobiliyer sistem kökenli karsinom metastazı düşünüldü. Ayrıca hastanın, başta beyin olmak üzere öteki sistemlerinde de bu metastaz ile uyumlu bulgular saptandı. Hasta tanı tarihinden 1 ay sonra ex oldu.

NIFTP olgularında gerçekleştirilen uzun dönemli prospektif çalışmalarda oldukça düşük malignite potansiyelli oldukları doğrulanmıştır.¹ Çalışmamızda, TYH mikro-NIFTP ve TYH NIFTP olgularının, 24–113 ay arasında değişen (ortalama: 65.19 ay) klinik takiplerinde, radyolojik ve/veya biyokimyasal nüks, ya da metastaz lehine bulgu izlenmemiştir. 13 mikro-NIFTP hastasından 8'i (%61.5) ve 17 TYH NIFTP hastasından 11'i (%64.7) RAI tedavisi almıştır. Bu hastaların 6 tanesinde tiroid bezi içerisinde başka papiller karsinom odağı mevcuttur. Geriye kalanların 11'i NIFTP tanı kriterleri ortaya koyulmadan önce non-invaziv enkapsüle folliküler varyant PTK tanısı aldığından RAI tedavisi görmüştür. Pankreatobiliyer sisteme ait metastazlara ikincil ölen hasta haricinde olguların tamamı sağ ve hastalıksızdır. Literatürde, 4 cm üstünde çapa sahip olan tümörlerin de NIFTP tanı şartlarına uygun olduklarında benzer klinik seyir gösterdikleri bildirilmiştir.⁶⁷ Kendi TYH NIFTP olgularımız arasında da 9 cm çaplı, sadece cerrahi tedavi görmüş, 59 yaşında bir erkek hasta mevcut olup, 24 aylık klinik takibi süresince nüks ya da metastaz lehine bulgu saptanmamıştır.

Ayrıca, TYH mikro-NIFTP ve TYH NIFTP olgularımızdan 1'inde eşlik eden kolon karsinomu ve gastrik lenfoma, 1'inde kronik sialoadenit, 1'inde paratiroid bezi hiperplazisi/adenomu, 1'inde uterus leiomyomu ve 1'inde tip 2 DM ile Parkinson hastalığı mevcut olup bu bulguların olası bir sendromik birlikteliği yansıtip yansıtmadığı hakkında detaylı klinik ve genetik araştırmalar gerçekleştirilmeksizin ileri yorumda bulunmak zordur.

Ek olarak, TYH NIFTP olgularımızdan yalnızca birinde, genellikle perinükleer, bazıları intrasitoplazmik ve vakuol içi yerleşimli, nükleustan küçük boyutlu, düzgün ve keskin sınırlı, homojen, H&E ile pembe renkte boyanan damlacıklar görüldü. Bu damlacıklar PAS, PAS-D, müsikarmen ve tiroglobülin de dahil olmak üzere diğer tüm belirteçlerle negatifti. Bu görünüm,

sıklıkla KVPTK veya ‘tall cell’ varyant PTK’da gözlenen intranükleer psödoinklüzyonu taklit edebilir. Bu damlacığın nükleus içi yerleşimli olmamasıyla ayırım yapılabilir.

Çalışmamızdaki tümörlerden 6’sı malign TYH tiroid tümörüydü. 5 farklı hastaya ait olan bu tümörlerden, 2’si TYH PMK, 2’si TYH PTK iken 1 hastada hem TYH FTK hem de TYH PTK gözlemlendi. İnvaziv büyüme özelliği gösteren (yalnızca kapsül invazyonu) ve PTK nükleer özelliklerine sahip olan (toplam nükleer skoru 2 ya da 3) olgulardan, 1 cm ve altında boyuta sahip olanlar TYH PMK, 1 cm üstünde boyuta sahip olanlar TYH PTK tanılarını alırken, PTK nükleer özelliklerine sahip olmayan (nükleer skor 0 ya da 1) olgu TYH FTK tanısı aldı.

TYH PTK ve TYH PMK olgu serimizdeki 5 hastadan 4’ünde, cerrahiye ek olarak RAI tedavisi uygulanmış, 1’ine ise uygulanmamıştı. Olguların 2’sinde ek başka malign tiroid neoplazisi mevcuttu. 1’inde ise hem THY PTK hem de THY FTK mevcuttu. Bu olguların 48-75 ay arasında değişen (ortalama: 63 ay) takiplerinde, radyolojik ve/veya biyokimyasal nükse ya da uzak metastaz lehine bulgu saptanmamış olup, hastaların hepsi sağdır.

Literatürde, oldukça kısıtlı sayıda TYH PTK olgusu mevcuttur.^{75,76} Tiroid İİAB’lerinde karşılaşılan zorluklar hakkındaki bir makalede PTK’larda TYH değişimin görülebileceği belirtilmiştir.⁷⁵ Literatürdeki olgulardan birinde, kapsül infiltrasyonu gösteren, TYH’li alanlar içeren tümör “oksifilik-enkapsüle papiller tiroid karsinomu”⁵ tanısı almıştır. Yine başka bir olguda, tümöral hücrelerde intrasitoplazmik müsin varlığı sebebiyle TYH görünümünün izlendiği, kimisinin nükleusunda psödoinklüzyonların var olduğu belirtilmiş olup olguya “müsinöz, taşlı yüzük hücreli folliküler varyant papiller karsinom” tanısı verilmiştir.⁵¹

Literatürde az sayıda TYH FTK olgusu bildirilmiştir.^{9,11,13} Hysek ve ark. tarafından iki TYH FTK olgusunda gerçekleştirilen çalışmada, bir olguda, *PTEN* tümör supresör gen mutasyonu tespit edilmiştir.¹³ Ancak, olgu, uygulanan immünohistokimyasal çalışmada PTEN ile uniform şekilde pozitifite göstermiştir. Mutasyonun intronik bölge yerleşimli olması nedeniyle hastada PTEN ekspresyonunun protein seviyesinde korunmuş olabileceği ve dolayısıyla bu durumun mutasyonun immünohistokimyasal olarak tespitini engellemiş olabileceği görüşü savunulmuştur.¹³ Yine aynı çalışmada, bu hastalardan birinde, *ALK* geninde tek nükleotid pleomorfizmi saptanmıştır.¹³ Konvansiyonel FTK’larla karşılaştırıldığında, TYH FTK olgusunun prognozunun daha iyi olduğu savunulmuştur.¹³ Çalışmamızdaki TYH FTK olgusunda *PTEN* veya *ALK* mutasyonu varlığına yönelik immünohistokimyasal bulgu saptanmamıştır. Olgumuzun 5 yılı aşan (62 ay) klinik takiplerinde nüks veya metastaza dair

bulgu saptanmamış olup serebrovasküler olaya ikincil ölen hasta haricinde olguların tamamı sağ ve hastalıksızdır.

Diğer organlarda olduğu gibi, tiroid folikül epitel hücreleri sitoplazmasında da granüler görünümde, sarıdan açık kahverengiye değişen tonlarda lipofuskin pigment birikimi izlenebilir.³⁵ Lipofuskinin tiroid bezindeki birikiminin klinik önemi bilinmemektedir.³⁵ Çoğu olguda tiroid disfonksiyonu görülmez.³⁵ Ayrıca tiroid bezinde, hemosiderin, melanin/nöromelanin ve minosiklin oksidasyon ürünleri de gördüğümüz diğer pigmentler arasındadır.³⁵ Olgularımızdaki bazı tümöral hücrelerin vakuolleri içerisinde, altın sarısı-kahverengi, tozsu pigment birikimi izlenmiştir. Bu pigment, uygulanan müsikarmen, PAS, PAS-D ve Prusya mavisini histokimyasal çalışmaları ile negatif sonuç vermiştir. Pigmentin, prusya mavisini ile negatif olması hemosiderin olmadığı, PAS ile negatif olması lipofuskin olmadığı fikrini destekler. Ancak, pigmentin gerçek natürünü belirlemek için ek çalışmalar yapılması gereklidir.

Literatürdeki TYH tiroid tümörlerinde gerçekleştirilen histokimyasal çalışmalarda, PAS, PAS-D ve müsikarmen ile birbirinden farklı boyanma özellikleri saptanmıştır.^{4-13,47,49,53,54,94,96,185,186,190} Çalışmamızdaki tümöral hücrelerin intrasitoplazmik vakuolleri genelde bir membranla çevrili olup, bazılarının içerisinde H&E ile eozinofilik boyanan sekret saptandı. Vakuol içerisindeki bu eozinofilik materyal, uyguladığımız PAS, PAS-D ve müsikarmen histokimyasal çalışmaları sonucunda pozitif. Ayrıca, hem bu sekret, hem de vakuol membranının çevresi tiroglobülin ile lineer şekilde pozitif boyanmaktaydı. Tiroglobülinin içeriğindeki nötral şekerler, asetil heksozamin ve siyalik asit gibi farklı karbonhidrat gruplarının yıkımı sonucunda müsinoz vasıfta boyanabileceği bilinmektedir.²⁰³ Hatta kimi yazar, bu türden müsini boyalarıyla pozitif sekret içeren taşlı yüzük hücreli folliküler adenomları ‘müsini üreten mikrofolliküler adenom’ olarak isimlendirmiştir.⁹⁸ Ek olarak hem PAS hem de PAS-D ile pozitif boyanma özelliği olan kolloidin bu özelliğini içeriğindeki tiroglobülin sayesinde kazandığı bilinmektedir.³² Tüm bu veriler eşliğinde, çalışmamızdaki TYH’lerin vakuolleri içerisinde biriken bu maddenin tiroglobülin olduğu hipotezini ileri sürebiliriz. Literatürdeki çoğu TYH tiroid tümörü çalışmasında, hücreler içerisindeki sekresyonun tiroglobülin ile pozitif olduğu belirtilmiş olmasına karşın, tiroglobülin ile pozitiflik izlenmeyen olguların varlığı da bildirilmiştir.⁵³ Bu durum, tiroglobülin molekülünün, meydana gelen şiddetli dejeneratif değişiklikler neticesinde boyanma özelliğini kaybetmesine bağlanmıştır.⁵³ Fizyolojik tiroid

hormon üretim ve salgı basamaklarından birinde, follikül lümenindeki tiroglobulin-hormon kompleksi, apikal mikroveziküllerde paketlenip, pinositoz yoluyla hücre içine alınır ve lizozomlarca T4 ile T3'e yıkılır.^{32,37} Ardından meydana gelen T4 ve T3, hücrenin bazolateral membranından kana verilir.^{32,36} Primer tiroid bezi tümörlerinde izlenen TYH'lerinin vakuolleri içerisindeki maddenin tiroglobülin olduğu hipotezimize dayanarak, bu görünümün, tiroid hormonlarının metabolizması sırasında gerçekleşen bir anormallik/bu yollardaki bir aksama ya da tiroglobülinin salgılanmasındaki yetersizlik sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir. Bu açıdan ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid bezinin neoplastik ve non-neoplastik lezyonlarında, çok sayıda farklı immünhistokimyasal belirtecin ekspresyon özellikleri irdelenmiştir.² Ancak TYH tiroid lezyonlarında gerçekleştirilen immünhistokimyasal çalışmalar az sayıdadır. Literatürde, TYH tiroid tümörlerinde en sık uygulanan biyobelirteç tiroglobülin dir. Tiroglobülin, insan vücudunda sadece tiroid follikül epitel hücrelerinde sentezlenen proteinlerden biri olup immünhistokimyasal olarak tirositlerin sitoplazmasında ve follikül lümenindeki kolloid ile pozitif reaksiyon verdiği bilinmektedir.^{2,36} TTF-1, tiroid bezinin embriyolojik gelişimi için gerekli olup, erişkin yaşamda da tiroid bezinde ekspresyonu korunur.³⁵ PAX8, tiroid bezinin gelişimi ve folliküler diferansiasyonu için gerekli olup, tiroid follikül epitel hücrelerinde pozitif boyanır.³⁶ Olgularımızın tümü, tiroid follikül epitel belirleyicisi olan bu üç immünhistokimyasal boyayla da pozitif ti. Bu bulgu, tümörlerin hücre kökeninin tiroid follikül epitel hücreleri olduğunu kanıtlamakta ve metastaz olasılığını dışlamaktaydı.

Bazı immünhistokimyasal belirteçler benign tiroid lezyonlarını malign olanlardan ayırmada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mezotel hücrelerine karşı geliştirilmiş bir antikor olan HBME-1, PTK'nın taklitçilerinden ayırımında en faydalı biyobelirteçlerden birisidir.^{2,33,107} Benzer şekilde, β -galaktozid ailesinin bir üyesi olan galektin-3 de PTK'yı benign taklitçilerinden ayırmada yararlıdır.^{2,33,107} Ancak tümör dışı tiroid patolojilerinde de pozitif olabilir.³⁶ Nöronal hücre adhezyon molekülü olan CD56'nın ekspresyon kaybı PTK'yı follikül epitel kökenli diğer lezyonlardan ayırmada faydalıdır.^{71,111-113,175,204} PTK'nın öteki benign tiroid patolojilerinden ayırımında yararlı olan bir diğer belirteç ise düşük molekül ağırlıklı sitokeratin olan CK19'dur.³⁵ Ancak CK19'un, KLT gibi non-neoplastik tiroid patolojilerinde ve normal tiroid dokusu ile hiperplastik nodüllerde pozitiflik gösterebildiği bilinmektedir.^{2,33,35} Genel olarak malign biyolojik davranışla ilişkili olan ve tiroid follikül epitel kökenli benign

proliferasyonları malign olanlardan ayırt etmede kullanılan bu immünohistokimyasal belirteçlerden HBME-1 ve galektin-3 olgularımızın tümünde negatifti. Yine, olgularımızın hiçbirinde CD56 ile komplet boyanma kaybı saptanmadı. Ek olarak, tümörlerimizin 7'sinde CK19 ile pozitiflik saptanmasına karşın, tanı grupları ve biyolojik davranış grupları ile CK19 ekspresyonu arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Dolayısıyla, bu immünohistokimyasal belirteçler, tiroid bezinin primer TYH tümörlerini öteki follikül epitel kökenli tiroid neoplazilerinden ve de birbirlerinden ayırmada yardımcı değildir.

Hücre siklusunun düzgün şekilde ilerlemesinde görevli olan siklin-D1'in, tiroid tümörlerinde ekspresyonun artmış olduğu gözlenmiştir.¹¹³⁻¹¹⁵ Yine tiroid bezi neoplazilerindeki varlığının nodal metastazla korelasyon gösterdiği ve prognostik öneme sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{116,119,120,176} Ayrıca, siklin-D1 ekspresyonunun onkogenetik süreçte rol oynadığı bilinmektedir.^{114,115,117} Olgularımızın tümünde, siklin-D1 ile değişen oranlarda (%1-%90) pozitiflik izlendi. Çevre tiroid follikül epitel hücreleri ve nodül içinde sıkışmış normal tiroid follikül epitel hücrelerinde ise siklin-D1 ile pozitiflik gözlenmedi. Dolayısıyla, TYH primer tiroid neoplazilerinde, çevre tiroid dokusuyla karşılaştırıldığında, ekspresyonu belirgin derecede artmış olan siklin-D1, TYH değişimin neoplastik bir süreç olduğu görüşünü destekleyebilir. Ancak, tanı grupları ve biyolojik davranış grupları ile siklin-D1 ekspresyonu arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

ALK ilk kez anaplastik büyük hücreli lenfoma olgularında keşfedilmiş bir tirozin kinaz genidir. Tiroid bezinde, radyoaktif iyot maruziyeti sonrası gelişen karsinomlarda ve daha agresif seyirli dediferansiye tiroid karsinomlarında mutasyonları gözlenebilir.^{121,168,205} Olgularımızın hiçbirinde *ALK* mutasyonu lehine immünohistokimyasal boyanma saptanmadı.

Reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olan *NTRK* geninin rearanjmanları follikül epitel hücresi kökenli çeşitli tiroid karsinomlarında gözlenebilir.^{135,168,206} Literatürde, immünohistokimyasal olarak *NTRK1-3* mutasyonlarının saptanmasında pan-TRK antikorunun kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁷⁷ Olgularımızın hiçbirinde bu immünohistokimyasal belirteç ile pozitiflik saptanmadı.

NRAS hücre sinyal iletiminde görevli olan *RAS* onkogen ailesinin bir üyesidir. Tiroid bezinde, folliküler karsinomlarda, folliküler adenomlarda ve NIFTP olgularında mutasyonları yaygın şekilde gözlenir.^{169,170,202} Olgularımızın tümü *NRAS* ile negatifti.

SDHB, sitrik asit döngüsünde görevli bir enzim kompleksidir.¹⁵³ Çeşitli berrak hücreli lezyonlarda (bazı böbrek karsinomları, bazı paragangliomalar vb.) mutasyonu gözlenebilmektedir.²⁰⁷ Cowden-benzeri sendromlu hastaların tiroid bezi neoplazilerinde, *SDHB* ve *SDHD* mutasyonları bildirilmiştir.³⁵ Olgularımızın hiçbirinde SDHB ekspresyon kaybı saptanmadı (intakt).

İnsan vücudundaki en önemli tümör supresör genlerden biri olan *PTEN*, hücre boyutunun düzenlenmesi, kemotaksis gibi çeşitli temel hücresel mekanizmada rol oynar.¹²⁸ Tiroid bezinde, FA'larda, FTK'lerde ve anaplastik karsinomlarda mutasyonu saptanmıştır.^{132,208} Literatürde, TYH FTK olgusunda¹³, TYH FA olgusunda¹⁰ ve de TYH'li görünüm sergileyen sekretuar karsinom olgusunda *PTEN* mutasyonu varlığı bildirilmiştir.¹⁰ Bu literatür verileriyle birlikte TYH NIFTP olgumuzdaki *PTEN* ekspresyonu kaybını göz önüne aldığımızda *PTEN* mutasyonunun tiroid bezindeki kimi TYH neoplazinin gelişiminde rolü olabileceği düşünülebilir.

AMA, özellikle rutin H&E incelemede, tanınması zor olabilecek fokal onkositik değişimin belirlenmesinde ve onkositik karakterinden şüphe duyulan tümörlerde bu değişimin gösterilmesinde yardımcıdır.^{154,156} Dilate ve sayıca artmış mitokondrinin birikimiyle karakterize berrak hücreli değişimin de bu antikorla tespit edilebileceği bildirilmiştir.⁴⁶ Olgularımızın 12'si AMA ile pozitif olup 31'i negatifti. AMA ekspresyonu ile tümör tanı grupları ve tümör içi onkositik hücre varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

GRIM-19, onkositik neoplazilerde mitokondriyal proteinleri kodlayan nükleer genlerden biri olup¹⁵⁷ günümüzde, onkositik tiroid tümörleri için spesifik olduğu bilinen tek nükleer gen mutasyonudur.¹ Onkositik folliküler karsinomlar ve onkositik varyant PTK'lerde mutasyonları görülmüştür.¹⁵⁸ Olgularımızın 16'sı GRIM-19 ile pozitif, 27'si negatifti. GRIM-19 immünohistokimyasal ekspresyonu ile tümör tanı grupları ve tümör içi onkositik hücre varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Adipofilin, lipid metabolizmasında görevli bir protein olup, aynı zamanda lipid akümüasyonunu gösteren spesifik bir biyobelirteç olarak da kullanılır.¹⁵⁹ Olgularımızın hiçbirisi adipofilin immünohistokimyasal belirteciyle anlamlı ekspresyon göstermemiştir. Bu sonuç, çalışmamızdaki TYH'li olgulardaki berraklığın sebebinin intrasitoplazmik lipid birikimi olmadığını düşündürmektedir.

Tiroid follikül epitel hücresi kökenli karsinomlar en sık endokrin maligniteyi temsil ediyor olsa da bu tümörlere ait moleküler özellikler henüz yeni yeni ortaya koyulmuştur.^{140,209} Gelişen moleküler yöntemler sonucunda, bilgi dağarcığımıza genetik düzeyde ilave moleküler verilerin eklenmesi, diğer organ sistemlerine ait tümörlerde olduğu gibi, tiroid tümörleri sınıflandırmasını da yeniden düşünmemiz gerekliliğini ortaya çıkaracaktır. Özellikle histomorfolojik düzeyde dahi sınırlı bilgiye sahip olduğumuz (araştırmamız konusunu oluşturan TYH primer tiroid tümörleri gibi) tümörlerin isabetli şekilde kategorize edilebilmesi için moleküler ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri olgularımızda moleküler ve elektron mikroskopik çalışma gerçekleştir(e)memiş oluşumuzdur. Başka bir sınırlılığımız ise, olgularımızın görece kısa klinik takip süresine sahip oluşları ve ayrıca NIFTP tanısı verilerin olguların bir kısmında cerrahi tedaviye ek olarak RAI tedavisinin uygulanmış olmasıdır. Bunun sebebi olguların bir kısmının eşlik eden başka maligniteye sahip olması ve RAI alan olguların bir kısmının NIFTP'nin tanımlandığı 2016 yılından önce PTK tanısı almış olması gösterilebilir. Ancak RAI tedavisi almayan olgularda da benzer klinik seyrin görüldüğünün not edilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

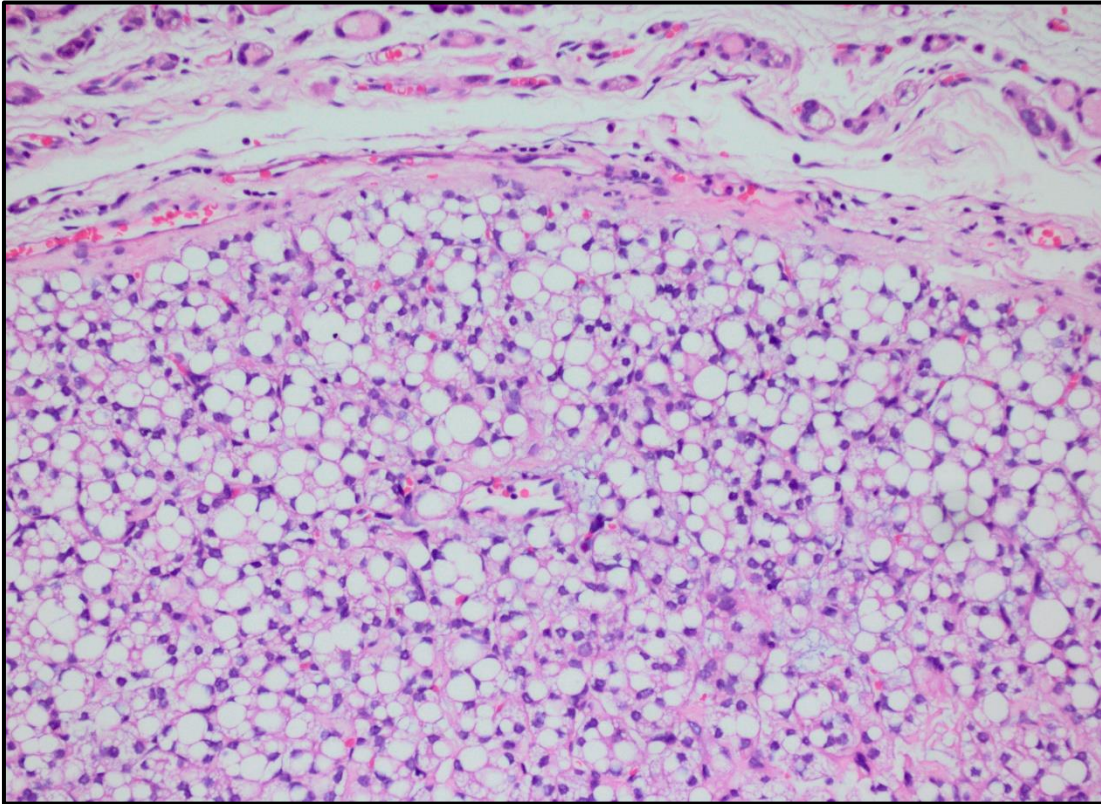
- * TYH primer tiroid neoplazileri, histomorfolojik özellikleri ve oluşum mekanizmaları bakımından berrak hücreli primer tiroid neoplazilerinden farklılık göstermekte olup ayrı kategoriler altında sınıflandırılmalıdır.
- * TYH primer tiroid neoplazileri kendi başlarına ayrı bir antite olarak değil, sahip oldukları histomorfolojik özellikler göz önüne alınarak ait oldukları morfolojik alt gruplar içerisinde sınıflandırılmalı ve TYH varlığı tek başına malignite kriteri olarak değerlendirilmemelidir.
- * Primer tiroid neoplazilerindeki TYH görünümünün sebebinin sitoplazmik lipid birikimi olmadığı (TYH primer tiroid neoplazilerinin adipofilin ile negatif olduğu) gösterildi.
- * TYH görünüme neden olan vakuoller içerisinde tiroglobülin biriktiği gösterildi. Bu durumun tiroglobülin sentez ve salgı basamakları esnasında meydana gelen bozukluklara bağlı olabileceği düşünüldü.
- * Malign TYH primer tiroid neoplazisi olan hastaların tanı anındaki yaş ortalaması, benign olanlarla karşılaştırıldığında, istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü tespit edildi.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinin ortak olarak sahip olduğu genel makroskopik ve mikroskopik morfolojik özellikler tanımlandı.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinin boyutunun geniş bir aralıkta dağılım gösterebileceği gösterildi (0.4 cm-9 cm).
- * TYH primer tiroid tümörlerinde onkositik değişimin izlenebileceği ancak bu durumun yaygın olmadığı gösterildi. Ayrıca AMA ve GRIM-19 ile büyük oranda negatif oldukları saptandı. AMA ve GRIM-19 immünohistokimyasal belirteçlerinin ekspresyonları ile tümör içi onkositik hücre varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- * TYH primer tiroid neoplazileri tanımı için gerekli olan TYH komponent oranı eşik değeri (%30) belirlendi.

- * Malign TYH primer tiroid neoplazilerindeki TYH komponent oranının, düşük malignite potansiyelli TYH primer tiroid neoplazilerine göre (TYH NIFTP ve TYH mikro-NIFTP) istatistiki olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinin birbirlerinden ve diğer taklitçi lezyonlardan ayrımında, HBME-1, galektin-3, CK19 ve CD56 gibi universal malignite belirteçlerinin faydasız olmadığı saptandı.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinde, siklin-D1 ekspresyonunun, normal tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında arttığı saptandı.
- * TYH primer tiroid neoplazilerinde, siklin-D1, CD56, CK19, AMA ve GRIM-19 ekspresyonları ile tanı kategorileri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmadı.
- * TYH primer tiroid neoplazileri, ALK, NRAS, NTRK immünhistokimyasal belirteçleriyle negatif olup hiçbirinde SDHB kaybı saptanmadı.
- * TYH NIFTP olgularında PTEN ile immünhistokimyasal kayıp izlenebileceği gösterildi.
- * Bilgimiz dahilindeki literatürde, klinik takip bilgisi içeren ve en geniş TYH NIFTP olgu serisi tanımlandı. Ayrıca yine ilk kez, TYH mikro-NIFTP tanımlandı.
- * TYH NIFTP'ler ve TYH mikro-NIFTP'lerin, konvansiyonel NIFTP'ler gibi klinik seyir izlediği tespit edildi.
- * TYH PMK, TYH PTK ve TYH FTK tümörlerin, TYH olmayan kendi eşdeğer tanı gruplarıyla karşılaştırıldıklarında daha kötü prognoza sahip olmadıkları görüldü.
- * TYH primer tiroid neoplazili hastaların yönetiminde kullanılan ilkelerin TYH içermeyen eşdeğerleriyle benzer olması beklenir. Ancak olgu sayısının azlığı, bu nadir hastalığa özgü bir tedavi yaklaşımını belirleyecek klinik çalışmalara engel oluşturmaktadır. Sistematiik verilere dayalı, daha geniş vaka serileri üzerinde gerçekleştirilecek uzun klinik takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- * Bu çalışmanın sonraki aşamasında, bu tümörlerin ileri moleküler teknikler (yeni nesil sekanslama [NGS] vb.) yardımıyla incelenmesi önerilir.

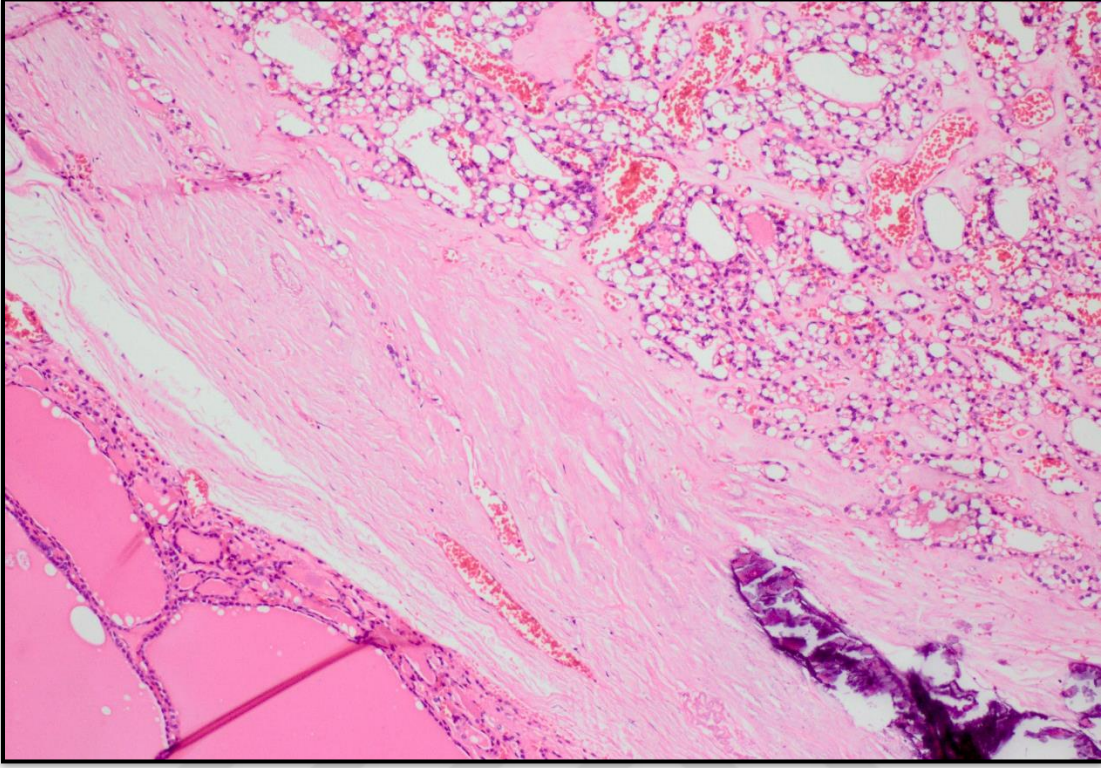
RESİMLER



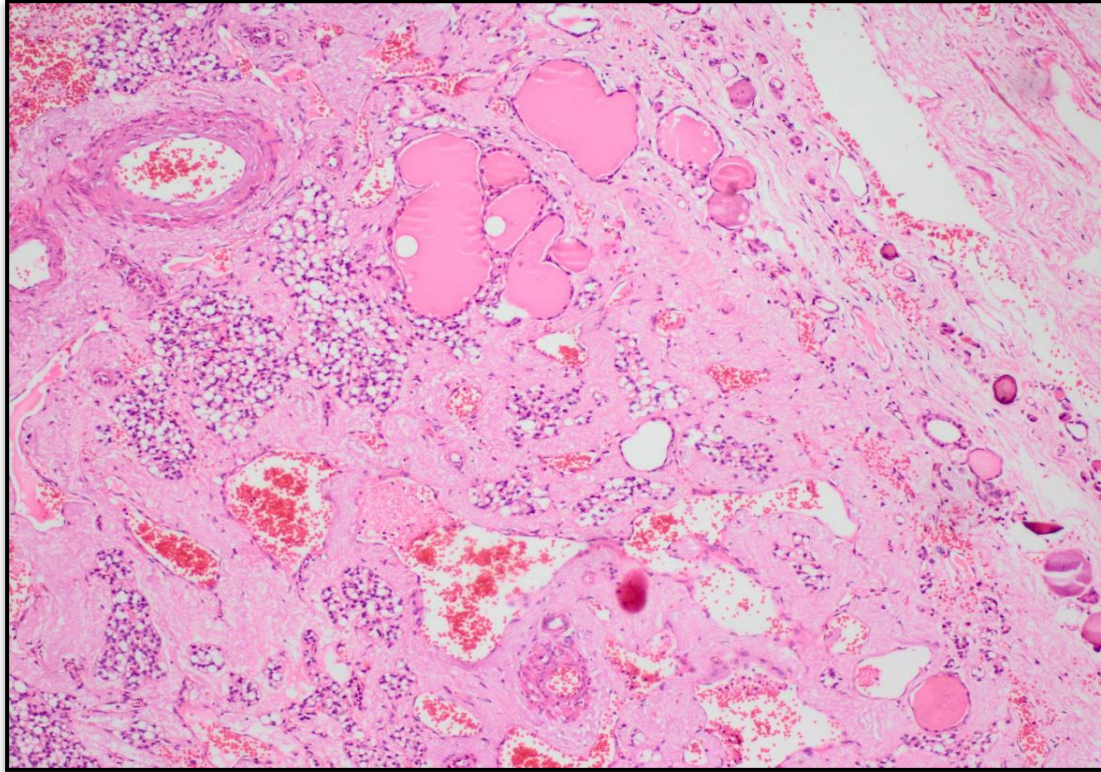
Resim 2. Taşlı yüzük hücreli tümöre ait makroskopik görüntü



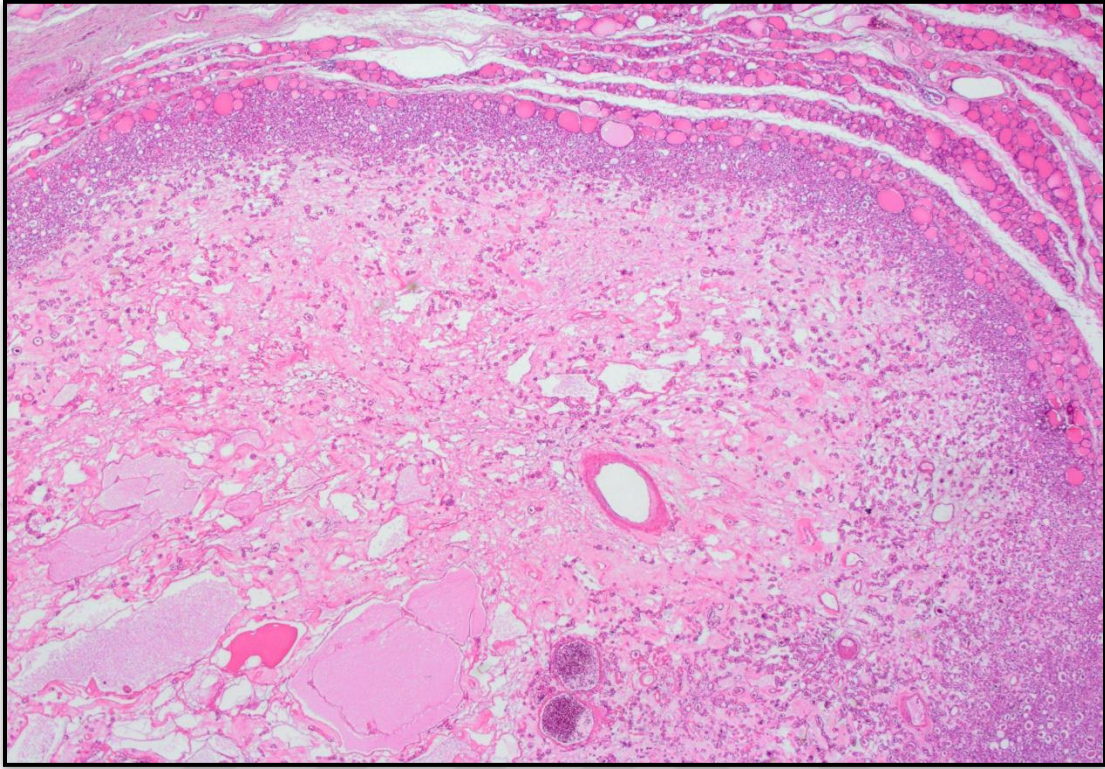
Resim 3. TYH mikro-NIFTP. İnce fibröz kapsül ile çevrili tümörde, TYH görünümüne sebep olan tek ve büyük intrasitoplazmik vakuol varlığı (H&E x200)



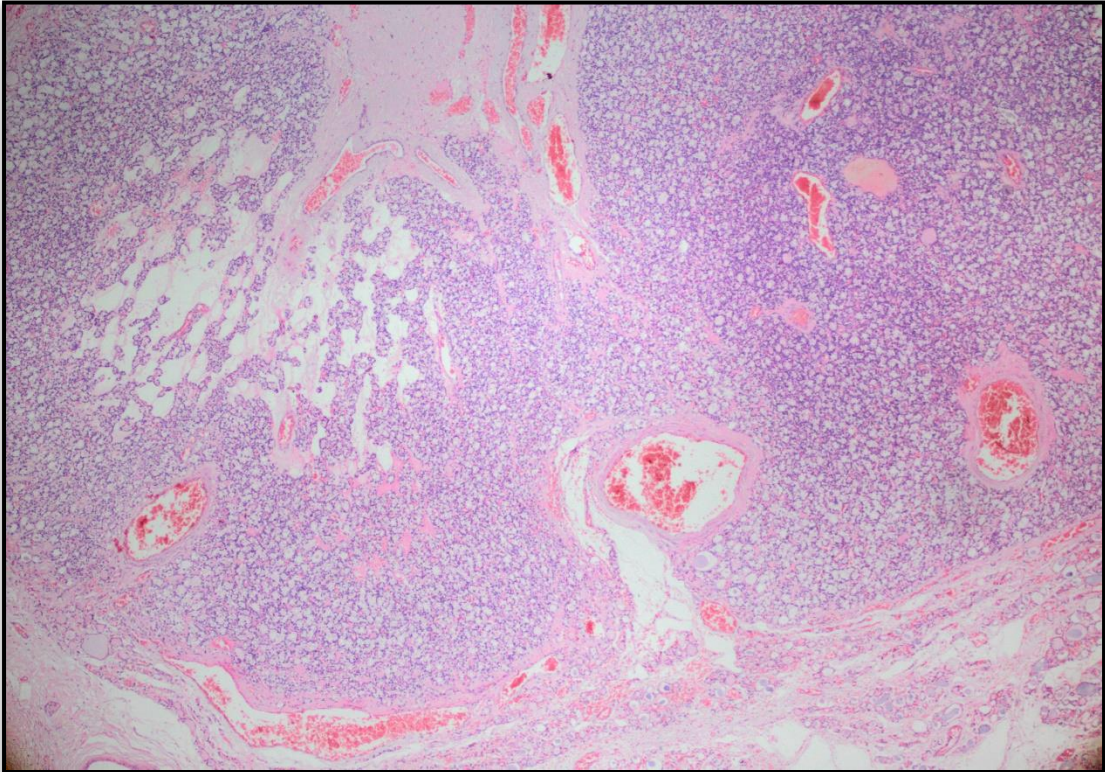
Resim 4. Tümörde kalın kalsifiye kapsül ve tümör içinde konjesyone vasküler yapılar (H&E x100)



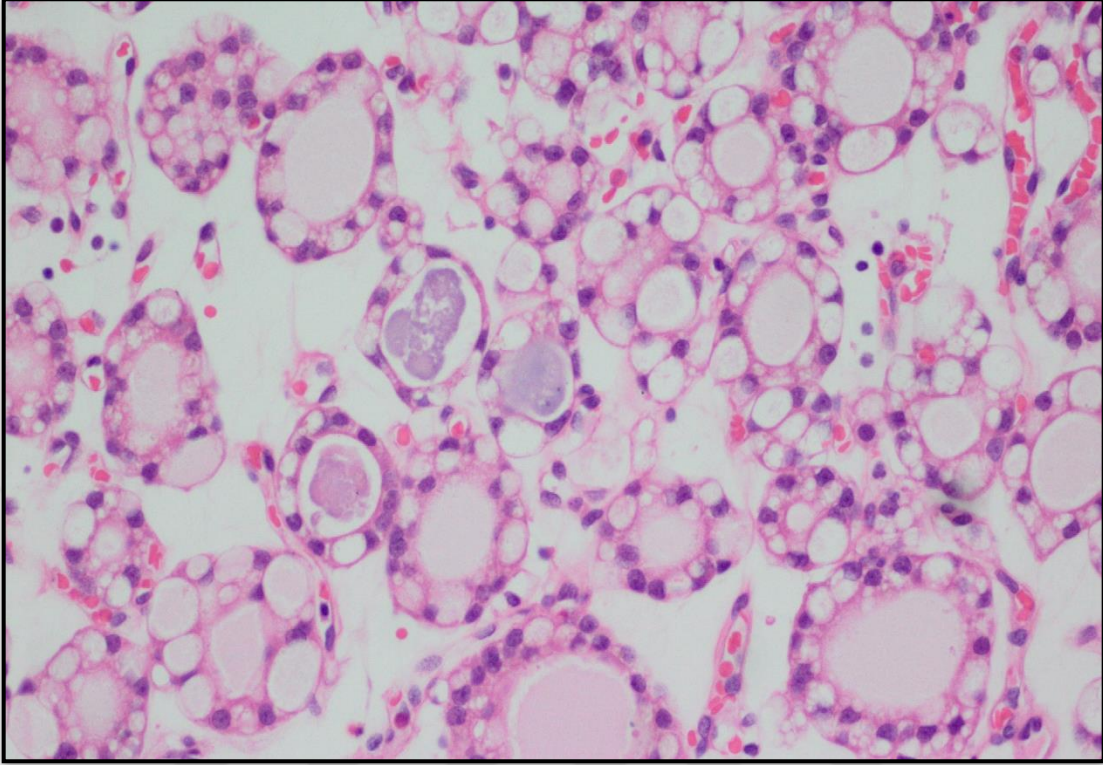
Resim 5. TYH FTK olgusunda tümör kapsül invazyonu varlığı (H&E x100)



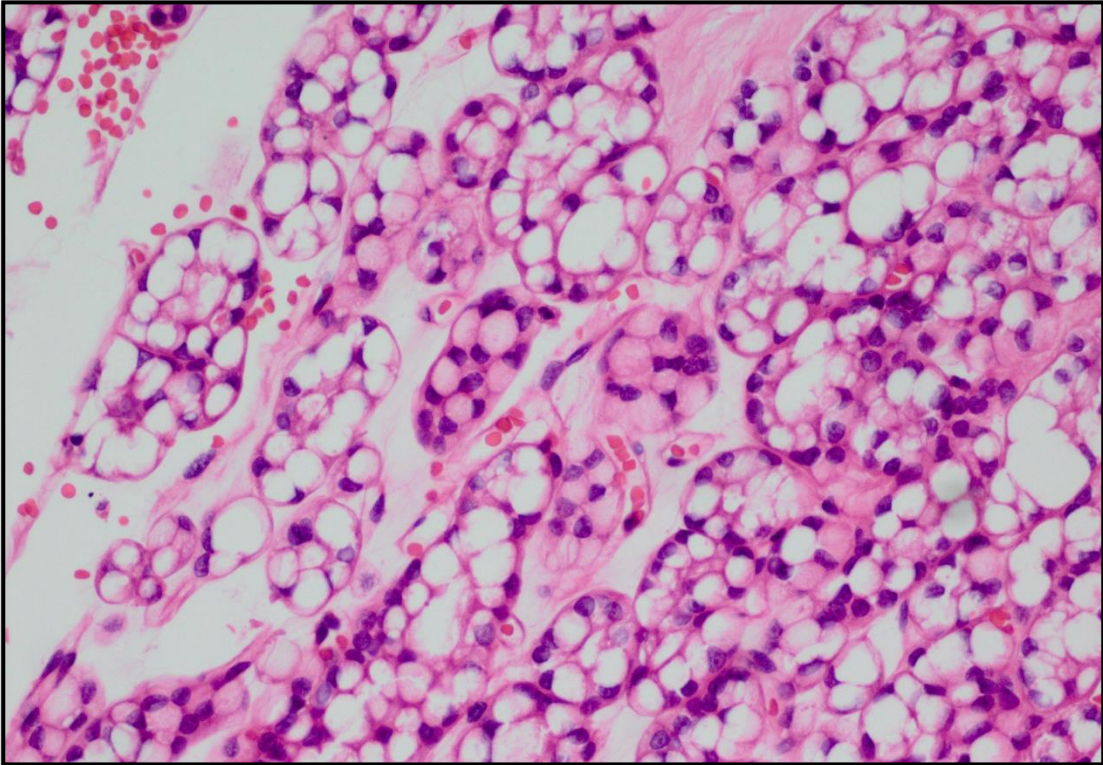
Resim 6. TYH tümörde kapsüle yakın alanlarda hiperselülarite ve kalabalıklaşma, santrale yakın iç kısımlarda ödemli, gevşek ve hiposelüler görünüm (H&E x40)



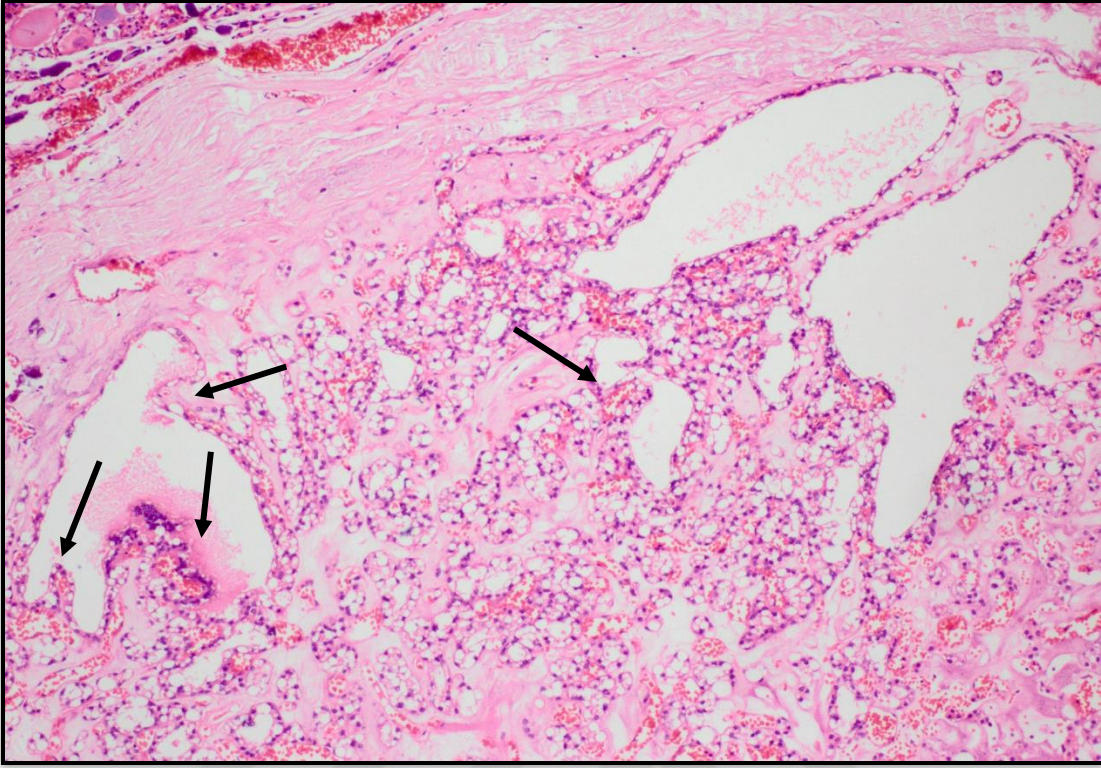
Resim 7. TYH tümör içerisinde kalın cidarlı vasküler yapılar, merkeze yakın alanlarda ödem ve hyalinizasyon ile karakterize dejeneratif değişiklikler (H&E x40)



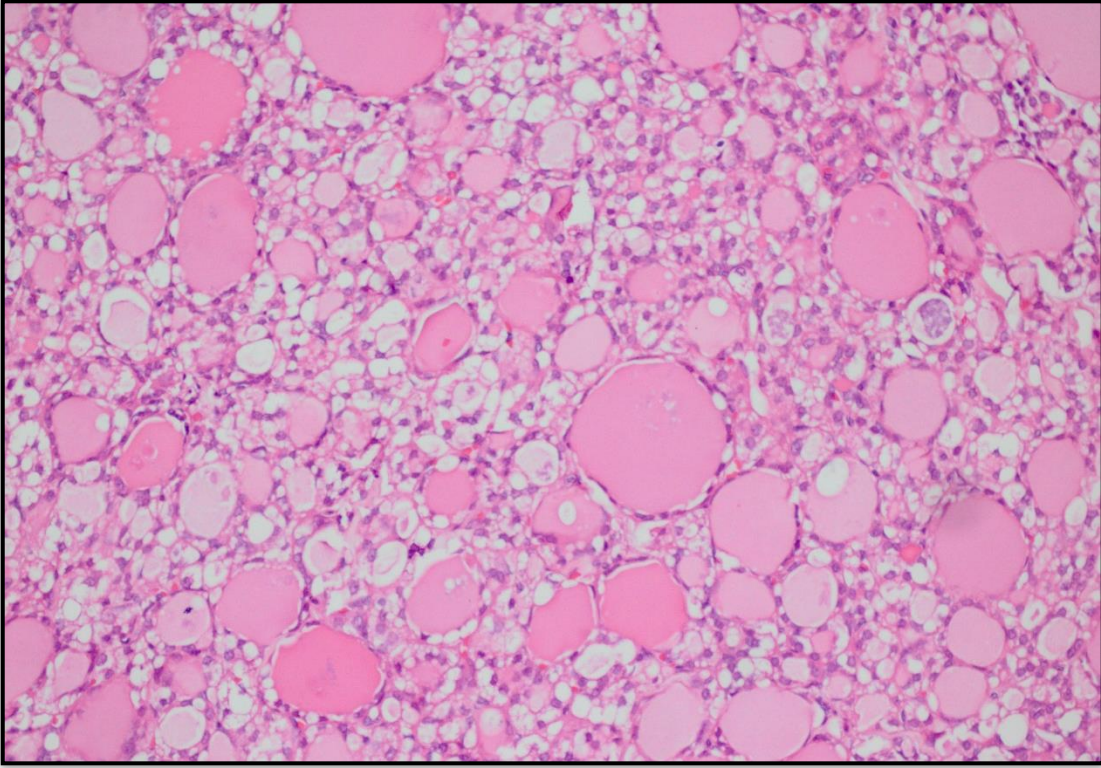
Resim 8. TYH FA. Mikrofolliküler büyüme paterni. Folliküllerin lümenlerinde ve vakuol içlerinde açık renkli kolloid varlığı. Nadiren, bazofilik kolloid de izlendi (H&E x400).



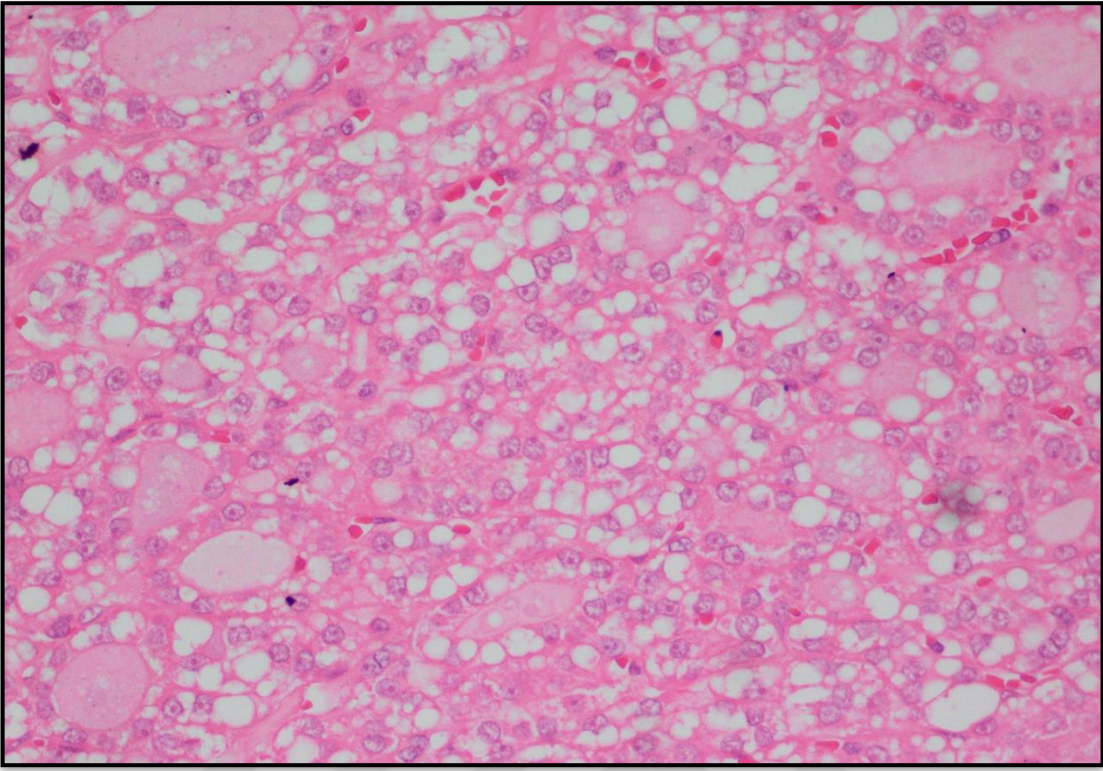
Resim 9. TYH tümörde mikrofolliküler patern yanı sıra arada tek tek saçılan ikili-üçlü hücre kümeleri, belirgin TYH'li görünüme sebep olan intrasitoplazmik vakuolizasyon (H&E x400)



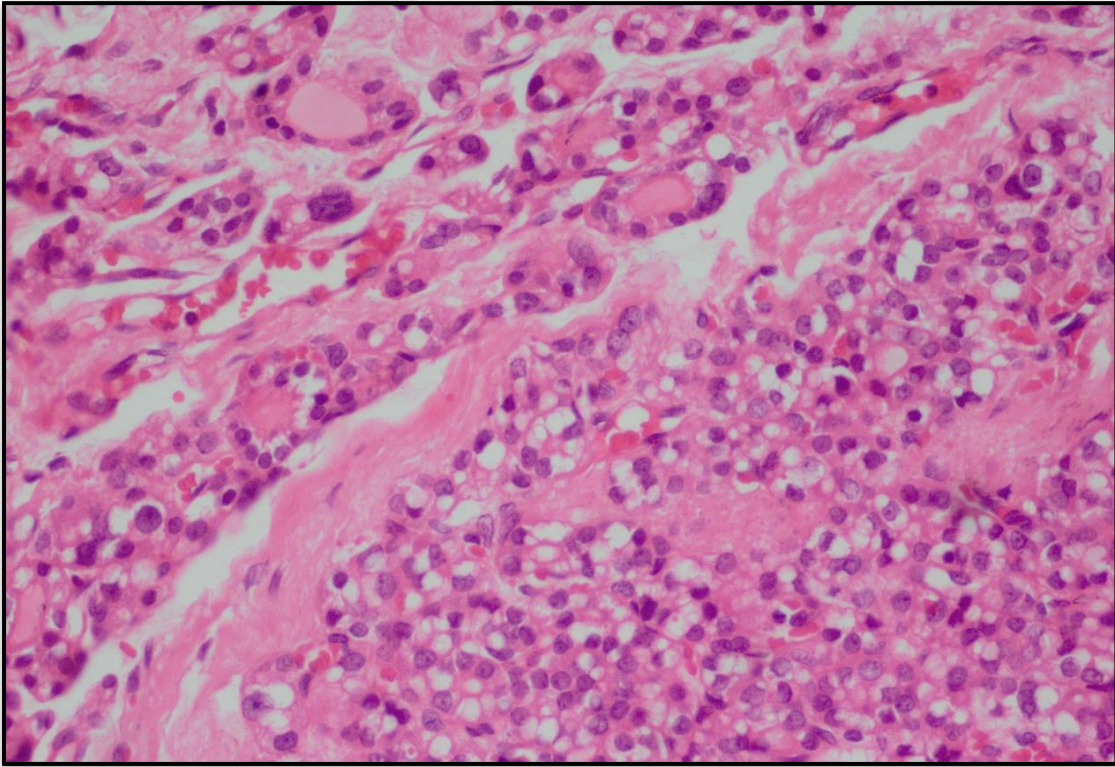
Resim 10. TYH PMK olgusunda, kalın fibröz kapsül ile örtülü tümör içerisinde abortif papilla varlığı (ok) (H&E x40)



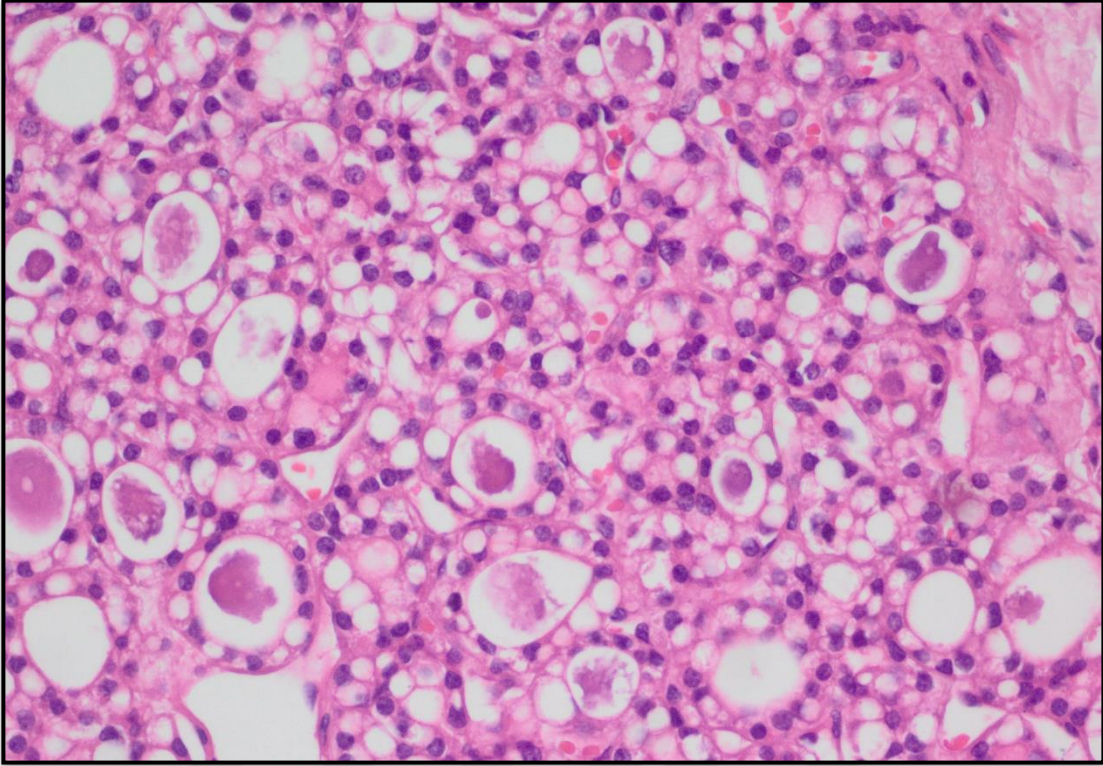
Resim 11. TYH tümör içerisinde eşlik eden/sıkışmış normal görünümde folliküller (H&E x100)



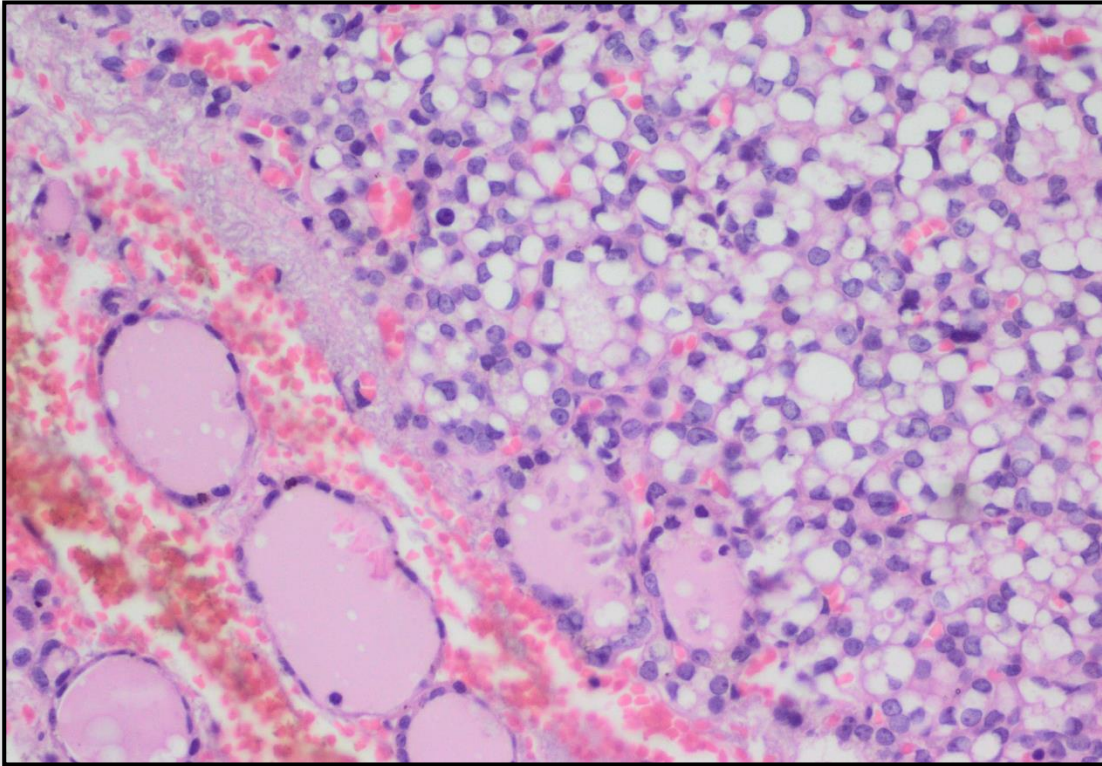
Resim 12. TYH NIFTP olgusunda onkositik değişim (H&E x400)



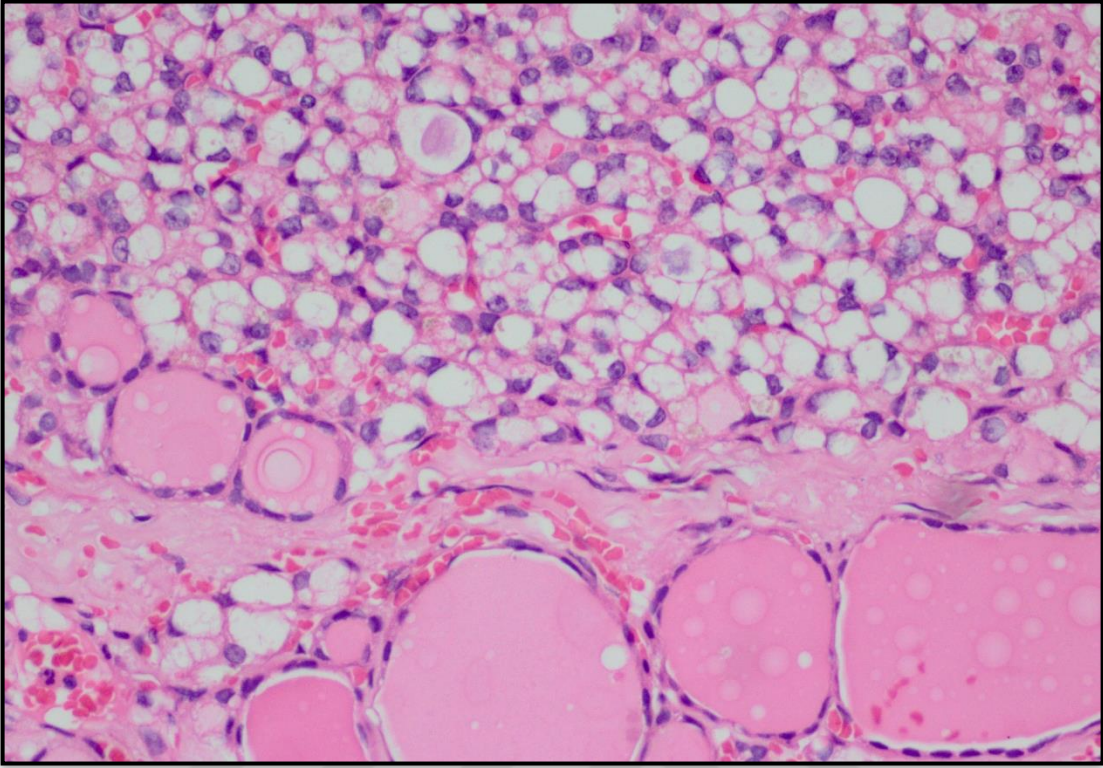
Resim 13. TYH FA olgusunda çevre tiroid parankiminde endokrin atipi mevcut (H&E x400)



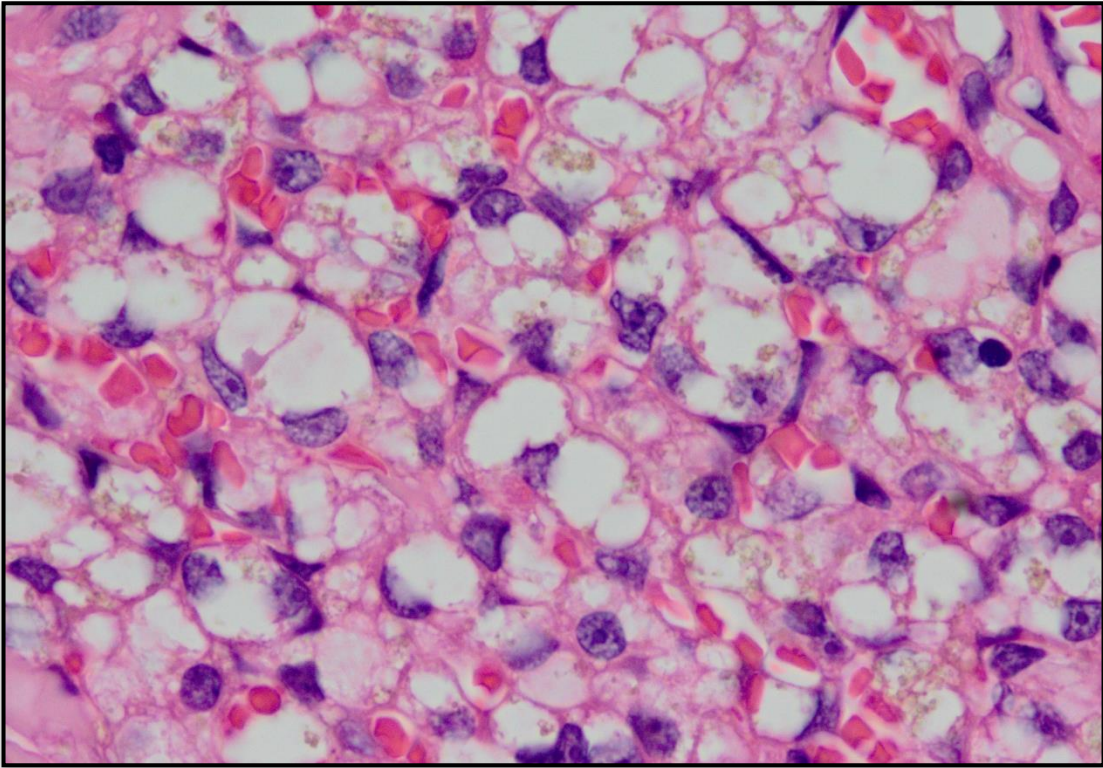
Resim 14. TYH FA. Vakuole görünüme sahip hücrelerde hafif nükleer membran düzensizliği mevcut. Nükleus skoru:1 (H&E x400)



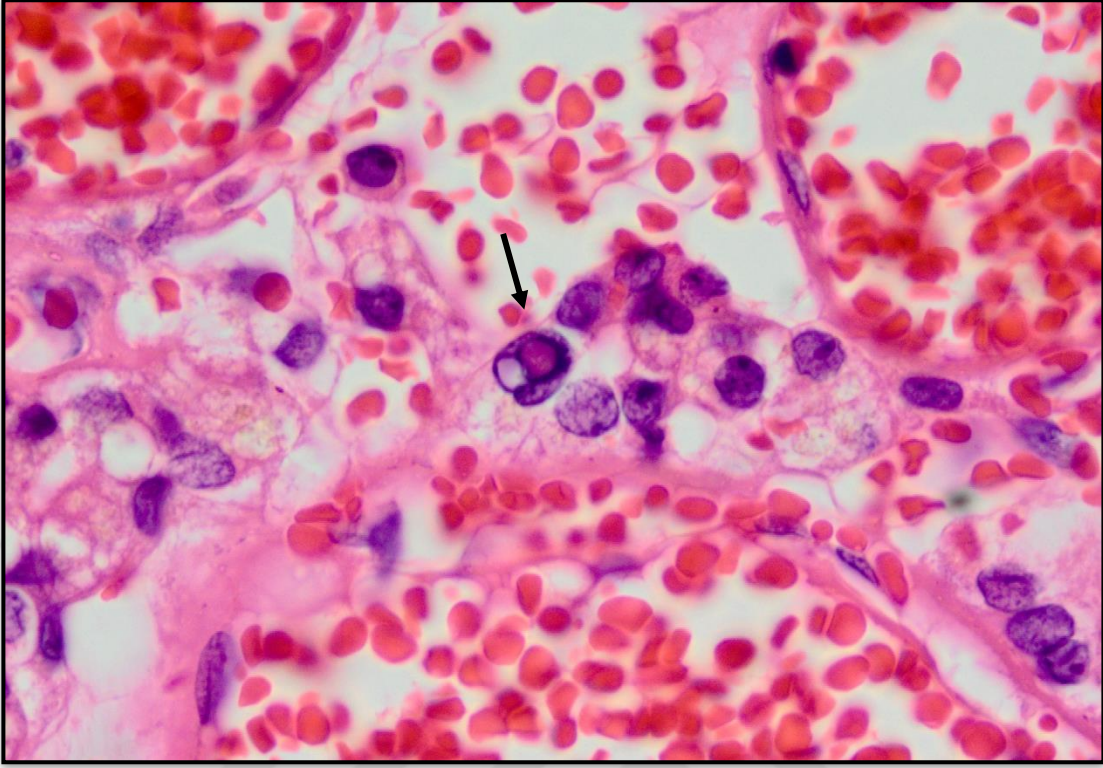
Resim 15. TYH NIFTP. İntrasitoplazmik vakuoller ince bir membran ile çevrili ve berrak görünümde. Nükleer skor:2 (H&E x400)



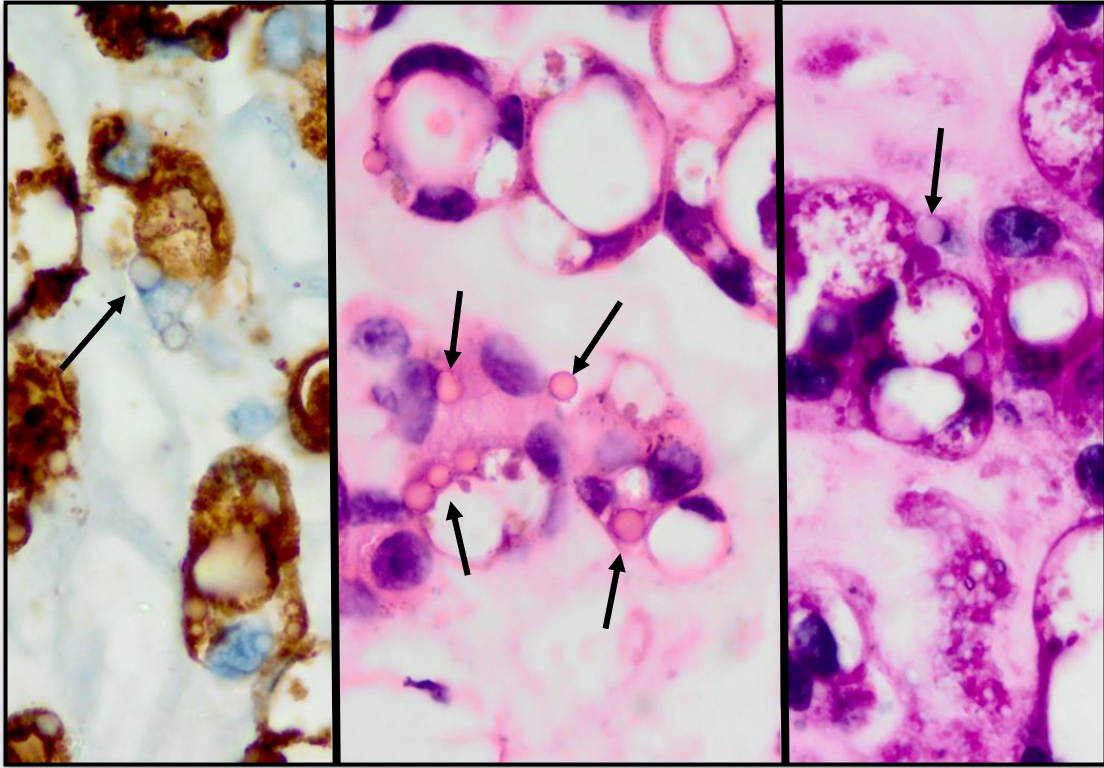
Resim 16. TYH tümörde, çevre tiroid parankimiyle karşılaştırıldığında nükleuslarda irileşme, düzensiz kontürler ve periferik kromatin marjinasyonu izlenmekte. Nükleer skor:3 (H&E x400)



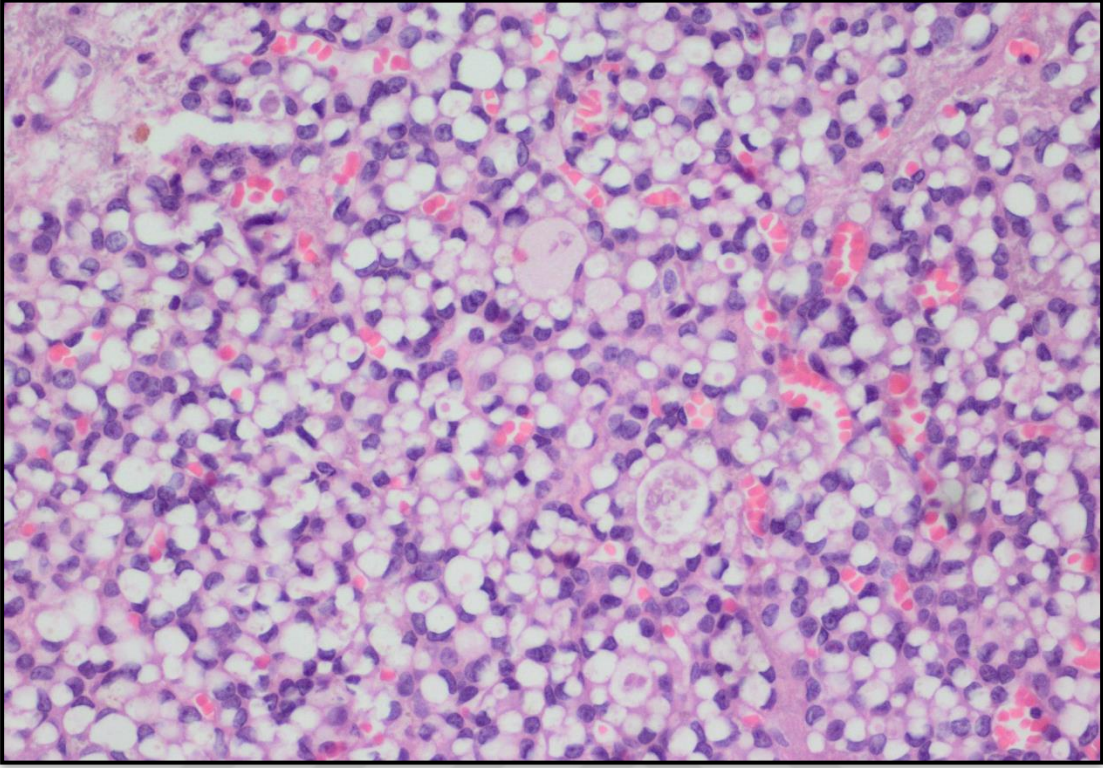
Resim 17. TYH PTK. Nükleuslarda irileşme, düzensiz kontürler, periferik kromatin marjinasyonu ve periferik yerleşimli mikronükleoller. Vakuol içi tozsuz, altın sarısı-kahverengi pigment birikimi. Nükleer skor:3 (H&E x1000)



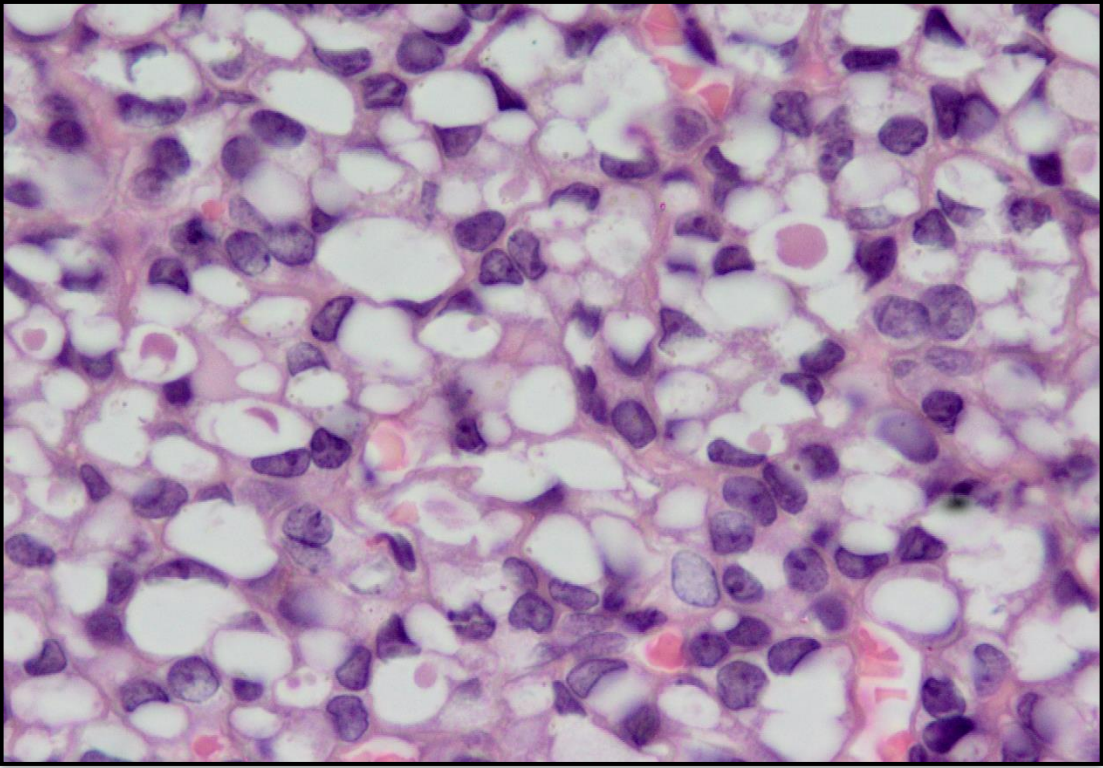
Resim 18. TYH PMK. Psödoinklüzyon, oluk (groove) varlığı yanı sıra vakuol içi sarı-kahverengi tozsı pigment birikimi. Nükleer skor:3 (H&E x1000)



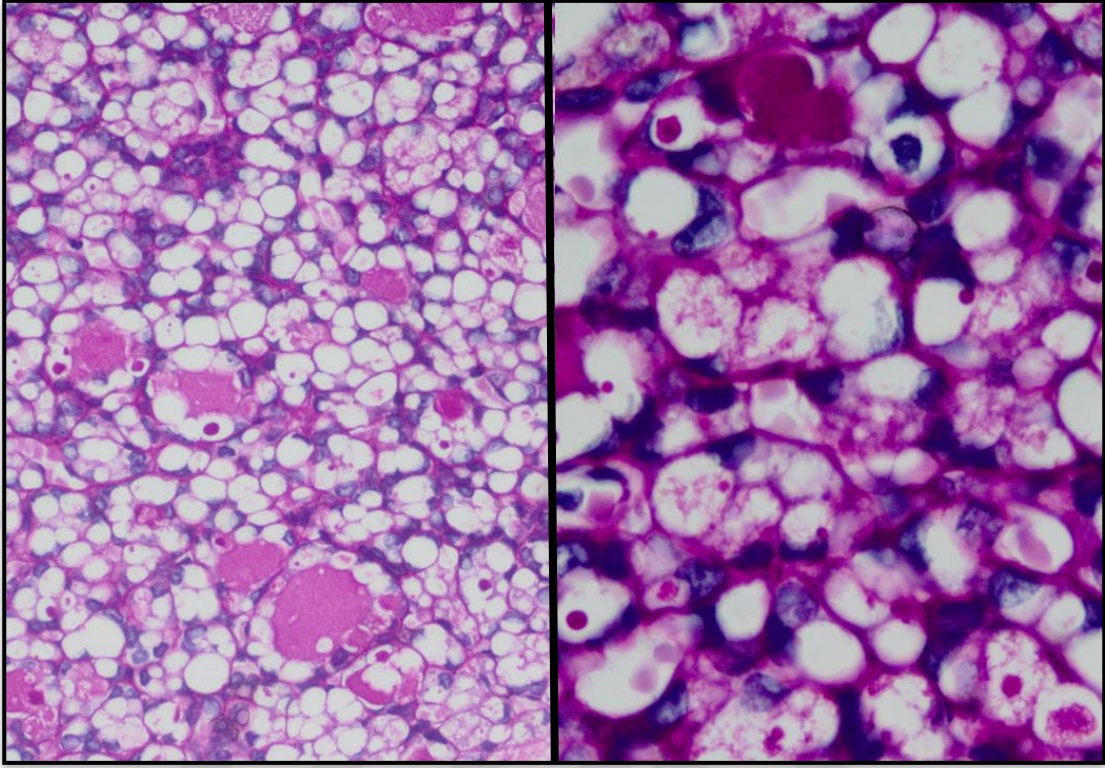
Resim 19. TYH NIFTP. Bir olguda perinükleer ve intrasitoplazmik yerleşimli, nükleustan küçük boyutlu, düzgün ve keskin sınırlı, homojen pembe renkte boyanan damlacıklar (ok) (Sol:tiroglobülin, orta:H&E, sağ:PAS, x1000)



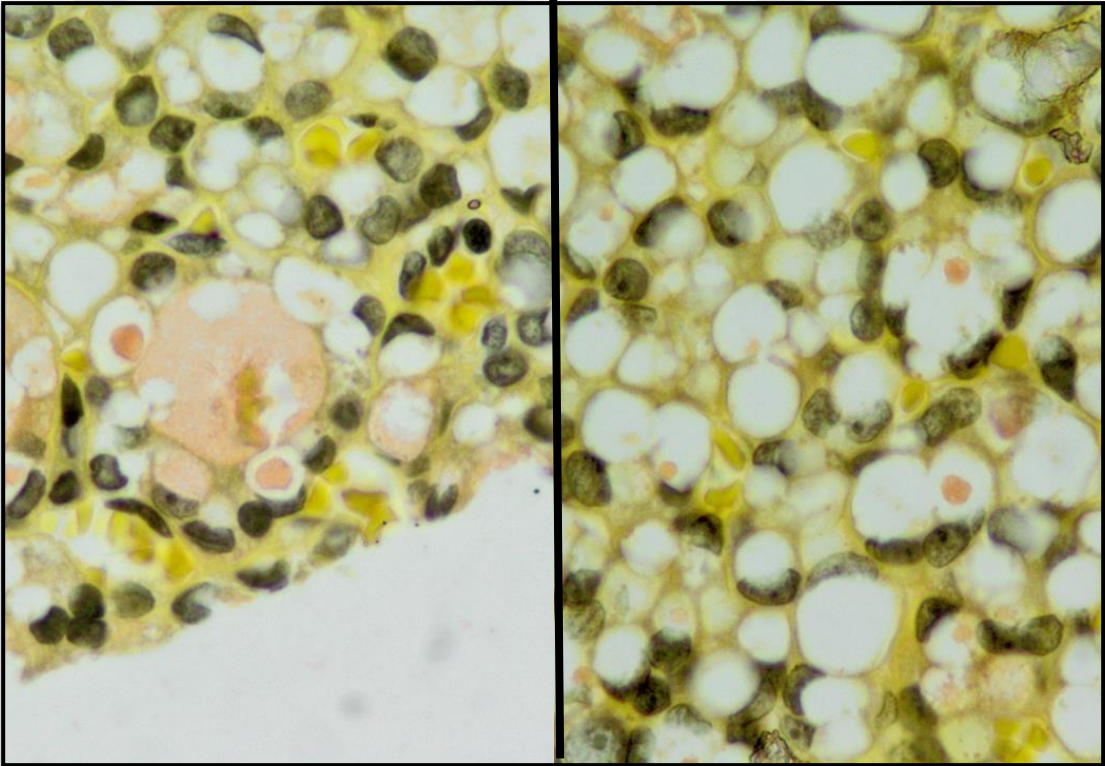
Resim 20. TYH mikro-NIFTP. Tümöral hücrelerde TYH görünümüne sebep olan vakuolizasyon. Nadiren vakuol içi soluk eozinofilik boyanan sekret görülmekte (H&E x400)



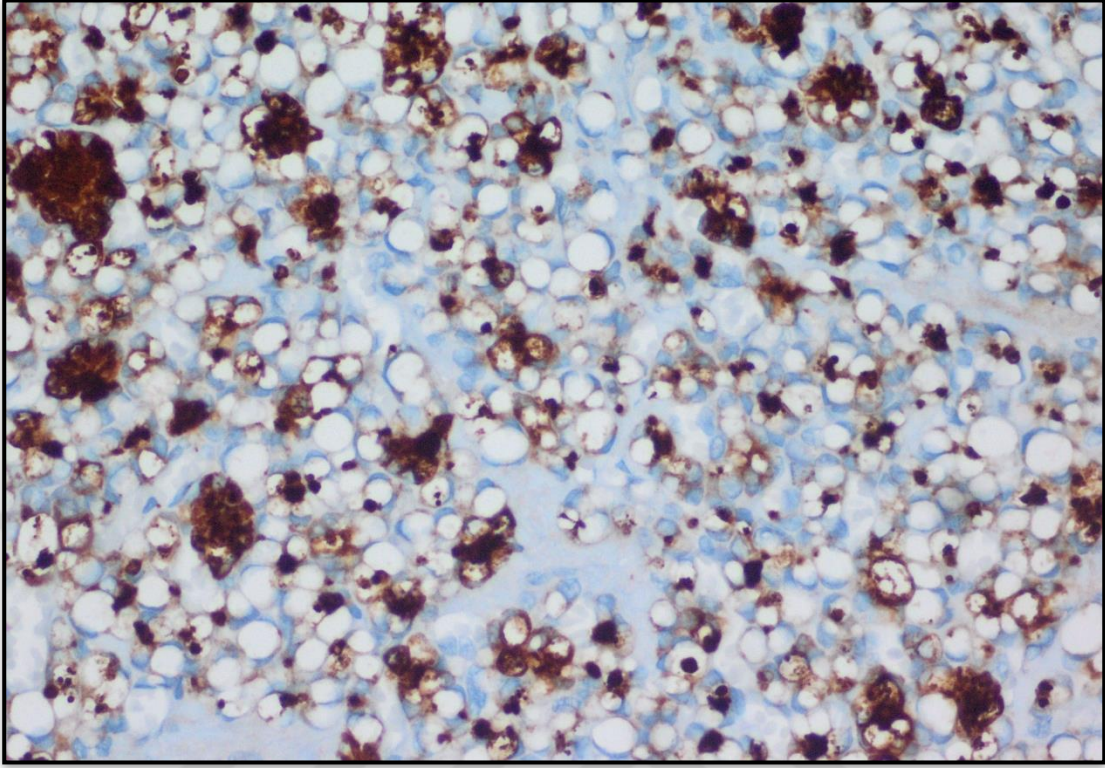
Resim 21. TYH mikro-NIFTP. Nükleer detay yanı sıra tümöral hücre vakuollerinin bazılarının içerisinde soluk eozinofilik boyanan sekret dikkati çekmekte (H&E x1000)



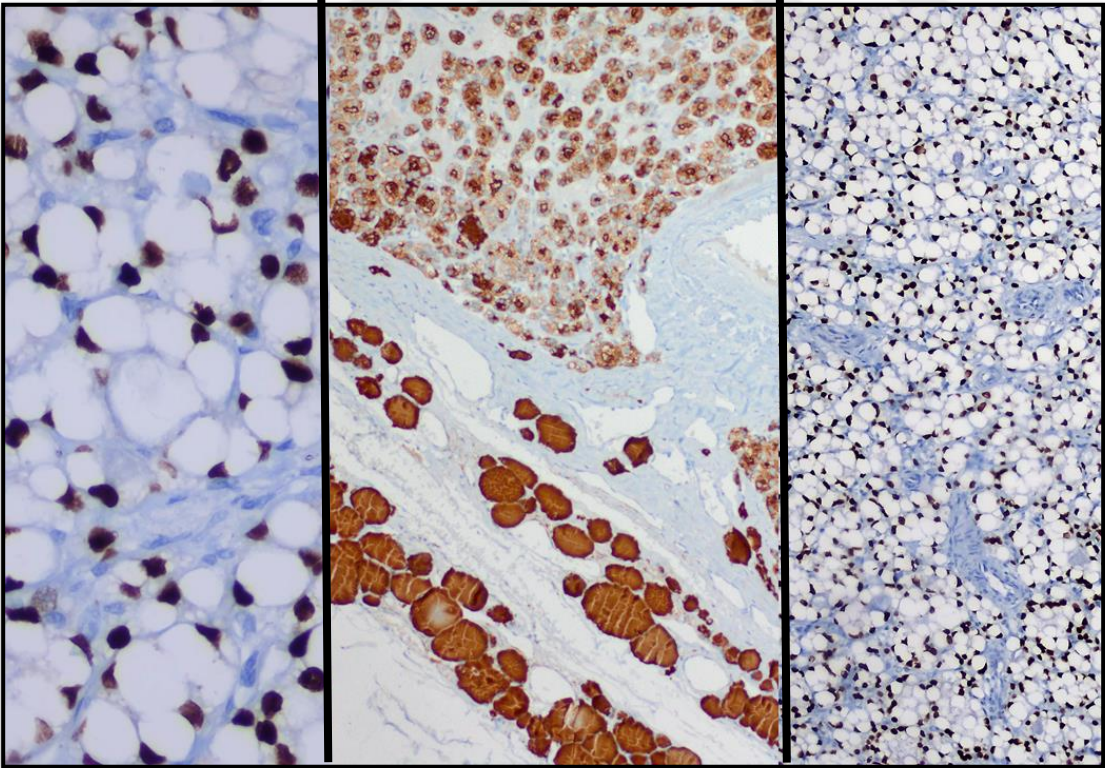
Resim 22. TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenlerindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekretin PAS ve PAS-D pozitifliği (PAS, sağ x1000, PAS-D, sol x400)



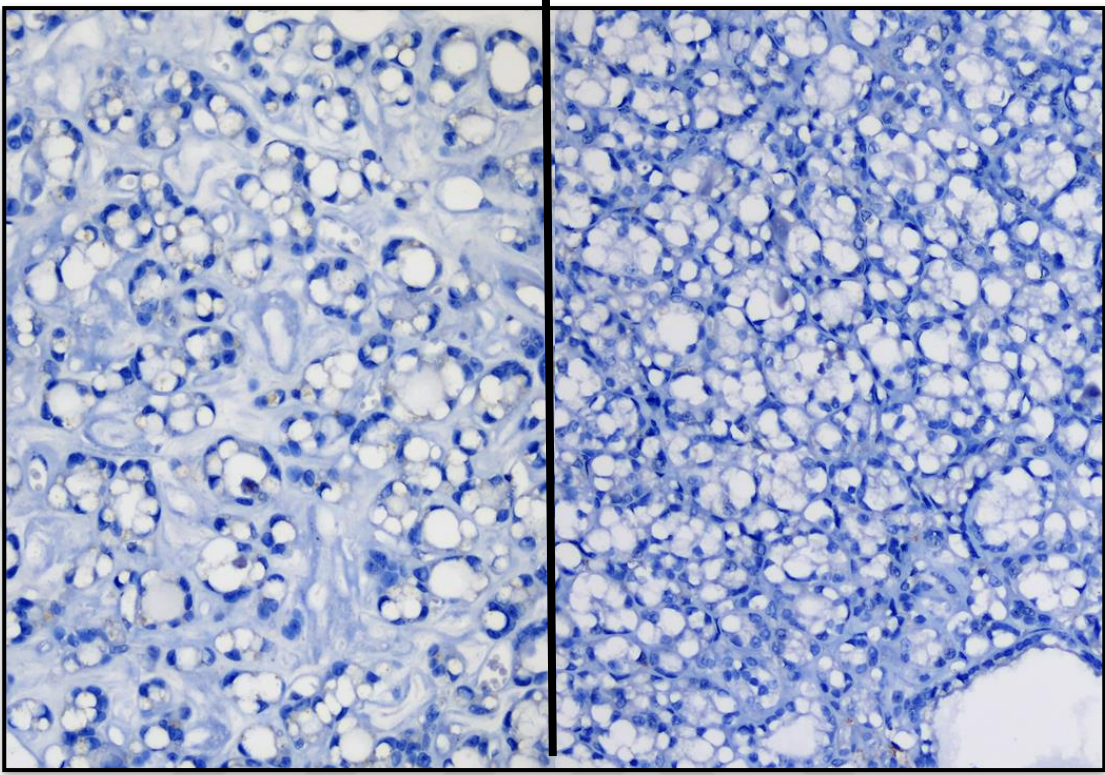
Resim 23. TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekret müsikarmen ile pozitif (Müsikarmen x1000)



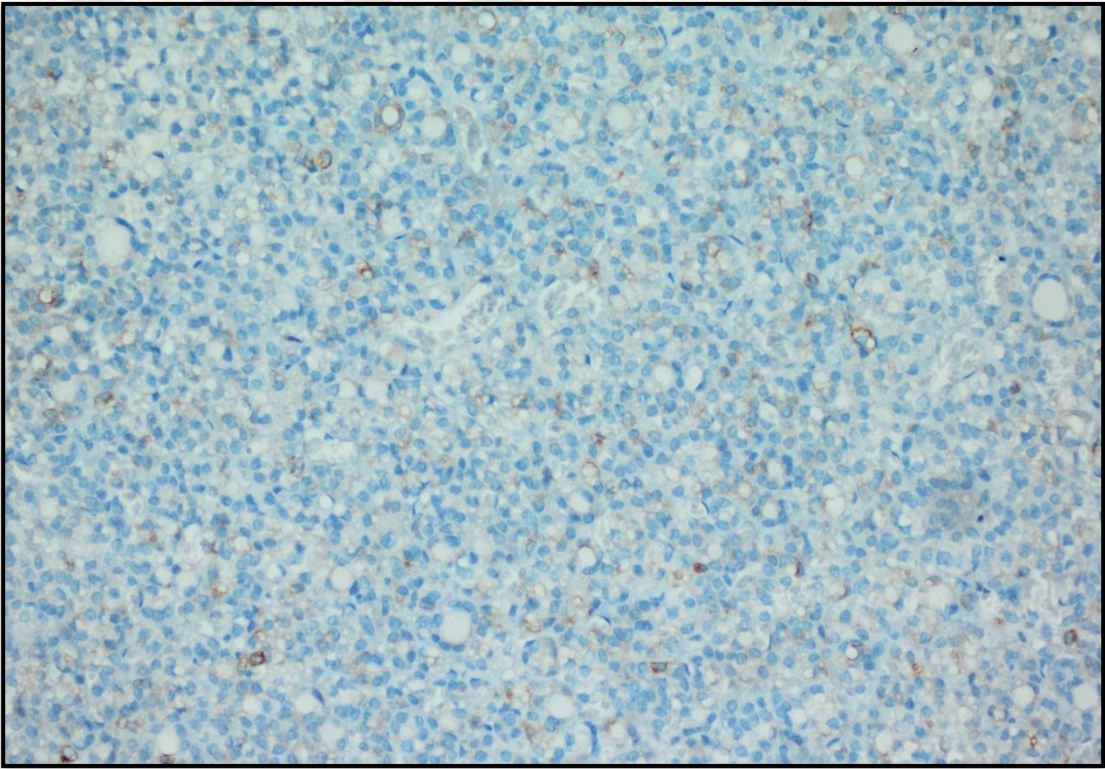
Resim 24. TYH mikro-NIFTP. Follikül lümenlerindeki kolloid ile bazı hücrelerin sitoplazmik vakuolleri içerisindeki sekretin tiroglobülin ile pozitifliği (Tiroglobülin x400)



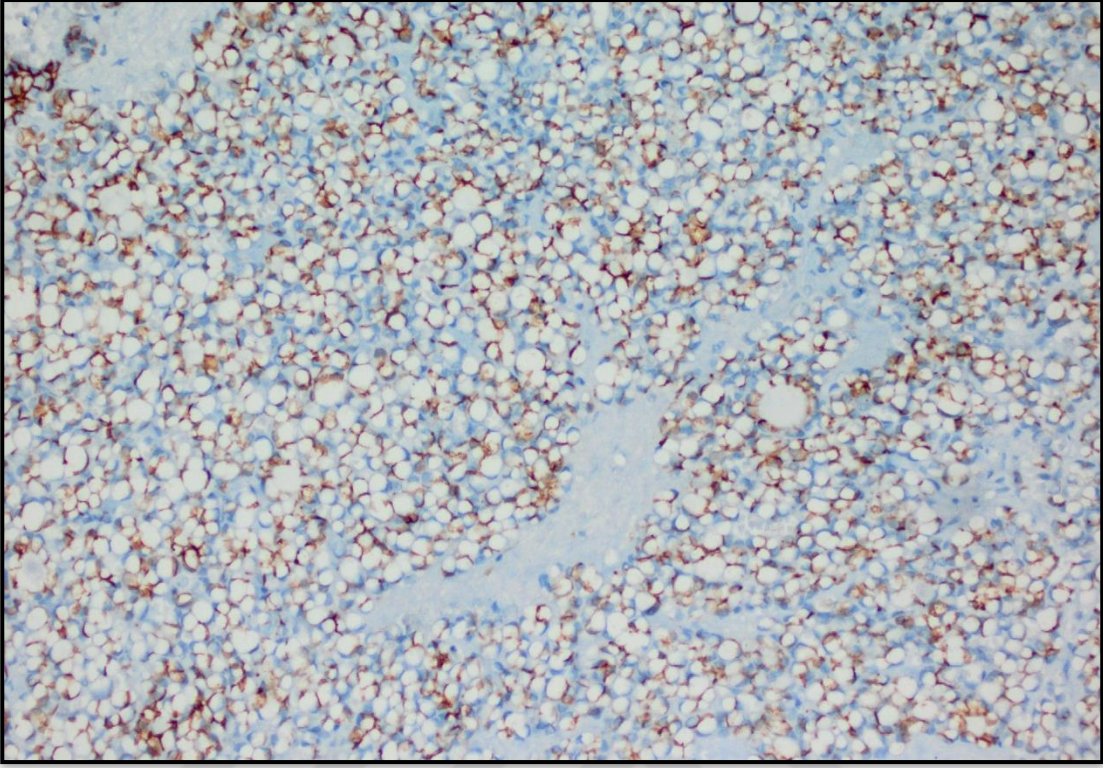
Resim 25. THY tümör hücre nükleuslarında TTF-1 ve PAX8 pozitifliği (TTF-1, sağ, x100) (PAX8, sol, x400). Çevre parankim ve THY tümörde tiroglobülin pozitifliği (Tiroglobülin, orta, x40)



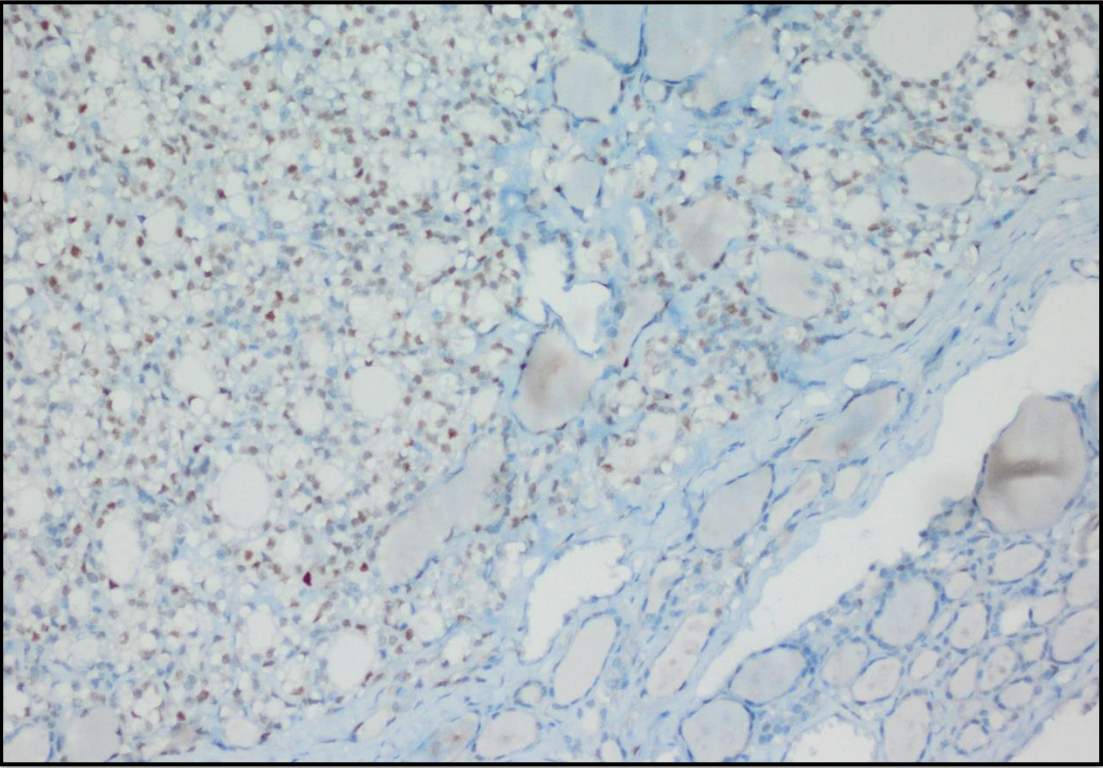
Resim 26. TYH tümörlerin tümü galektin-3 ve HBME-1 ile negatifti (Galektin-3, sağ, x200, HBME-1, sol, x200).



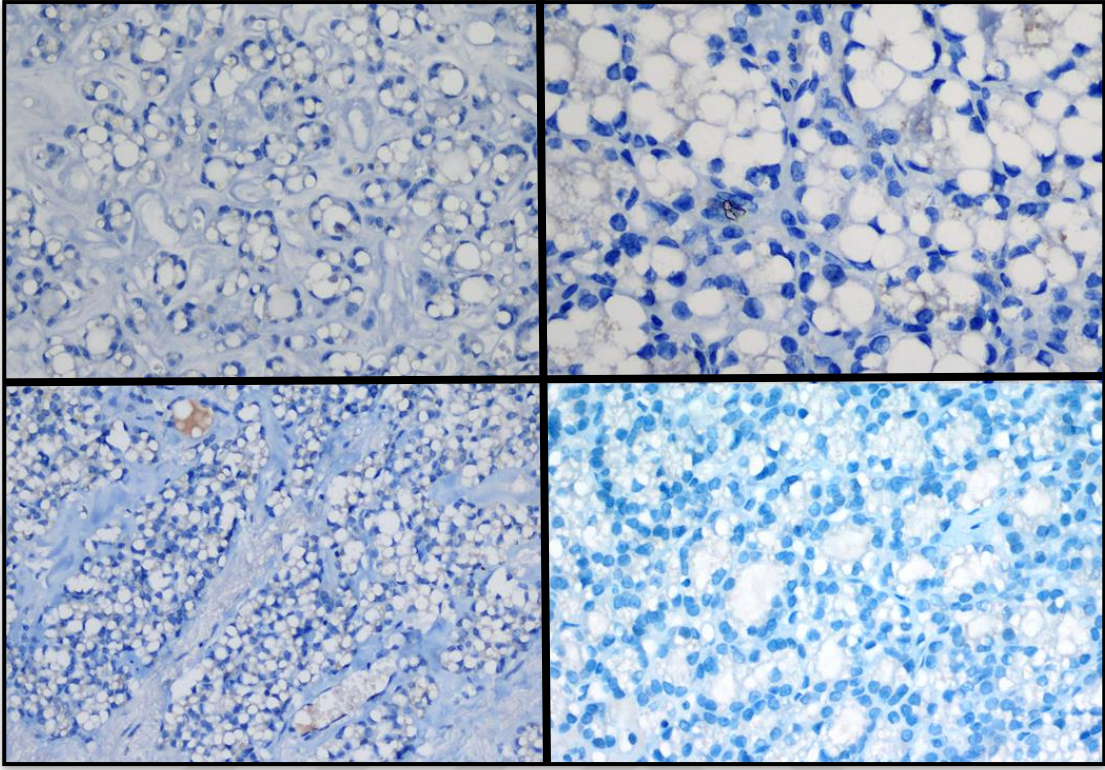
Resim 27. TYH tümörde CK19 ile pozitiflik boyanma yaygınlığı:2, boyanma şiddeti:1, toplam skor:2 (CK19 x200)



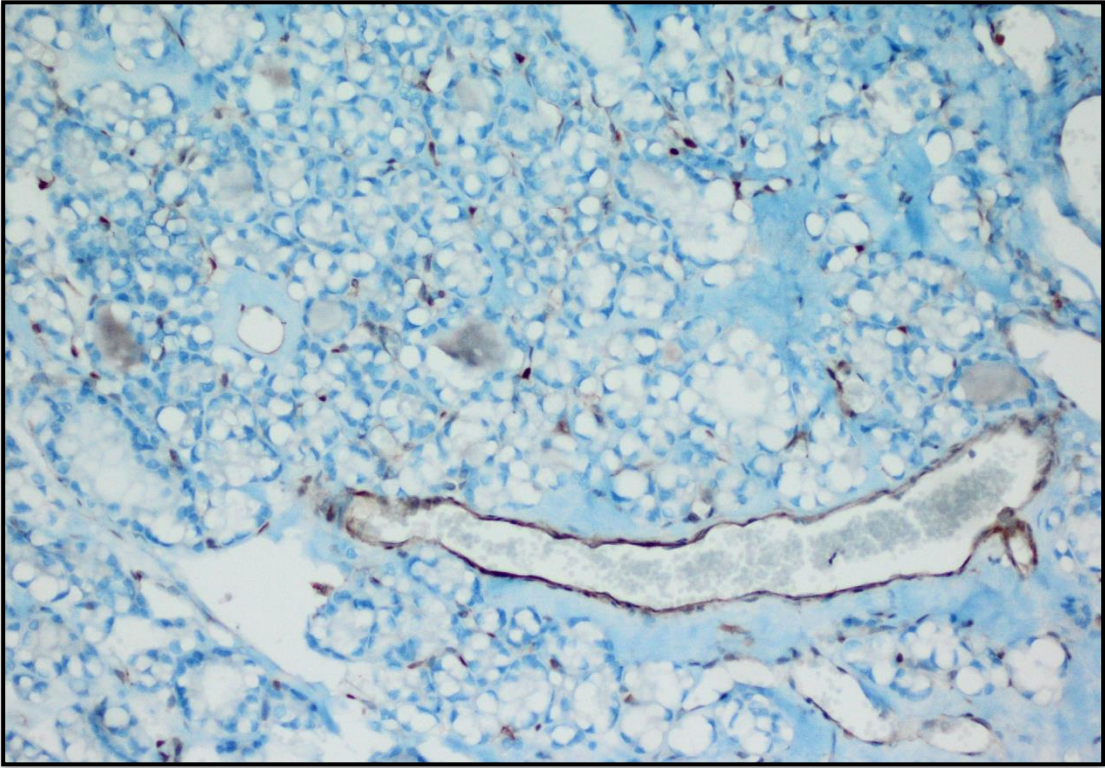
Resim 28. Olguların hiçbirinde CD56 ile ekspresyon kaybı saptanmadı. Boyanma yaygınlığı: %90 (CD56 x100)



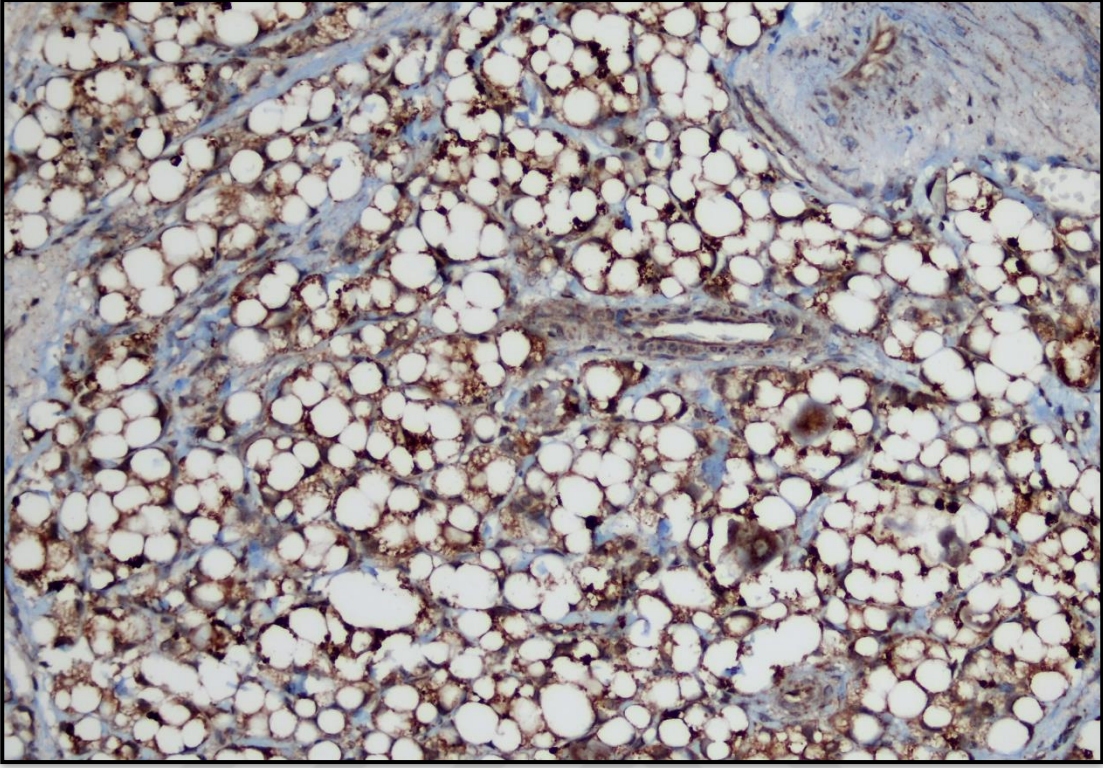
Resim 29. TYH tümörde çevre normal follikül epitel hücrelerine (siklin-D1 ile negatif) kıyasla artmış siklin-D1 ekspresyonu. Skor: +2 (Siklin-D1 x100)



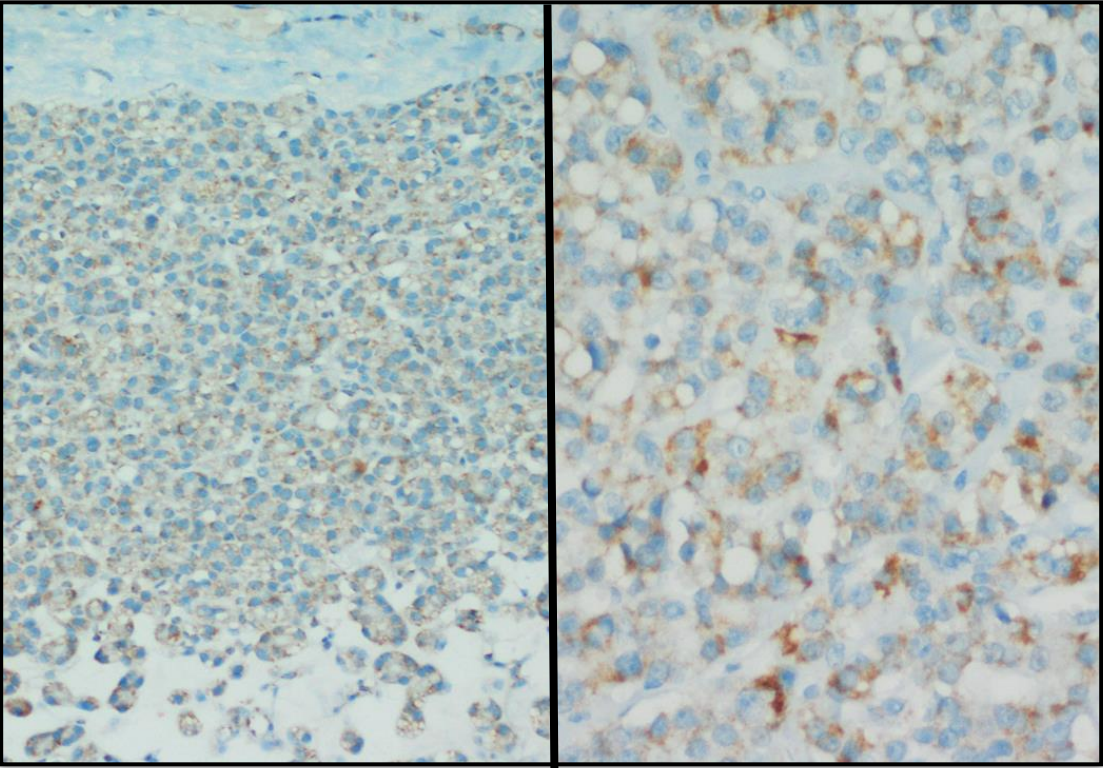
Resim 30. ALK, NTRK, NRAS ve adipofilin ile pozitif olgu saptanmadı (ALK, sol üst, x200, NTRK, sağ üst, x400, NRAS, sol alt, x100, adipofilin, sağ alt, x400).



Resim 31. THY NIFTP olgusunda PTEN kaybı. Tümör içi vasküler yapıları döşeyen endotelde PTEN pozitifliği izlenirken, neoplastik hücrelerde PTEN ile kayıp mevcut (PTEN, x200)



Resim 32. SDHB ekspresyon kaybı saptanan olgu yoktu (SDHB x200).



Resim 33. THY tümörde GRIM-19 (total skor:5) ve AMA pozitifliği (total skor:7) (GRIM-19, sol, x200, AMA, sağ, x400)

7. KAYNAKLAR

1. Lloyd R v, Osamura YR, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Baloch Z, Mete O, Asa SL. Immunohistochemical Biomarkers in Thyroid Pathology. doi:10.1007/s12022-018-9532-9
3. 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 Oncology*. 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386
4. Sassi SH, Tangour M, Mrad K, Abbes I, Amor H ben, Romdhane K ben. Signet-ring cell follicular adenoma of the thyroid. *APMIS*. 2010;118(2):165-166. doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02572.x
5. Schröder S, Böcker W. Signet-ring-cell thyroid tumors. Follicle cell tumors with arrest of folliculogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1985;9(9):619-629. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2996373>
6. Vigliani R, Galliano D, Iandolo M. Signet-ring-cell adenoma of the thyroid: description of a case and review of the literature. *Pathologica*. 1994;86(2):206-210.
7. Hamburger JI, Kini SR, Rebeck JW. Signet ring cell lymphoma of the thyroid: A case report. *Human Pathology*. 1985;16(10):1066-1068. doi:10.1016/S0046-8177(85)80286-0
8. Yalta T, Elagoz S, Uyar M, Topuz O, Ozer H, Tuncer E. Signet ring cell adenoma of the thyroid: A very rare entity. *Medical Principles and Practice*. 2009;19(1):76-78. doi:10.1159/000252840
9. A case report of signet ring cell type follicular carcinoma of thyroid. *Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgeons and the Japanese Society of Thyroid Surgery*. 2013;30(3):216-220. doi:10.11226/jaesjsts.30.3_216
10. Farhat NA, Onenerk AM, Krane JF, Dias-Santagata D, Sadow PM, Faquin WC. Primary Benign and Malignant Thyroid Neoplasms With Signet Ring Cells: Cytologic, Histologic, and Molecular Features. *American journal of clinical pathology*. 2017;148(3):251-258. doi:10.1093/ajcp/aqx074
11. Romero-Rojas AE, Diaz-Perez JA, Mastrodimos M, Chinchilla SI. Follicular thyroid carcinoma with signet ring cell morphology: Fine-needle aspiration cytology, histopathology, and

immunohistochemistry. *Endocrine Pathology*. 2013;24(4):239-245. doi:10.1007/s12022-013-9271-x

12. Gherardi G. Signet ring cell 'mucinous' thyroid adenoma: a follicle cell tumour with abnormal accumulation of thyroglobulin and a peculiar histochemical profile. *Histopathology*. 1987;11(3):317-326. doi:10.1111/j.1365-2559.1987.tb02636.x
13. Hysek M, Jatta K, Stenman A, et al. Signet ring cell variant of follicular thyroid carcinoma: Report of two cases with focus on morphological, expressional and genetic characteristics. *Diagnostic Pathology*. 2019;14(1):1-8. doi:10.1186/s13000-019-0904-3
14. Erdogae An G, Erdogae An MF, Delange F, Sav H, Guè Lluè S, Kamel & N. *Moderate to Severe Iodine Deficiency in Three Endemic Goitre Areas from the Black Sea Region and the Capital of Turkey*.
15. Maehara Y, Sakaguchi Y, Moriguchi S, et al. Signet ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer*. 1992;69(7):1645-1650. doi:10.1002/1097-0142(19920401)69:7<1645::AID-CNCR2820690702>3.0.CO;2-X
16. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Takahashi T. Characterization of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Journal of Surgical Oncology*. 1998;67(4):216-220. doi:10.1002/(SICI)1096-9098(199804)67:4<216::AID-JSO2>3.0.CO;2-B
17. Kang H, O'connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-Year Outcomes Evaluation of Mucinous and Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colon and Rectum. doi:10.1007/s10350-004-0932-1
18. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, Csicsko JF. Signet-ring Cell Carcinoma of the Breast: A Clinicopathologic Study of 24 Cases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1980;73(1):31-35. doi:10.1093/ajcp/73.1.31
19. Boland JM, Wampfler JA, Jang JS, et al. Pulmonary adenocarcinoma with signet ring cell features: A Comprehensive study from 3 distinct patient cohorts. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014;38(12):1681-1688. doi:10.1097/PAS.0000000000000280
20. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE. Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *American Journal of Clinical Pathology*. 1991;95(1):13-20. doi:10.1093/ajcp/95.1.13

21. Warner JN, Nakamura LY, Pacelli A, Humphreys MR, Castle EP. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(12):1130-1136. doi:10.4065/mcp.2010.0463
22. Requena L, Prieto VG, Requena C, et al. Primary signet-ring cell/histiocytoid carcinoma of the eyelid: A clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35(3):378-391. doi:10.1097/PAS.0b013e318209cac7
23. Ko YH, Jung CK, Oh SN, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the appendix: A rare case report and our 18-year experience. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(37):5763-5768. doi:10.3748/wjg.14.5763
24. el Hussein S, Khader SN. Primary signet ring cell carcinoma of the pancreas: Cytopathology review of a rare entity. *Diagnostic Cytopathology*. 2019;47(12):1314-1320. doi:10.1002/dc.24324
25. Ramia-Angel JM, Mansilla A, Muffak K. Article.; 2004. Accessed May 2, 2021. <http://www.joplink.net>
26. Papotti M, Galliano D, Monga G. Signet-ring cell carcinoid of the gallbladder. *Histopathology*. 1990;17(3):255-259. doi:10.1111/j.1365-2559.1990.tb00716.x
27. Droubi D, Zeitouni NC, Skitzki J, Bogner PN. Primary signet-ring cell carcinoma of the axilla. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2013;40(2):269-273. doi:10.1111/cup.12061
28. Balç S, Sağlam A, Usubutun A. Primary Signet-ring Cell Carcinoma of the Cervix: Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010;29(2):181-184. doi:10.1097/PGP.0b013e3181b70176
29. Kim H, Dorfman RF, Rappaport H. Signet ring cell lymphoma. A rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1978 Jun;2(2):119-32. PMID: 350062.
30. Spagnolo D v., Papadimitriou JM, Matz LR, Walters MNI. Nodular lymphomas with intracellular immunoglobulin inclusions: Report of three cases and a review. *Pathology*. 1982;14(4):415-427. doi:10.3109/00313028209092121
31. Galli C. Signet ring cells in ischemic ileitis. *International journal of surgical pathology*. 2000;8(3):239. doi:10.1177/106689690000800313

32. Mills Stacey E. *Histology for Pathologists, 4th. Edition, Endocrine System, Thyroid*. 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
33. Goldblum R. John, Lamps W. Laura, McKenney K. Jesse, Myers L. Jeffrey. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 8, Thyroid Gland. Elevent Edition. Elsevier; 2018.
34. 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(1):49-58. doi:10.1007/s12022-017-9511-6
35. Mete O, Asa SL. *Endocrine Pathology*. 1st ed. (Mete Ö, Asa SL, eds.). Cambridge University Press; 2016. Accessed March 8, 2021. www.cambridge.org
36. Nikiforov EY, Biddinger WP, Thompson DRL. *Diagnostic Surgical Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. 1st ed. Williams & Wilkins; 2009.
37. Gucer H. Neoplazi Dışı Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Patoloji - Özel Konular*. 2018;3(1):31-48.
38. Ge Y, Luna MA, Cowan DF, Truong LD, Ayala AG. Thyrolipoma and thyrolipomatosis: 5 case reports and historical review of the literature. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2009;13(6):384-389. doi:10.1016/j.anndiagpath.2009.08.003
39. Harach HR, Soubeyran I, Brown A, Bonneau D, Longy M. Thyroid pathologic findings in patients with Cowden disease. *Annals of Diagnostic Pathology*. 1999;3(6):331-340. doi:10.1016/S1092-9134(99)80011-2
40. Schröder S, Hüsselmann H, Böcker W. Lipid-rich cell adenoma of the thyroid gland - Report of a peculiar thyroid tumour. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. 1984;404(1):105-108. doi:10.1007/BF00704255
41. Tóth K, Péter I, Kremmer T, Sugár J. Lipid-rich cell thyroid adenoma: histopathology with comparative lipid analysis. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. 1990;417(3):273-276. doi:10.1007/BF01600145
42. Chetty R. Thyroid follicular adenoma composed of lipid-rich cells. *Endocrine Pathology*. 2011;22(1):31-34. doi:10.1007/s12022-010-9143-6

43. Ranaldi R, Goteri G, Bearzi I. Lipid-rich Adenoma of the Thyroid. *Pathology Research and Practice*. 1993;189(9):1101-1106. doi:10.1016/S0344-0338(11)80693-X
44. Chetty R. Thyroid follicular adenoma composed of lipid-rich cells. *Endocrine Pathology*. 2011;22(1):31-34. doi:10.1007/s12022-010-9143-6
45. Carcangiu ML, Sibley RK, Rosai J. Clear cell change in primary thyroid tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1985;9(10):705-722. doi:10.1097/00000478-198510000-00002
46. Val-Bernal JF, Martino M. Clear cell change in follicular adenoma of the thyroid. A diagnostic challenge. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2020;61(1):219-226. doi:10.47162/RJME.61.1.24
47. El-Sahrigy D, Zhang X, Elhosseiny A, Melamed MR. Signet-Ring Follicular Adenoma of the Thyroid Diagnosed by Fine Needle Aspiration. *Acta Cytologica*. 2004;48(1):87-90. doi:10.1159/000326290
48. Mendelsohn G. Signet-cell-simulating microfollicular adenoma of the thyroid. *American Journal of Surgical Pathology*. 1984;8(9):705-708. doi:10.1097/00000478-198409000-00010
49. Fellegara G, Rosai J. Signet Ring Cells in a Poorly Differentiated Hurthle Cell Carcinoma of the Thyroid Combined With Two Papillary Microcarcinomas. *International Journal of Surgical Pathology*. 2007;15(4):388-390. doi:10.1177/1066896907304993
50. Jung YY, Kim MK, Lee TJ, et al. The unique liquid-based cytologic findings of thyroid signet-ring follicular adenoma: A report of two cases with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytologica*. 2013;57(1):100-106. doi:10.1159/000342507
51. Yang GCH, Scognamiglio T, Kuhel WI. Fine-needle aspiration of mucin-producing thyroid tumors. *Acta Cytologica*. 2011;55(6):549-555. doi:10.1159/000333228
52. Brisigotti M, Lorenzini P, Alessi A, Fabbretti G, Baldoni C. Mucin-producing adenoma of the thyroid gland. *Tumori*. 1986;72(2):211-214. Accessed January 21, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3705196>
53. Gulwani H, Chopra P. Mucin-producing signet ring cell adenoma of the thyroid. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2008;51(4):507-508. doi:10.4103/0377-4929.43742

54. Jung YY, Kim MK, Lee TJ, et al. The unique liquid-based cytologic findings of thyroid signet-ring follicular adenoma: A report of two cases with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytologica*. 2013;57(1):100-106. doi:10.1159/000342507
55. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JKC, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008;130(5):736-744. doi:10.1309/AJCPKP2QUVN4RCCP
56. Kakudo K, Bai Y, Liu Z, Ozaki T. Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: A misnomer. *Pathology International*. 2012;62(3):155-160. doi:10.1111/j.1440-1827.2011.02773.x
57. Ganly I, Wang L, Tuttle RM, et al. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: Further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Human Pathology*. 2015;46(5):657-664. doi:10.1016/j.humpath.2015.01.010
58. Lubitz CC, Kong CY, McMahon PM, et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer*. 2014;120(9):1345-1352. doi:10.1002/cncr.28562
59. Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: The impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Modern Pathology*. 2017;30(6):810-825. doi:10.1038/modpathol.2017.9
60. Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, et al. Clinical Safety of Renaming Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Is NIFTP Truly Benign? *World Journal of Surgery*. 2018;42(2):321-326. doi:10.1007/s00268-017-4182-5
61. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. *JAMA Oncology*. 2018;4(8):1125-1126. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1446

62. Macerola E, Proietti A, Basolo F. Noninvasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A new entity. *Gland Surgery*. 2020;9(Suppl 1):S47-S53. doi:10.21037/gs.2019.12.24
63. Canini V, Leni D, Pincelli AI, et al. Clinical-pathological issues in thyroid pathology: study on the routine application of NIFTP diagnostic criteria. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-49851-1
64. LiVolsi VA, Baloch Z. Noninvasive Follicular Tumor With Papillary-like Nuclear Features: A Practice Changer in Thyroid Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. Published online March 30, 2020. doi:10.5858/arpa.2019-0689-ra
65. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020
66. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM, Ghossein RA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017;27(4):512-517. doi:10.1089/thy.2016.0649
67. Rosario PW. Long-Term Outcomes of Patients with Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) ≥ 4 cm Treated Without Radioactive Iodine. *Endocrine Pathology*. 2017;28(4):367-368. doi:10.1007/s12022-017-9493-4
68. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): A review for clinicians. *Endocrine-Related Cancer*. 2021;26(5):R259-R266. doi:10.1530/ERC-19-0048
69. Fu G, Polyakova O, MacMillan C, Ralhan R, Walfish PG. Programmed Death - Ligand 1 Expression Distinguishes Invasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma from Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features. *EBioMedicine*. 2017;18:50-55. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.031
70. Thompson LDR. Update on follicular variant of papillary thyroid carcinoma with an emphasis on new terminology: Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Diagnostic Histopathology*. 2016;22(5):171-178. doi:10.1016/j.mpdhp.2016.04.009

71. Cho U, Kim Y, Jeon S, Jung CK. CD56 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma is Highly Dependent on the Histologic Subtype: A Potential Diagnostic Pitfall. Published online 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-42809/v1
72. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Papillary thyroid carcinoma: a study of its many morphologic expressions and clinical correlates. *Pathol Annu*. 1985;20 Pt 1:1-44. PMID: 3887295.
73. Variakojis D, Getz ML, Paloyan E, Straus FH. Papillary clear cell carcinoma of the thyroid gland. *Human Pathology*. 1975;6(3):384-390. doi:10.1016/S0046-8177(75)80101-8
74. Andrews GA, Kniseley RM. Transformation of thyroidal carcinoma to clear-cell type. *American journal of clinical pathology*. 1956;26(12):1427-1438. doi:10.1093/ajcp/26.12.1427
75. Galera-Davidson H. Diagnostic Problems in Thyroid FNAs. *Diagn Cytopathol*. 1997;17:422-428. doi:10.1002/(SICI)1097-0339(199712)17:6
76. Morrison C, Wakely P. Aspiration Cytopathology of Metastatic Mucinous Papillary Thyroid Carcinoma. *Modern Pathology* 2001 14:4. 2001;14(4):361-365. doi:10.1038/modpathol.3880316
77. Koike A, Naruse T, Kanemitsu T, et al. Clear cell carcinoma of the thyroid. A case report. *The Japanese Journal of Surgery*. 1989;19(2):237-240. doi:10.1007/BF02471593
78. Ishimaru Y, Fukuda S, Kurano R, Miura K, Tajiri -i. J, Maeda -i. K. Follicular thyroid carcinoma with clear cell change showing unusual ultrastructural features. *American Journal of Surgical Pathology*. 1988;12(3):240-246. doi:10.1097/00000478-198803000-00009
79. Dralle H, Böcker W. Immunohistochemical and electron microscope analysis of adenomas of the thyroid gland - I. A comparative investigation of hot and cold nodules. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology*. 1977;374(4):285-301. doi:10.1007/BF00432652
80. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 1984;8(3):187-192. doi:10.1097/00000478-198403000-00004
81. Sayar I, Peker K, Gelincik I, Demirtas L, Isik A. Clear cell variant of follicular thyroid carcinoma with normal thyroid-stimulating hormone value: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8(1):160. doi:10.1186/1752-1947-8-160

82. Schröder S, Böcker W. Clear-cell carcinomas of thyroid gland: a clinicopathological study of 13 cases. *Histopathology*. 1986;10(1):75-89. doi:10.1111/j.1365-2559.1986.tb02462.x
83. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Amendoeira I, et al. Rare Tumors of the Thyroid Gland: Diagnosis and WHO Classification. Published online September 20, 2017;1-4. doi:10.1007/978-3-319-61182-2_1
84. Landon G, Ordóñez NG. Clear cell variant of medullary carcinoma of the thyroid. *Human Pathology*. 1985;16(8):844-847. doi:10.1016/S0046-8177(85)80257-4
85. Erickson LA, Mete O. Editorial: Special Issue on Immunohistochemical Biomarkers in Endocrine Pathology. Published online 2022. doi:10.1007/s12022-018-9535-6
86. Dai X, Zhao L, Peng F. Primary clear cell carcinoma of the thymus and literature comparison of features. *Cancer Management and Research*. 2018;10:513-518. doi:10.2147/CMAR.S158452
87. Porubsky S, Rudolph B, Rückert JC, et al. EWSR1 translocation in primary hyalinising clear cell carcinoma of the thymus. *Histopathology*. 2019;75(3):431-436. doi:10.1111/his.13890
88. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the Thyroid Gland: Report of a Large Series from the Mayo Clinic. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2015;38(4):338-342. doi:10.1097/COC.0b013e31829d1d09
89. Miura T, Miura T, Nakamura J, et al. Thyroid Metastasis of Gastric Cancer: A Rare Occasion With Poor Prognosis. *Gastroenterology Research*. 2010;3(5):219-222. doi:10.4021/gr.v3i5.230
90. Feng X, Sheng L. Gastric adenocarcinoma with thyroid metastasis: A case study and literature review. *Oncology Letters*. 2013;5(5):1653-1655. doi:10.3892/OL.2013.1206
91. Cantisani V, Lodise P, Cosimo C di, et al. Metastatic Signet Ring Cell Carcinoma Presenting as a Thyroid Diffuse Involvement: Report of a Case Studied with Q-elastographic and Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Features: <https://doi.org/10.1177/030089161309900321>. 2018;99(3). doi:10.1177/030089161309900321
92. Morita K, Sakamoto T, Ota S, et al. Ultrasound findings of diffuse metastasis of gastric signet-ring-cell carcinoma to the thyroid gland. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2017;44(1):133-139. doi:10.1007/S10396-016-0746-5

93. YY W, LM S, S S, QK L. Metastatic signet ring cell carcinoma presenting as a thyroid nodule: report of a case with fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*. 2010;38(8):597-602. doi:10.1002/DC.21289
94. Handra-Luca A. Signet-ring cell adenoma of the thyroid and rheumatoid arthritis: Incidental association or methotrexate-related change? *Reumatologia*. 2017;55(4):155-156. doi:10.5114/reum.2017.69774
95. Mochizuki M, Saito K, Kanazawa K. Benign Follicular Thyroid Nodule Composed of Signet-ring-like Cells with PAS-negative Thyroglobulin Accumulation in Dilatated Rough Endoplasmic Reticulums. *Pathology International*. 1992;42(2):111-114. doi:10.1111/j.1440-1827.1992.tb03084.x
96. Markaki S, Prevedorou D, Kyratsis G, Bouropoulou V. Follicular thyroid adenoma: signet ring cell variant. *Archives d'anatomie et de cytologie pathologiques*. 1990;38(3):114-116. Accessed January 21, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2363591>
97. Balaton AJ, le Gland PF. [Vacuolated-cell microfollicular adenoma of the thyroid]. *Annales de pathologie*. 1987;7(1):69-72. Accessed January 21, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3620023>
98. Alsop JE, Yerbury PJ, O'Donnell PJ, Heyderman E. Signet-ring cell microfollicular adenoma arising in a nodular ectopic thyroid. A case report. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1986;15(10):518-519. doi:10.1111/j.1600-0714.1986.tb00568.x
99. Rigaud C, Peltier F, Bogomoletz W v. Mucin producing microfollicular adenoma of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*. 1985;38(3):277. doi:10.1136/JCP.38.3.277
100. Freitag CE, Schoenfield L, Nabhan FA, Naturale RT, Jin M. Fine-needle aspiration cytology of a thyroid nodule: Challenging morphologic considerations. *CytoJournal*. 2019;16:5. doi:10.4103/cytojournal.cytojournal_8_18
101. Morrison C, Wakely P. J. Aspiration cytopathology of metastatic mucinous papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology*. 2001;14(4):361-365. doi:10.1038/modpathol.3880316
102. Tezel Güler G, Özdemir Ateş D. *Histokimya Rehberi*. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
103. Usta U. *Patoloji Laboratuvar Teknikleri ve Laboratuvar Yönetimi*. Kongre Kitabevi; 2019.

104. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology*. 2000;36(5):415-420. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00890.x
105. Gucer H, Caliskan S, Kefeli M, Mete O. Do You Know the Details of Your PAX8 Antibody? Monoclonal PAX8 (MRQ-50) Is Not Expressed in a Series of 45 Medullary Thyroid Carcinomas. *Endocrine Pathology*. 2020;31(1):33-38. doi:10.1007/s12022-019-09603-3
106. Torregrossa L, Faviana P, Camacci T, et al. Galectin-3 is highly expressed in nonencapsulated papillary thyroid carcinoma but weakly expressed in encapsulated type; comparison with Hector Battifora mesothelial cell 1 immunoreactivity. *Human Pathology*. 2007;38(10):1482-1488. doi:10.1016/j.humpath.2007.02.013
107. Casey MB, Lohse CM, Lloyd R v. Distinction between papillary thyroid hyperplasia and papillary thyroid carcinoma by immunohistochemical staining for cytokeratin 19, galectin-3, and HBME-1. *Endocrine Pathology*. 2003;14(1):55-60. doi:10.1385/EP:14:1:55
108. Palmer RH, Verneris E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: Signalling in development and disease. *Biochemical Journal*. 2009;420(3):345-361. doi:10.1042/BJ20090387
109. Sahoo S, Hoda SA, Rosai J, DeLellis RA. Cytokeratin 19 immunoreactivity in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: A note of caution. *American Journal of Clinical Pathology*. 2001;116(5):696-702. doi:10.1309/6D9D-7JCM-X4T5-NNJY
110. Satoh F, Umemura S, Yasuda M, Osamura RY. Neuroendocrine marker expression in thyroid epithelial tumors. *Endocrine Pathology*. 2001;12(3):291-299. doi:10.1385/EP:12:3:291
111. el Demellawy D, Nasr AL, Babay S, Alowami S. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathology Research and Practice*. 2009;205(5):303-309. doi:10.1016/j.prp.2008.11.011
112. Golu I, Vlad M, Dema A, et al. The absence of CD56 expression can differentiate papillary thyroid carcinoma from other thyroid lesions. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2017;60(2):161-166. doi:10.4103/0377-4929.208378
113. Salama ME, Ibrahim WS. Use of CD56 and cyclin D1 in differentiating thyroid hyperplasia from papillary thyroid carcinoma. *Egyptian Journal of Pathology*. 2016;36(1):39-42. doi:10.1097/01.xej.0000482439.44901.aa

114. Motokura T, Arnold A. Cyclins and oncogenesis. *BBA - Reviews on Cancer*. 1993;1155(1):63-78. doi:10.1016/0304-419X(93)90022-5
115. Wang S, Lloyd R v., Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan NA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. *Modern Pathology*. 2000;13(8):882-887. doi:10.1038/modpathol.3880157
116. Sanjari M, Kordestani Z, Safavi M, Mashrouteh M, FekriSoofiAbadi M, Ghaseminejad Tafreshi A. Enhanced expression of Cyclin D1 and C-myc, a prognostic factor and possible mechanism for recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Scientific Reports*. 2020;10(1):1-9. doi:10.1038/s41598-020-61985-1
117. Temmim L, Ebraheem AK, Baker H, Sinowatz F. Cyclin D1 protein expression in human thyroid gland and thyroid cancer. *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*. 2006;35(2):125-129. doi:10.1111/j.1439-0264.2005.00648.x
118. Lamba Saini M, Weynand B, Rahier J, Mourad M, Hamoir M, Marbaix E. Cyclin D1 in well differentiated thyroid tumour of uncertain malignant potential. *Diagnostic Pathology*. 2015;10(1):32. doi:10.1186/s13000-015-0262-8
119. Khoo MLC, Beasley NJP, Ezzat S, Freeman JL, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(4):1814-1818. doi:10.1210/jcem.87.4.8353
120. Basolo F, Caligo MA, Pinchera A, et al. Cyclin D1 overexpression in thyroid carcinomas: Relation with clinico-pathological parameters, retinoblastoma gene product, and ki67 labeling index. *Thyroid*. 2000;10(9):741-746. doi:10.1089/thy.2000.10.741
121. Kelly LM, Barila G, Liu P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(11):4233-4238. doi:10.1073/pnas.1321937111
122. Pérot G, Soubeyran I, Ribeiro A, et al. Identification of a Recurrent STRN/ALK Fusion in Thyroid Carcinomas. Toland AE, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e87170. doi:10.1371/journal.pone.0087170
123. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050

124. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(10):685-700. doi:10.1038/nrc3580
125. Hamatani K, Mukai M, Takahashi K, Hayashi Y, Nakachi K, Kusunoki Y. Rearranged Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene in Adult-Onset Papillary Thyroid Cancer Amongst Atomic Bomb Survivors. doi:10.1089/thy.2011.0511
126. Panebianco F, Nikitski A v., Nikiforova MN, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocrine-Related Cancer*. 2019;26(11):803-814. doi:10.1530/ERC-19-0325
127. Hou P, Liu D, Shan Y, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(4):1161-1170. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1125
128. Sulis M, Parsons R. PTEN: from pathology to biology. *Trends in cell biology*. 2003;13(9):478-483. doi:10.1016/S0962-8924(03)00175-2
129. Cameselle-Teijeiro J, Fachal C, Cabezas-Agrícola JM, et al. Thyroid Pathology Findings in Cowden Syndrome. *American Journal of Clinical Pathology*. 2015;144(2):322-328. doi:10.1309/AJCP84INGJUVTBME
130. Barletta JA, Bellizzi AM, Hornick JL. Immunohistochemical staining of thyroidectomy specimens for pten can aid in the identification of patients with cowden syndrome. *American Journal of Surgical Pathology*. 2011;35(10):1505-1511. doi:10.1097/PAS.0b013e31822fbc7d
131. Jonker LA, Lebbink CA, Jongmans MCJ, et al. Recommendations on Surveillance for Differentiated Thyroid Carcinoma in Children with PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *European Thyroid Journal*. 2020;9(5):234-242. doi:10.1159/000508872
132. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: Characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid*. 2011;21(2):135-144. doi:10.1089/thy.2010.0226
133. Cameselle-Teijeiro JM, Mete O, Asa SL, LiVolsi V. Inherited Follicular Epithelial-Derived Thyroid Carcinomas: From Molecular Biology to Histological Correlates. *Endocrine Pathology*. 2021;32(1):77-101. doi:10.1007/s12022-020-09661-y

134. Laury AR, Bongiovanni M, Tille JC, Kozakewich H, Nosé V. Thyroid pathology in PTEN-hamartoma tumor syndrome: Characteristic findings of a distinct entity. *Thyroid*. 2011;21(2):135-144. doi:10.1089/thy.2010.0226
135. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Modern Pathology* 2018 32:1. 2018;32(1):147-153. doi:10.1038/s41379-018-0118-3
136. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(Suppl 8):viii5. doi:10.1093/ANNONC/MDZ383
137. Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(7):927-935. doi:10.1097/PAS.0000000000001062
138. Chu YH, Wirth LJ, Farahani AA, et al. Clinicopathologic features of kinase fusion-related thyroid carcinomas: an integrative analysis with molecular characterization. *Modern Pathology*. 2020;33(12):2458-2472. doi:10.1038/s41379-020-0638-5
139. Jeong SH, Hong HS, Kwak JJ, Lee EH. Analysis of RAS mutation and PAX8/PPAR γ rearrangements in follicular-derived thyroid neoplasms in a Korean population: Frequency and ultrasound findings. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(8):849-857. doi:10.1007/s40618-015-0311-x
140. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676. doi:10.1016/J.CELL.2014.09.050
141. Seethala RR, Chiosea SI, Liu CZ, Nikiforova M, Nikiforov YE. Clinical and Morphologic Features of ETV6-NTRK3 Translocated Papillary Thyroid Carcinoma in an Adult Population without Radiation Exposure. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(4):446. doi:10.1097/PAS.0000000000000814
142. Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1105358>. 2012;366(3):207-215. doi:10.1056/NEJMOA1105358

143. Mise Y, Zimmitti G, Shindoh J, et al. RAS Mutations Predict Radiologic and Pathologic Response in Patients Treated with Chemotherapy Before Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2014 22:3. 2014;22(3):834-842. doi:10.1245/S10434-014-4042-6
144. JL B, ER F, SR H, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature*. 1987;327(6120):293-297. doi:10.1038/327293A0
145. Fukahori M, Yoshida A, Hayashi H, et al. The Associations Between RAS Mutations and Clinical Characteristics in Follicular Thyroid Tumors: New Insights from a Single Center and a Large Patient Cohort. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2012;22(7):683-689. doi:10.1089/THY.2011.0261
146. Chrisoula D. Scopa. Histopathology of thyroid tumors. An overview. *Hormones*. 2004;3(2):100-110.
147. Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simões M. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Impact on the reclassification of thyroid nodules. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(4):R247-R258. doi:10.1530/ERC-17-0513
148. Ohori NP, Wolfe J, Carty SE, et al. The influence of the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) resection diagnosis on the false-positive thyroid cytology rate relates to quality assurance thresholds and the application of NIFTP criteria. *Cancer Cytopathology*. 2017;125(9):692-700. doi:10.1002/cncy.21892
149. Giannini R, Ugolini C, Poma AM, et al. Identification of Two Distinct Molecular Subtypes of Non-Invasive Follicular Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features by Digital RNA Counting. *Thyroid*. 2017;27(10):1267-1276. doi:10.1089/thy.2016.0605
150. Lee SE, Hwang TS, Choi Y la, et al. Molecular profiling of papillary thyroid carcinoma in korea with a high prevalence of BRAFV600E mutation. *Thyroid*. 2017;27(6):802-810. doi:10.1089/thy.2016.0547
151. Shi Y, Zou M, Schmidt H, et al. High Rates of ras Codon 61 Mutation in Thyroid Tumors in an Iodide-deficient Area. *Cancer Research*. 1991;51(10).
152. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Modern pathology : an*

- official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24(1):147-151. doi:10.1038/MODPATHOL.2010.185
153. Lau E, Freitas P, Costa J, et al. Loss of mitochondrial SDHB expression: What is its role in diffuse thyroid lipomatosis? *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(3):165-167. doi:10.1055/s-0034-1398559
 154. Asa SL. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(3):225. doi:10.1136/JCP.2003.008474
 155. Straccia P, Santeusano G, Pierconti F, Brunelli C, Fadda G. Cytologic Diagnosis of Oncocytic Neoplasms of the Thyroid Gland: The Importance of the Clinical Scenario. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2019;27(10):726-731. doi:10.1097/PAI.0000000000000713
 156. Tsybrovskyy O, Rößmann-Tsybrovskyy M. Oncocytic versus mitochondrion-rich follicular thyroid tumours: should we make a difference? *Histopathology*. 2009;55(6):665-682. doi:10.1111/J.1365-2559.2009.03441.X
 157. Máximo V, Lima J, Prazeres H, Soares P, Sobrinho-Simões M. The biology and the genetics of Hürthle cell tumors of the thyroid. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19(4):R131-R147. doi:10.1530/ERC-11-0354
 158. Máximo V, Botelho T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid. *British Journal of Cancer*. 2005;92(10):1892-1898. doi:10.1038/sj.bjc.6602547
 159. Heid HW, Moll R, Schwetlick I, Rackwitz HR, Keenan TW. Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and diseases. *Cell and Tissue Research*. 1998;294(2):309-321. doi:10.1007/s004410051181
 160. Fujimoto M, Matsuzaki I, Nishitsuji K, et al. Adipophilin expression in cutaneous malignant melanoma is associated with high proliferation and poor clinical prognosis. *Laboratory Investigation*. 2020;100(5):727-737. doi:10.1038/s41374-019-0358-y

161. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: An immunohistochemical study of 117 cases. *Modern Pathology*. 2010;23(4):567-573. doi:10.1038/modpathol.2010.1
162. Takada N, Hirokawa M, Ito A, et al. Cytoplasmic Lipid Accumulation Characteristic of the Cribriform Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *Pathobiology*. 2017;84(5):251-257. doi:10.1159/000477910
163. Mahul B. Amin, Stephen Edge, Frederick Greene, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Springer*. 8th Edition. Springer; 2017.
164. Harach HR, Franssila KO. Thyroglobulin immunostaining in follicular thyroid carcinoma: relationship to the degree of differentiation and cell type. *Histopathology*. 1988;13(1):43-54. doi:10.1111/j.1365-2559.1988.tb02002.x
165. Ordóñez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: A review and update. *Advances in Anatomic Pathology*. 2012;19(3):140-151. doi:10.1097/PAP.0b013e318253465d
166. Nonaka D, Tang Y, Chiriboga L, Rivera M, Ghossein R. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. *Modern Pathology*. 2008;21(2):192-200. doi:10.1038/modpathol.3801002
167. Shintaku M, Honda T. Identification of oncocytic lesions of salivary glands by anti-mitochondrial immunohistochemistry. *Histopathology*. 1997;31(5):408-411. doi:10.1046/j.1365-2559.1997.2870891.x
168. Nozaki Y, Yamamoto H, Iwasaki T, et al. Clinicopathological features and immunohistochemical utility of NTRK-, ALK-, and ROS1-rearranged papillary thyroid carcinomas and anaplastic thyroid carcinomas. *Human Pathology*. 2020;106:82-92. doi:10.1016/j.humpath.2020.09.004
169. Uguen A, Talagas M, Costa S, et al. NRAS Q61R, BRAF V600E immunohistochemistry: A concomitant tool for mutation screening in melanomas. *Diagnostic Pathology*. 2015;10(1):1-10. doi:10.1186/s13000-015-0359-0
170. Massi D, Simi L, Sensi E, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of NRASQ61R mutation in melanoma. *Modern Pathology*. 2015;28(4):487-497. doi:10.1038/modpathol.2014.137

171. Ostler DA, Prieto VG, Reed JA, Deavers MT, Lazar AJ, Ivan D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology: An immunohistochemical study of 117 cases. *Modern Pathology*. 2010;23(4):567-573. doi:10.1038/modpathol.2010.1
172. Zhou T, Chao L, Rong G, Wang C, Ma R, Wang X. Down-regulation of GRIM-19 is associated with STAT3 overexpression in breast carcinomas. *Human Pathology*. 2013;44(9):1773-1779. doi:10.1016/j.humpath.2012.12.018
173. Li F, Ren W, Zhao Y, et al. Downregulation of GRIM-19 is associated with hyperactivation of p-STAT3 in hepatocellular carcinoma. *Medical Oncology*. 2012;29(5):3046-3054. doi:10.1007/s12032-012-0234-8
174. Hao M, Shu Z, Sun H, et al. GRIM-19 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Human Pathology*. 2015;46(12):1815-1820. doi:10.1016/j.humpath.2015.07.020
175. Park WY, Jeong SM, Lee JH, et al. Diagnostic value of decreased expression of CD56 protein in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Basic and Applied Pathology*. 2009;2(2):63-68. doi:10.1111/j.1755-9294.2009.01045.x
176. Seybt TP, Ramalingam P, Huang J, Looney SW, Reid MD. Cyclin D1 expression in benign and differentiated malignant tumors of the thyroid gland: Diagnostic and biologic implications. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*. 2012;20(2):124-130. doi:10.1097/PAI.0b013e31822d4783
177. Lee YC, Chen JY, Huang CJ, Chen HS, Yang AH, Hang JF. Detection of NTRK1/3 Rearrangements in Papillary Thyroid Carcinoma Using Immunohistochemistry, Fluorescent In Situ Hybridization, and Next-Generation Sequencing. *Endocrine Pathology*. 2020;31(4):348-358. doi:10.1007/s12022-020-09648-9
178. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(11):646-653. doi:10.1038/nrendo.2016.110
179. Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, et al. Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head and Neck*. 2018;40(4):855-866. doi:10.1002/hed.25029
180. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(18):2164-2167. doi:10.1001/jama.295.18.2164

181. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
182. 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. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
183. U.S. Cancer Statistics Working Group. *United States Cancer Statistics:1999-2014 Incidence and Mortality Web-Based Report*. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2017. Available at: [Http://www.cdc.gov/uscs](http://www.cdc.gov/uscs).
184. Chan AS. Ultrastructural observations on the formation of follicles in the human fetal thyroid. *Cell and Tissue Research*. 1983;233(3):693-698. doi:10.1007/BF00212236
185. Pagni F, Ronchi S, di Bella C, Serra G, Costantini M, Leone BE. Signet-ring cell differentiation in FNA cytology of a primitive thyroid carcinoma. *Cytopathology*. 2013;24(4):274-275. doi:10.1111/j.1365-2303.2012.00965.x
186. Aydin O, Ozturk M, Sari F, Caliskan S. Signet Ring Cell Adenoma Of Thyroid. Published online 2012.
187. Baloch ZW, LiVolsi VA. Clonality in thyroid nodules: The hyperplasia-neoplasia sequence. *Endocrine Pathology* 1998 9:4. 1998;9(4):287-292. doi:10.1007/BF02739688
188. Diaz-Arias AA, Bickel JT, Loy TS, Croll GH, Puckett CL, Havey AD. Follicular carcinoma with clear cell change arising in lingual thyroid. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1992;74(2):206-211. doi:10.1016/0030-4220(92)90384-3
189. Harach HR, Virgili E, Soler G, Zusman SB, Day ES. Cytopathology of Follicular Tumours of the Thyroid With Clear Cell Change. *Cytopathology*. 1991;2(3):125-135. doi:10.1111/j.1365-2303.1991.tb00397.x
190. Wang J, Guli QR, Ming XC, et al. Primary mucinous carcinoma of thyroid gland with prominent signet-ring-cell differentiation: A case report and review of the literature. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:1521-1528. doi:10.2147/OTT.S158975

191. Wheeler YY, Stoll LM, Sheth S, Li QK. Metastatic signet ring cell carcinoma presenting as a thyroid nodule: Report of a case with fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2010;38(8):597-602. doi:10.1002/dc.21289
192. Perry KD, Hope J, Yang J. Dyshormonogenetic goiter-like changes in a child with congenital hypothyroidism and a euthyroid adult. *Diagnostic Cytopathology*. 2013;41(8):720-724. doi:10.1002/DC.21861
193. Lam S, Lang BH-H. A Review of the Pathogenesis and Management of Multinodular Goiter. *Thyroid Disorders - Focus on Hyperthyroidism*. Published online May 21, 2014. doi:10.5772/57547
194. Gürleyik E, Gurleyik G, Karapolat B, Onsal U. Incidental Papillary Thyroid Microcarcinoma in an Endemic Goiter Area. *Journal of Thyroid Research*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1784397
195. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ*. 2007;177(11):1357-1361. doi:10.1503/cmaj.061730
196. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. Published online 2022. doi:10.1007/s12022-018-9527-6
197. DePinho RA. The age of cancer. *Nature*. 2000;408(6809):248-254. doi:10.1038/35041694
198. Gorbunova V, Seluanov A, Mao Z, Hine C. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Research*. 2007;35(22):7466-7474. doi:10.1093/nar/gkm756
199. Kim S, Kim K, Song Y peck, Sung HK, Lee KE, Park SK. Clinical Significance of Tumor Size in Papillary Thyroid Microcarcinoma: a Meta-Analysis. *Journal of Endocrine Surgery*. 2018;18(2):142. doi:10.16956/jes.2018.18.2.142
200. Canini V, Leni D, Pincelli AI, et al. Clinical-pathological issues in thyroid pathology: study on the routine application of NIFTP diagnostic criteria. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-49851-1
201. Chu YH, Sadow PM. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Diagnostic updates and molecular advances. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2020;37(5):213-218. doi:10.1053/j.semmp.2020.06.001

202. Saliba M, Katabi N, Dogan S, Xu B, Ghossein RA. NRAS Q61R immunohistochemical staining in thyroid pathology: sensitivity, specificity and utility. *Histopathology*. Published online August 3, 2021. doi:10.1111/HIS.14396
203. Rigaud C, Bogomoletz W v. "Mucin secreting" and "mucinous" primary thyroid carcinomas: pitfalls in mucin histochemistry applied to thyroid tumours. *J Clin Pathol*. 1987;40:890-895. doi:10.1136/jcp.40.8.890
204. Abd El Atti RM, Shash LS. Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012;24(4):175-184. doi:10.1016/j.jnci.2012.10.002
205. Panebianco F, Nikitski A v., Nikiforova MN, et al. Characterization of thyroid cancer driven by known and novel ALK fusions. *Endocrine-Related Cancer*. 2019;26(11):803-814. doi:10.1530/ERC-19-0325
206. Viswanathan K, Chu YH, Faquin WC, Sadow PM. Cytomorphologic features of NTRK-rearranged thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathology*. 2020;128(11):812-827. doi:10.1002/cncy.22374
207. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney–Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Modern Pathology* 2011 24:1. 2010;24(1):147-151. doi:10.1038/modpathol.2010.185
208. Beg S, Siraj AK, Jehan Z, et al. PTEN loss is associated with follicular variant of Middle Eastern papillary thyroid carcinoma. *British Journal of Cancer* 2015 112:12. 2015;112(12):1938-1943. doi:10.1038/bjc.2015.169
209. 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. doi:10.1111/his.13380

EKLER

Ek No

Sayfa

Ek 1. Etik Kurul Onayı

141



Ek 1. Etik Kurul Onayı



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-164
Konu : Etik Kurul

14.07.2021

Sayın Doç. Dr. Hasan GÜÇER

“**Tiroid Bezinin Berrak Hücreli Morfoloji Sergileyen Neoplazilerinde İmmünohistokimyasal Bulgular**” isimli ve 2020/21 karar numaralı çalışma isminin; “**Tiroid Bezinin Primer Taşlı Yüzük Hücreli (Vakuole) Neoplazilerinin Morfolojik, Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Analizi**” olarak değiştirilmesi talebiniz etik kurulumuz yönergesine göre 08.07.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 70014489556b

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

Fener Mah. Zihni Derin Yerleşkesi 53100 Rize / TÜRKİYE
Telefon No : +90 (464) 223 61 26 Faks No : +90 (464) 223 53 76
e-Posta : [Internet Adresi: http://www.erdogan.edu.tr/](http://www.erdogan.edu.tr/)
Kep Adresi:

Bilgi için : BURAKHANKAYA

