

Anaplastik Tiroid Karsinomu Tanısında Morfolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguların Yeri: 10 Yıllık Seri

Özlem SARAYDAROĞLU¹, Rabia DÖLEK¹, Özen ÖZ GÜL², Ercüment GÜRLÜLER³,

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Tüm tiroid kanserleri içinde en agresif ve mortal seyirli kanser türü olan anaplastik karsinom, andiferansiye follikül epitel hücrelerinden kaynaklanır. Genellikle ileri yaşta ortaya çıkar. Hızlı büyüyen boyun kitlesi, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, solunum güçlüğü en sık görülen başvuru yakınmalarıdır. 2011-2022 yılları arasında merkezimizde anaplastik karsinom tanısı almış 18 olguda klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların tanıdaki yeri ve sağ kalım özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışıldı. Klinik seyir ve görüntüleme yöntemleri anaplastik karsinom için kuşku uyandırır ancak kesin tanı patolojik olarak anaplastik morfolojinin görülmesi ve yardımcı bazı immünohistokimyasal ve/veya moleküler tetkiklerin yapılması ile konur. Farklı histopatolojik görümlere sahip olabilen bu tümörlerde andiferansiye özellikler gösteren karsinomlar, sarkomlar ve lenfomalar ayırıcı tanı için alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik, İmmünohistokimya, Tiroid, Andiferansiye

Morphological and Immunohistochemical Findings in the Diagnosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A 10-Year Series

ABSTRACT

Anaplastic carcinoma, the most aggressive and mortal type of thyroid cancer, arises from undifferentiated follicular epithelial cells. It is usually encountered in older ages. Rapidly growing mass in neck, difficulty in swallowing, hoarseness and difficulty breathing are the most common presenting symptoms. 18 cases diagnosed with anaplastic carcinoma between 2011 and 2022 in our center, were evaluated. Clinical, histopathological, immunohistochemical findings and survival characteristics of the cases were discussed in light of literature. Clinical and imaging findings raise suspicion for anaplastic carcinoma, but the definitive diagnosis is made histopathologically by observing the anaplastic morphology and using immunohistochemical and/or molecular tests. For these tumors which may have different histopathological appearances, carcinomas with undifferentiated features, sarcomas and lymphomas should be included in the differential diagnosis.

Keywords: Anaplastic. Immunohistochemistry. Thyroid. Undifferentiated.

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) en agresif ve öldürücü malignitelerden biridir¹. Tüm tiroid kanserlerinin %1-4'ünü oluşturan nadir bir tümördür². Bir yıllık sağ kalım oranı %10-20 olan bu tümörler andiferansiye follikül epitel hücrelerinden köken almaktadır³⁻⁵. Genellikle ileri yaşta hastalarda

gözlenmekle birlikte daha genç yaşta hastalarda da görülebilmektedir^{2,5,6}.

Birçok hasta hızlı büyüyen boyun kitlesi ile başvurur. Sıklıkla komşu yapılarla invazyon ve basıya bağlı semptomlar ortaya çıkar. Yutma güçlüğü, ses kısıklığı, solunum güçlüğü, nefes darlığı, ağrı bu semptomların başlıcalarıdır^{1,2,7,8}. Direkt boyun cildi invazyonu da görülebilir².

Hızlı ve ölümcül bir klinik seyir gösteren bu tümörlerde bulgular ve görüntüleme yöntemleri çarpıcıdır, ATK için şüphe uyandırır. Ancak kesin tanı için patolojik inceleme gereklidir.

Geliş Tarihi: 07.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 18.Aralık.2023

Dr. Özlem SARAYDAROĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Görükle, Nilüfer / Bursa
Tel: 0533 512 66 75
E-posta: osaraydaroglu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656

Rabia DÖLEK: 0000-0002-1751-7693

Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165

Ercüment GÜRLÜLER: 0000-0002-6008-5494

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada merkezimizde 2011-2022 yılları arasında ATK tanısı almış 18 olgu ele alındı. Klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların tanıdaki yeri ve sağ kalım özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışıldı. Çalışma için Tıbbi Araştırmalar Etik

Kurulu'nun 16 Mayıs 2023 tarih ve 2023-11/16 no'lu kararı ile onay alındı.

Bulgular

Olguların dokuzu erkek, dokuzu kadındır. Yaş aralığı 42-83 olup ortalama 63,6'dır. Başvuru şikayeti yedi hastada (%53,8) solunum sıkıntısı iken altı hastada (%46, 2) boyunda şişliktir. Solunum sıkıntısı olan hastalardan ikisinde ek olarak yutma güçlüğü ve ses kısıklığı, birinde ise öksürmekle ağız ve burundan kanama şikayeti mevcuttur. Boyunda şişlik şikayeti olan hastalardan birinde ek olarak nefes darlığı saptanmıştır. Beş olgunun hazır blok ve preparatları konsültasyon amacıyla bölümümüzde değerlendirilmiş olup bu olguların klinik bilgilerine ulaşılamamıştır ve başvuru şikayetleri bilinmemektedir.

Olguların 11'inde cerrahi prosedür uygulanmış olup tümü total ve totale yakın tiroidektomidir. Yedi olguda tanı insizyonel biyopsi materyalinden verilmiştir.

Tümör çapları bilinen 15 olgunun tümör çapı 3-11 cm aralığında olup ortalama 6,8 cm'dir. Tümör çapı bilgisi makroskopik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve dış merkez patoloji raporları ile belirlenmiştir.

Bir olguda tiroidektomi ile birlikte santral boyun diseksiyonu, diğer bir olguda ise tiroidektomi ile

birlikte santral ve lateral boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Lateral boyun diseksiyonu yapılan olguda beş lenf nodülünde metastaz saptanmıştır.

İki olguda anaplastik ve papiller karsinom birlikteliği saptanmıştır. İki olguda anaplastik karsinom odağından farklı bir lobda papiller mikrokarsinom tespit edilmiştir.

Üç olgu daha önceden multinodüler guatr nedeni ile takiplidir. Bir olgu daha önce Non-Hodgkin lenfoma, diğer bir olgu ise endometrium karsinomu tanısı almıştır.

Histopatolojik incelemede; baskın olan hücre tipi ve paterne göre; olguların 10'unda (%55,6) sarkomatoid, dördünde (%22,2) epiteloid, dördünde (%22,2) dev hücreli alt tip tespit edilmiştir. Olguların klinik ve patolojik özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir.

Olguların sekizine Vimentin immünohistokimyasal boyası uygulanmış olup tümünde (%100) pozitif boyanma gözlenmiştir. On olguda P53 boyası çalışılmış olup dokuzunda (%90) pozitif boyanma tespit edilmiştir. TTF1, 14 olguya uygulanmış olup üçünde (%21,4) pozitif boyanmıştır. Tiroglobulin ile olguların hiçbirinde boyanma gözlenmemiştir. PAX8 yapılan dört olgunun üçünde (%75) pozitif boyanma tespit edilmiştir. PanCK olguların tümüne uygulanmış olup yedisinde (%38,8) fokal, dağınık pozitif boyanma elde edilmiştir. Ki-67 proliferatif aktivite indeksi on

Tablo I. Olguların klinik ve patolojik özellikleri.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Semptom	Eşlik Eden Tiroid Lezyonu	Cerrahi / İnsizyonel Biyopsi	Tümör Çapı (cm)	Tümör Alt Tipi	Metastaz	Takip Süresi (ay)
1	47	E	Boyunda şişlik	Aynı lobda papiller karsinom	Tiroidektomi	5	Epiteloid	-	3
2	77	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomi	7,7	Dev hücreli	Akciğer (takipte)	6
3	60	K	Solunum sıkıntısı	-	İnsizyonel	5	Sarkomatoid	-	1
4	65	K	Solunum sıkıntısı	-	Tiroidektomi	5,2	Sarkomatoid	Akciğer ve torakal vertebra (takipte)	5
5	60	K	Bilinmiyor	Aynı lobda papiller karsinom	Tiroidektomi	Bilinmiyor	Sarkomatoid	-	7
6	43	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomisantral ve sağ boyun diseksiyonu	10	Epiteloid	Akciğer (takipte)	2
7	78	K	Solunum sıkıntısı	-	Tiroidektomi	9	Sarkomatoid	-	8
8	58	E	Bilinmiyor	-	Tiroidektomi	7	Sarkomatoid	-	1
9	42	E	Solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı	-	İnsizyonel	3	Dev hücreli	-	1
10	49	E	Bilinmiyor	-	Tiroidektomi	5	Epiteloid	-	1
11	67	E	Solunum sıkıntısı, ağız ve burundan kanama	-	İnsizyonel	11	Dev hücreli	-	1
12	78	E	Solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı	-	İnsizyonel	6	Sarkomatoid	-	4
13	83	K	Boyunda şişlik, nefes darlığı	-	İnsizyonel	8,5	Sarkomatoid	Akciğer (tanı anında)	7
14	67	K	Solunum sıkıntısı	Farklı lobda papiller mikrokarsinom	Tiroidektomi	5,2	Sarkomatoid	Akciğer (takipte)	39
15	54	E	Boyunda şişlik	-	Tiroidektomi	9	Epiteloid	-	15
16	68	K	Boyunda şişlik	Farklı lobda papiller mikrokarsinom	Tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu	6	Sarkomatoid	-	1
17	80	K	Bilinmiyor	-	İnsizyonel	Bilinmiyor	Dev hücreli	-	3
18	70	K	Bilinmiyor	-	İnsizyonel	Bilinmiyor	Sarkomatoid	-	3

Anaplastik Tiroid Karsinomu

olguda çalışılmıştır. Aktivite indeksi %20-80 arasında değişmekte olup ortalama %48 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda olgular retrospektif olarak incelendiğinden tanı anında kullanılan immünohistokimyasal boyalar yeniden değerlendirilmiştir ve bu nedenle heterojenite göstermektedir.

Dört olguda (%22,2) vasküler invazyon, sekiz olguda (%44,4) tiroid dışı yayılım tespit edilmiştir. Tanı anında bir ve takipte dört olmak üzere toplamda beş olguda (%27,7) akciğerde metastaz ile uyumlu görüntüleme bulguları mevcuttur. Akciğer metastazı olan olgulardan birinde torakal vertebra metastazı da saptanmıştır.

Olguların takip süresi 1-39 ay arasında değişmekte olup ortalama 6 aydır. Olguların 15'i (%83,3) hastalığa bağlı nedenle hayatını kaybetmiştir. On beş olgunun on ikisinde (%80) ölüm tarihlerine dair bilgiye yetersiz kayıtlar nedeniyle ulaşılamadığından ortalama sağ kalım süresi verilememiştir. Ölüm tarihi bilinen üç olguda (%20) sağ kalım süresi ortalama 4 aydır. Bir olgunun tanıdan sonra takibi olmadığından sağ kalımla ilgili bilgiye ulaşılamamıştır. Hayatta kalan iki olguda (%11,1) ise tanıdan 15 ve 39 ay sonra hastaneye başvuru bulunmaktadır.

Tartışma ve Sonuç

ATK nadir görülmekle birlikte tiroid kanseri mortalitesinin en önde gelen nedenlerinden biridir⁸. Ortalama sağ kalım çeşitli serilerde farklılık göstermekle birlikte tanıdan itibaren genellikle 1-6 ay arasında değişmektedir^{9,10}. Ölüm tarihleri bilinen olgularımızda en uzun sağ kalım süresi 5 ay olup ortalama 4 aydır.

Genellikle ileri yaş hastalarda görülen bu tümörlerde kadın baskınlığı mevcuttur (3, 9, 11, 12). Literatürden farklı olarak olgularımızın dokuzu (%50) erkek, dokuzu (%50) kadındır. Yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 63,6 bulunmuştur.

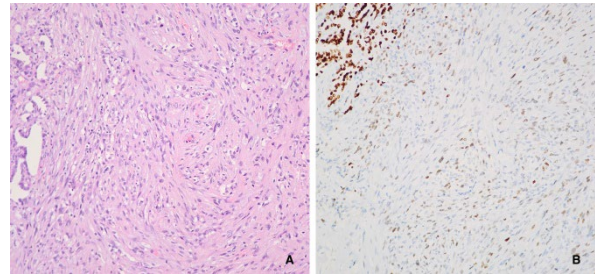
Bu tümörler hızlı progresyon ile karakterizedir, lokal invazyon ve/veya akciğer, kemik, karaciğer, beyin gibi uzak metastazlar ile son derece agresif davranış gösterirler^{2,3}. Olgularımızın beşinde (%27,7) akciğer metastazı mevcuttur. Akciğer metastazı olan bu olgulardan birinde torakal vertebra metastazı da tespit edilmiştir.

Uzun süre hayatta kalan olgular nadir de olsa bulunmaktadır. Beş yıldan fazla sağ kalım olanlarda tanı gözden geçirilir⁷. Bizim olgularımızın birinde tanıdan 15 ay, diğerinde ise 39 ay sonra hastaneye başvuru görünüyor. Bu olgulardan ilkinde tümör tek tiroid lobunda tanımlanmış olup makroskopik tümör çapı 5,2x3,7cm'dir. Histopatolojik olarak sarkomatoid morfoloji gözlenmiştir. Hastanın daha önce endometriyum karsinomu nedeniyle opere olduğu, bu nedenle radyokemoterapi aldığı, kolon polipi

nedeniyle polipektomi, benign kistik lezyon nedeniyle de sol nefrektomi geçirdiği dosya bilgilerinden öğrenilmiştir. Bu olguda sağ kalımın nispeten uzun olması tümörün tek lobda olması ve çapının diğer olgulara göre daha küçük olması ile ilişkilendirilebilir. Diğer olguda ise tümör her iki lobda tanımlanmış olup çapı 9x7cm'dir. Morfolojik olarak epiteloid tip gözlenmiştir. Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan olguda vasküler invazyon ve tiroid dışı yayılım olduğu patoloji raporunda belirtilmiş, daha uzun sağ kalımı açıklayacak bulguya rastlanmamıştır. Bu olguda yanlış tanı ihtimali akla gelmekle birlikte tiroid dışındaki malign bir tümörün metastazını düşündürecek klinik ve radyolojik bilgi mevcut değildir. Bu olguda tümörün epitelyal orjinini gösteren PanCK pozitifliği mevcuttur. Bu nedenle anaplastik özellikler gösteren sarkomatöz ve lenfoid tümörler dışlanmıştır. Tiroglobulin ve TTF1 ile boyanma gözlenmemiştir. Ancak ATK'de beraberinde diferansiye tiroid karsinomu bulunmadığı sürece bu belirteçlerle boyanma beklenmemektedir. Olguda tümörün her iki lob içinde yer alması, büyük çapta olması, epiteloid morfoloji ve PanCK pozitifliği göstermesi, klinik ve radyolojik başka bir lokalizasyonda tümör saptanmaması nedeniyle ATK tanısı verilmiştir.

ATK'de servikal lenf nodülü tutulumu yaygındır ve hastaların %50'sinden fazlasında başvuru anında metastatik hastalık bulunmaktadır^{7,9,11}. Olgularımızın yalnızca birinde (%5,5) lateral boyun diseksiyonu yapılmış olup bu olguda beş lenf nodülünde metastaz saptanmıştır.

Bazı yazarlar önceki veya eş zamanlı tiroid bozukluğunun (iyi huylu veya iyi diferansiye tiroid karsinomu) bir risk olduğunu öne sürmüşlerdir^{2,4,7,8,11}. Bizim olgularımızın ikisinde (%11,1) anaplastik karsinom ile eş zamanlı papiller karsinom invazyonu gözlenmiştir (Şekil 1). Diğer iki olgumuzda (%11,1) anaplastik karsinomdan farklı lobda papiller mikrokarsinom odağı mevcuttur. Ayrıca anaplastik karsinom tanısından önce olguların üçünün (%16,6) multinodüler guatr nedeniyle takipli olduğu dosya bilgilerinden öğrenilmiştir.



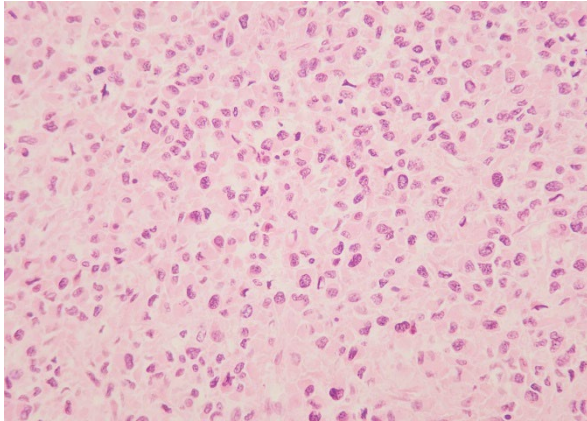
Şekil 1.

A. Diferansiye (papiller) karsinom alanı ile anaplastik karsinom birlikteliği (H&E x200) B. Diferansiye (papiller) karsinom alanı ile anaplastik karsinom alanında PAX8 ile pozitif nükleer boyanma (DAB x200)

ATK'de tümör makroskopik olarak sıklıkla büyük boyutlara ulaşır, her iki lobu tutar ve tiroid dışına yayılır². Tümör çapı ortalama 8 cm olup 3-20 cm arasında değişkenlik gösterebilir^{13,14}. Bizim olgularımızda ise tümör çapı 3-11 cm arasında olup ortalama 6,8 cm'dir. Tümör çapı arttıkça çevre organ ya da dokulara baskıya bağlı dispne, stridor, disfaji, boyun ağrısı, ses kısıklığı gibi semptomlar ortaya çıkar. Hastalar en çok hızlı büyüyen kitle ile başvururlar⁷. Olgularımızın ilk başvuru şikayetleri literatürdeki semptomlarla benzer özelliktedir ve olgularımızın en sık yakınma solunum sıkıntısı olup boyunda şişlik şikayeti ikinci sırada yer almaktadır.

Mikroskopik olarak ATK sarkomatoid, dev hücreli ve epitelooid tip olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Sarkomatoid tipte malign iğsi hücrelerin yüksek dereceli sarkoma benzeyen görünümü hakimdir. Dev hücreli tipte çok sayıda nükleus içeren, belirgin pleomorfizm gösteren hücrelerin proliferasyonu vardır. Epitelooid tipte ise bol eozinofilik sitoplazma içeren skuamoid hücre adaları ve nadiren keratinizasyon izlenir⁵. Bu tümörlerde geniş nekroz alanları, yüksek mitotik aktivite ve infiltratif büyüme paterni dikkat çekicidir^{5,11,15}. Bizim olgularımızın onunda (%55,6) sarkomatoid, dördünde (%22,2) epitelooid, dördünde (%22,2) dev hücreli alt tip gözlenmiştir.

ATK morfolojik olarak üç paternden biri ya da bu paternlerin herhangi bir kombinasyonundan oluşabilir¹⁶. Nadir histolojik varyantlar arasında paucicellular, anjiomatoid, lenfoepitelyoma benzeri ve küçük hücreli tip sayılabilir^{16,17}. Ayrıca çok nadir olarak ATK'nin heterolog rabdoid, kondroid, osteoid bileşenleri içerebileceği belirtilmektedir^{11,17} (Şekil 2).



Şekil 2.

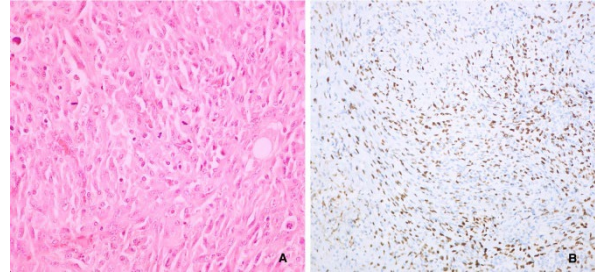
Baskın komponenti epitelooid tip olan olgulardan birinde gözlenen fokal rabdoid morfoloji (H&E x200)

Dünya Sağlık Örgütü'nün dördüncü baskısında tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu ATK'den ayrı bir antite olarak listelenmiştir⁵. Ancak çalışmalar her ikisinin de klinik olarak benzer şekilde davrandığını göstermiştir. Ayrıca moleküler çalışmalarda tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu BRAF V600E

mutasyonlarını barındırır ve folliküler hücre kökenini kanıtlayan TTF1 ve PAX8 immünekspresyonu sergiler. Ayrıca tiroid bezinin skuamöz hücreli karsinomu iyi diferansiye tiroid karsinomları ile birlikte görülebilir ve benzer şekilde ATK'nin bir alt kümesi skuamöz farklılaşma gösterir¹⁸. Bu nedenle tiroidin skuamöz hücreli karsinomu artık ayrı bir antiteden ziyade ATK'nin morfolojik bir alt tipi olarak sınıflandırılmıştır¹⁸⁻²⁰.

ATK'nin tanısı morfolojik olarak anaplastik özellikler gösteren diğer maligniteler ile örtüştüğü için zordur. Çok çeşitli yumuşak doku sarkomlarını, osteoklast benzeri dev hücreden zengin tümörleri, skuamöz hücreli, iğsi hücreli ve küçük hücreli karsinomları, anaplastik/büyük hücreli lenfomaları yakından taklit eder. Tiroid belirteçlerinin kullanımı ATK'yi taklitlerinden ayırmada yardımcı olabilir^{11,16}. Ancak çeşitli çalışmalar ATK'nin değişik bir immüfenotip sergilediğini bildirmiştir^{17,21,22}.

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler genellikle TTF1 ve Tiroglobulin ile ATK'ye eşlik eden diferansiye tiroid karsinomu olmadığı sürece boyanma göstermezler. TTF1 ile bazı olgularda boyanma izlenebilir (Şekil 3). PAX8'in TTF1 ve Tiroglobulin dışında tiroid kökenli hücreleri saptamak için hassas bir belirteç olduğu bildirilmiştir¹⁶. Vakaların yarısı ya da yarısına yakınında pozitif boyanma gösterir^{2,5,11,16,23}. PanCK değişken olmakla birlikte bazı olgularda fokal boyanma gösterdiği belirtilmiştir²³. Vimentin ise daha çok iğsi hücrelerde olmak üzere pozitif boyanma göstermektedir^{17,23}.



Şekil 3.

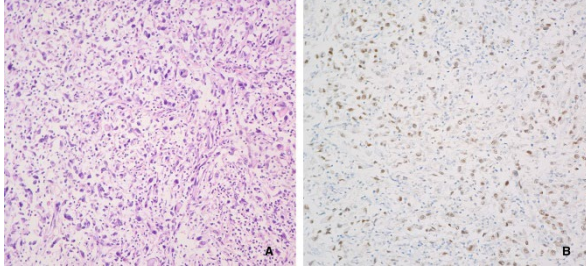
A. Çok sayıda mitotik figür içeren, çaprazlaşan demet benzeri yapılar oluşturan iğsi hücrelerle karakterize sarkomatoid tip (H&E x200) B. Sarkomatoid tipte TTF1 ile pozitif nükleer boyanma (DAB x200)

Güçlü, yaygın nükleer P53 boyanması ve yüksek Ki67 oranı da ATK tanısında yardımcı diğer belirteçlerdir. Ki67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olup %30'un üzerindedir^{2,11,24}.

TTF1 immünohistokimyasal boyası uygulanan on dört olgunun üçünde (%21,4) pozitif boyanma gözlenmiştir. Tiroglobulin ile olguların hiçbirinde boyanma gözlenmemiştir. PAX8 yapılan dört olgunun üçünde (%75) pozitif boyanma tespit edilmiştir (Şekil 4). PanCK olguların tümüne uygulanmış olup yedisinde (%38,8) fokal, dağınık pozitif boyanma elde

Anaplastik Tiroid Karsinomu

edilmiştir. Vimentin sekiz olguda çalışılmış olup tümünde (%100) pozitif boyanma göstermiştir. Ki-67 proliferatif aktivite indeksi oldukça yüksek olup ortalama %48 olarak belirlenmiştir. P53 ile nükleer boyanma ise boya uygulanan olgularımızın büyük çoğunluğunda (%90) görülmüştür.



Şekil 4.

A. Dev hücreli tipte bazılarında multinükleer, bizaar görünümüne hücreler (H&E x200) B. Dev hücreli tipte nükleer PAX8 pozitifliği (DAB x200)

Olgularımızdaki morfolojik bulgulara ek olarak yapılan immünohistokimyasal boyalardan özellikle PAX8 ve P53 pozitifliği ile Ki-67 proliferatif aktivite indeksinin yüksekliğinin tanıtı destekleyen başlıca belirteçler olduğu düşünülmüştür. Vimentin, uygulanan tüm olgularda pozitiflik gösterse de stromal mezankimal elemanları yaygın olarak boyadığından spesifik olmadığı kanısına varılmıştır. Olgularımızın az da olsa bir kısmında diğer belirteçlerle saptanan pozitif boyanma varlığı tanıtı bazı olgularda desteklemektedir.

Moleküler çalışmalar tedaviye ışık tutması yönünden tüm malign tümörlerde olduğu gibi ATK'de de kullanılmakta ve çeşitli mutasyonlar tanımlanmaktadır. Yeni nesil sekanslama çalışmaları ile BRAF V600 ve TP53 gen mutasyonları saptanmıştır (11, 16, 17). Ayrıca bu mutasyonlara ek olarak TERT, RAS, PIK3CA, E1F1AX ve PTEN mutasyonları da yapılan geniş serili bir çalışmada tanımlanmıştır²⁵.

ATK yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Konvansiyonel tedavi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir, bu tedaviler nadiren küratiftir²⁶. Yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmakta ve umut verici moleküler temelli tedaviler araştırılmaktadır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16.05.2023
Karar No: 2023-11/16

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.S.; Veri toplama ve işleme: Ö.Ö.G., E.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.S., R.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.S.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede herhangi bir finansman desteği alınmamıştır

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Karaman N, Yılmaz KB, Özasan C, Altınok M. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Prognostic Factors and Treatment Outcome. *Acta Oncologica Turcica* 2009;42:1-7.
2. Abe I, Lam AK. Anaplastic thyroid carcinoma: Updates on WHO classification, clinicopathological features and staging. *Histol Histopathol* 2021 Mar;36(3):239-48.
3. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005 Apr;103(7):1330-5.
4. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Pathogenesis and Emerging Therapies. *Clinical Oncology* 2010;22:486-97.
5. El-Nagger AK, Baloch ZW, Eng C, Evans HJ, Fagin JA, Faquin WC. Anaplastic thyroid carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Koppel G and Rosai J (eds). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th edition. Lyon: IARC; 2017. 104-6.
6. Nagiah G, Hosain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic Thyroid Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358.
7. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: Biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):453-64.
8. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF et al. Anaplastic thyroid carcinoma: A 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-34.
9. Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999;177:337-9.
10. Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019 Mar;48(1):269-84.
11. Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J, Alexiev BA. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol* 2018 Dec;82:140-8.
12. Besic N, Hocesvar M, Zgajnar J, et al. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid-a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005 Jun;390(3):203-8.
13. Tan RK, Finley RK III, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24 year experience. *Head Neck* 1995;17:41-8.
14. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behaviour, biology and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8:715-26.
15. Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2020;37(5):248-56.
16. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the World Health Organization classification. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35(4):696-715.
17. Liu J, Cui N, Ding W, et al. Anaplastic thyroid carcinoma with chondrosarcomatous differentiation: a case report. *Diagn Pathol* 2020 Jul 21;15(1):89.
18. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022 Mar;33(1):27-63.
19. Juhlin CC, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO Classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2022 Dec;30(2):e220293.
20. Lam AK. Squamous cell carcinoma of thyroid: a unique type of cancer in World Health Organization Classification. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:R177-92.

21. Miettinen M, Franssila KO. Variable expression of keratins and nearly uniform lack of thyroid transcription factor 1 in thyroid anaplastic carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31:1139-45.
22. Ordonez NG, El-Naggar AK, Hickey RC, Samaan NA. Anaplastic thyroid carcinoma. Immunocytochemical study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:15-24.
23. Talbott I, Wakely Jr PE. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma: Practical immunohistochemistry and cytologic look-alikes. *Semin Diagn Pathol* 2015 Jul;32(4):305-10.
24. Lam KY, Lo CY, Chan KW and Wan KY. Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: a 45 year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg* 231;329-38.
25. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid* 2020;30:1505-17.
26. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep* 2007 Mar;9(2):152-8.